



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN
CIENCIAS DE LA SALUD

Evolución a corto y largo plazo (dos años) del recién nacido de bajo peso
para la edad gestacional

LARA GLORIA GONZÁLEZ GARCIA

TESIS DOCTORAL



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Evolución a corto y largo plazo (dos años) del recién nacido de bajo peso
para la edad gestacional

LARA GLORIA GONZÁLEZ GARCIA

TESIS DOCTORAL

Directores:

José Enrique García López

Gonzalo Solís Sánchez



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Evolución a corto y largo plazo (dos años) del recién nacido de bajo peso para la edad gestacional.	Inglés: Short- and long-term follow-up (two years) of small for gestational age babies.
2.- Autor	
Nombre: Lara Gloria González García	DNI/Pasaporte/NIE: [REDACTED]
Programa de Doctorado: Programa Oficial de Doctorado en Ciencias de la Salud. Línea de Investigación en Enfermedades Pediátricas.	
Órgano responsable: Universidad de Oviedo.	

RESUMEN (en español)

El niño con muy bajo peso al nacimiento (menor de 1500g) tiene un riesgo incrementado de morbilidad neonatal que se traducirá en un ingreso neonatal prolongado asociado con frecuencia a dificultades en el crecimiento, produciéndose en los primeros meses de vida restricción de crecimiento extrauterino. Tras superar las complicaciones del periodo neonatal, la tendencia será hacia el *catch-up* en el crecimiento, que se producirá fundamentalmente en los 2 primeros años. Sin embargo, el *catch-up* no siempre es completo, presentando los niños con muy bajo peso al nacimiento peores parámetros de crecimiento que sus pares sanos. Los niños con muy bajo peso al nacimiento y bajo peso para la edad gestacional tienen peor pronóstico. No existe consenso sobre qué gráfica neonatal es mejor utilizar en niños con muy bajo peso al nacer, entre las más utilizadas destacan las gráficas de Fenton 2013 (basadas el crecimiento intrauterino fetal para diferentes edades gestacionales) y las referencias INTERGROWTH-21st (basadas en el crecimiento extrauterino de prematuros sanos o con las mínimas morbilidades). Los objetivos de este estudio fueron: comparar la prevalencia de bajo peso para la edad gestacional y restricción de crecimiento extrauterino en una cohorte de niños con muy bajo peso al nacimiento utilizando las gráficas de Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st, analizar la concordancia entre ambas clasificaciones, comparar la capacidad predictora de somatometría a los 2 años en base al Z-score al nacimiento y al alta utilizando ambas gráficas y analizar los factores relacionados con talla baja a los 2 años.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo incluyendo los niños nacidos entre 2002 y 2017 en el Hospital Universitario Central de Asturias con peso inferior a 1500g. Se incluyeron 635 niños, con una edad gestacional media de $30,2 \pm 2,5$ semanas. La prevalencia de bajo peso para la edad gestacional fue del 36,5% (utilizando Fenton) y el 35,1% (utilizando INTERGROWTH-21st), siendo la concordancia *kappa* entre clasificaciones de 0,88. Al alta hospitalaria, observamos que utilizar las gráficas de Fenton 2013 llevaba a un mayor diagnóstico de restricción de crecimiento extrauterino, con una menor concordancia entre clasificaciones. La prevalencia de restricción de crecimiento extrauterino estática (peso inferior al percentil 10 al alta) osciló entre el 73,8% vs 53,9% (Fenton 2013 vs INTERGROWTH-21st, *kappa* = 0,58) y para restricción de crecimiento extrauterino dinámica (descenso en más de una desviación estándar en el peso al alta) entre el 44,3 vs 29,3% (Fenton vs INTERGROWTH-21st, *kappa* = 0,67). El descenso en desviaciones estándar en los primeros 28 días de vida se relacionó directamente con un aumento de riesgo de diagnóstico de restricción de crecimiento extrauterino al alta hospitalaria.

A los 2 años de edad corregida fueron valorados 513 niños de los 635 incluidos al nacimiento, la prevalencia de talla baja, desnutrición y microcefalia fue del 17,2%, 6,1% y 4,1% respectivamente. El z-score del peso al nacimiento y al alta por Fenton y por INTERGROWTH-21st resultaron útiles para predecir riesgo de talla baja y desnutrición a los dos años (sin diferencias en el AUC de las curvas ROC), siendo el z-score al alta útil además para predecir microcefalia. El bajo peso para la edad gestacional y la duración del ingreso neonatal se identificaron como factores de riesgo independientes para talla baja a los dos años.

Los niños con bajo peso para la edad gestacional y muy bajo peso al nacimiento, presentaron



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

el doble de riesgo de talla baja a los 2 años que los niños con peso adecuado para la edad estacional y muy bajo peso al nacimiento.

Con todo ello, podemos concluir que los niños con muy bajo peso al nacimiento, serán clasificados por Fenton 2013 o INTERGROWTH-21st con un aceptable grado de concordancia, sin encontrar en nuestro estudio diferencias entre ellas a la hora de pronosticar la talla a los 2 años. El uso de Fenton 2013 lleva aun mayor diagnóstico de restricción de crecimiento extrauterino. El Z-score del peso al nacimiento y al alta resulta útil para predecir la somatometría a los 2 años, no habiendo diferencias estadísticas entre utilizar Fenton o INTERGROWTH-21st, por tanto no se puede concluir que un gráfico sea mejor que otro, a pesar de las aparentes ventajas teóricas de utilizar INTERGROWTH-21st. La mayoría de los niños con muy bajo peso al nacimiento logran realizar *catch-up* en su crecimiento a los 2 años. Sin embargo, una proporción significativa de los mismos tienen talla baja a los 2 años, siendo bajo peso para la edad gestacional y la duración del ingreso factores de riesgo independientes de talla baja.

RESUMEN (en Inglés)

Child with very low birth weight (less than 1500 g) has an increased risk of neonatal morbidity that will rebound into a prolonged neonatal admission frequently associated with growth difficulties, with extrauterine growth restriction occurring in the first months of life. After overcoming complications of neonatal period, trend will be towards a catch-up in growth, which will mainly occur in the first 2 years. However, catch-up is not always complete, with very low birth weight children presenting worse growth parameters than their healthy peers. Children who have very low birth weight and who are small for gestational age have a worse prognosis.

There is no consensus on which neonatal chart is better to use in children with very low birth weight, some of the most used charts are FENTON 2013 charts (based on fetal intrauterine growth for different gestational ages) and INTERGROWTH-21st references (based on the extrauterine growth of healthy premature babies or with minimal morbidities). The objectives of this study were: to compare the prevalence of small for gestational age and extrauterine growth restriction in a cohort of children with very low birth weight using Fenton 2013 and INTERGROWTH-21st charts, to analyze the concordance between both classifications, to compare the predictive capacity of somatometry at 2 years based on the Z-score at birth and discharge using both graphs and to analyze the factors related to short stature at 2 years.

An observational retrospective study was carried out including children born between 2002 and 2017 at the Central University Hospital of Asturias who weighed less than 1500g. 635 children were included, with a mean gestational age of 30.2 ± 2.5 weeks. The prevalence of small for gestational age was 36.5% (according to Fenton) and 35.1% (INTERGROWTH-21st). Kappa concordance between classifications was 0.88.

The diagnosis of extrauterine growth restriction was more probable using Fenton 2013 graphs at discharge, with a lower concordance between classifications. Prevalence of static extrauterine growth restriction (weight below the 10th percentile at discharge) ranged between 73.8% vs 53.9% (Fenton 2013 vs INTERGROWTH-21st, $\kappa = 0.58$) and for dynamic extrauterine growth restriction (decrease in more than one standard deviation in weight at discharge) between 44.3% vs 29.3% (Fenton vs INTERGROWTH-21st, $\kappa = 0.67$). Decrease in Z-score in the first 28 days of life was directly related to an increased risk of a diagnosis of extrauterine growth restriction at hospital discharge.

At 2 years of corrected age, 513 children of the 635 included at birth were assessed, prevalence of short stature, malnutrition and microcephaly was 17.2%, 6.1% and 4.1% respectively. Birth and discharge weight Z-score by Fenton and INTERGROWTH-21st were useful for predicting risk of short stature and malnutrition at two years (without differences in the AUC of the ROC curves). Weight z-score at discharge was also useful for predicting microcephaly. Small for gestational age and length of stay were identified as independent risk factors for short stature at two years.

We can conclude that children with very low birth weight are classified by Fenton 2013 or INTERGROWTH-21st with an acceptable degree of concordance, without finding differences between them when predicting height at 2 years in our study. Using Fenton 2013 charts, the diagnosis of extrauterine growth restriction was more probable. Birth and discharge weight Z-score was useful to predict somatometry at 2 years, without statistical differences between



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

using Fenton or INTERGROWTH-21st. For this reason, we cannot conclude that one graph is better than the other, despite of the apparent theoretical advantages of using INTERGROWTH-21st. Most children with very low birth weight do catch-up at 2 years of age. However, a significant proportion of them have short stature at 2 years, small for gestational age and length of stay were identified as independent risk factors for short stature at 2 years.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN _____

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, los doctores Enrique García y Gonzalo Solís, por ofrecerme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral, por compartir conmigo su infinito conocimiento, por su tesón para solucionar las dificultades que fueron surgiendo en el camino y por enseñarme a crecer como profesional y como persona a lo largo de todos estos años.

También quiero dar las gracias a todos los profesionales sanitarios del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias que colaboran en la atención de los niños con muy bajo peso al nacer, sin ellos no habría sido posible la realización de esta tesis doctoral. Asimismo quiero dar las gracias a la Universidad de Oviedo y a todos aquellos que de manera indirecta han hecho que esto sea posible

Por último, quiero agradecer a mis padres y a Alejandro su apoyo incondicional, su ayuda y su confianza en mí.

“El trabajo ayuda siempre, puesto que trabajar no es realizar lo que uno imaginaba, sino descubrir lo que uno tiene dentro.”

Boris Pasternak

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Prematuridad	1
1.1.1 Definición prematuridad, clasificación por edad gestacional y peso al nacimiento	1
1.1.2 Epidemiología prematuridad	1
1.1.3 Etiología prematuridad	3
1.1.4 Morbilidad en el periodo neonatal asociada a la prematuridad	5
1.1.5 Morbilidad a largo plazo asociada a la prematuridad	7
1.2 Crecimiento	9
1.2.1 Características generales del crecimiento.....	9
1.2.2. Crecimiento intrauterino.....	15
1.2.2.1 Factores implicados en el crecimiento intrauterino.....	15
1.2.2.2 Bajo peso para la edad gestacional. Restricción del crecimiento intrauterino	20
1.2.3 Crecimiento del niño prematuro.....	25
1.2.4 Restricción de crecimiento extrauterino	27
1.2.5 Monitorización del crecimiento	39
1.2.6 Gráficas de crecimiento.....	40
1.2.7 Crecimiento tras el alta hospitalaria	45
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	57
2.1 Hipótesis nula	57
2.2 Objetivos principales	57
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	60
3.1 Diseño.....	60

3.2 Población, periodo y lugar de estudio	60
3.3 Referencias de crecimiento utilizadas	61
3.4 Pacientes incluidos en el estudio	61
3.5 Variables recogidas en el periodo neonatal	62
3.5.1 Somatometría neonatal	62
3.5.2 Datos perinatales y morbilidad neonatal	64
3.6 Variables recogidas a los 2 años de edad corregida	64
3.6.1 Somatometría.....	64
3.6.2 Patología asociada	65
3.6.3 Ingresos hospitalarios en los 2 primeros años	65
3.7 Análisis estadístico	65
3.8 Consideraciones éticas.....	66
3.9 Financiación	67
4 RESULTADOS	69
4.1 Análisis de la muestra en el periodo neonatal	69
4.2 Somatometría al nacimiento	71
4.3 Somatometría al alta hospitalaria	73
4.3.1 RCEU estática	73
4.3.2 RCEU dinámica.....	74
4.3.3 RCEU verdadera.....	76
4.3.3.1 RCEU verdadera estática.....	76
4.3.3.2 RCEU verdadera dinámica	78
4.4 Factores asociados a RCEU	82
4.4.1 Análisis factores perinatales.....	82

4.4.2 Influencia de la descanalización en los primeros 28 días de vida con RCEU	84
4.4.3 Cambios a lo largo del tiempo durante el periodo de estudio	85
4.5 Seguimiento a los 2 años	86
4.5.1 Descripción de la muestra seguida los 2 primeros años	86
4.5.2 Crecimiento en los dos primeros años	88
4.5.2.1 Evolución de los pacientes RCIU a los 2 años	88
4.5.2.2. Evolución de los pacientes RCEU estática a los 2 años	91
4.5.2.3 Evolución de los pacientes RCEU verdadera estática a los 2 años	92
4.5.2.4 Evolución de los pacientes RCEU dinámica a los 2 años	93
4.5.2.5 Evolución de los pacientes RCEU verdadera dinámica a los 2 años	95
4.5.3 Influencia del Z-score al alta y al nacimiento en la somatometría a los 2 años	96
4.5.3.1 Influencia Z-score del peso al nacimiento en la somatometría a los 2 años	96
4.5.3.2 Influencia Z-score del peso al alta en la somatometría a los 2 años	97
4.5.3.3 Influencia del Z-score de la longitud al nacimiento y al alta en la somatometría a los 2 años	99
4.5.4 Correlación entre la somatometría neonatal y el Z-score de la talla a los 2 años de edad corregida	100
4.6 Talla baja a los 2 años de edad corregida	100
4.7 Otros aspectos evolutivos a los 2 años	104

4.7.1 Ingresos hospitalarios en los dos primeros años	104
4.7.2. Morbilidad asociada a los 2 años de vida.....	106
4.7.2.1. Patología neurológica	106
4.7.2.2. Patología gastrointestinal.....	108
4.7.2.3. Patología respiratoria	108
4.7.2.4. Patología nefrourológica	108
5 DISCUSIÓN.....	109
5.1 Aportación de nuestro estudio	110
5.2 Epidemiología y relevancia del nacimiento de niños con MBPN.....	110
5.3 Valoración somatométrica al nacimiento de niños con MBPN	114
5.4 Valoración somatométrica al alta de niños con MBPN. Restricción de crecimiento postnatal.....	115
5.5 Importancia somatométrica a los 28 días en niños con MBPN.....	124
5.6 Valoración somatométrica a los 2 años en niños con MBPN	125
5.7 Evolución de niños con antecedente de MBPN y RCIU a los 2 años	126
5.8 Relación entre somatometría neonatal y somatometría a los 2 años	127
5.9 Factores relacionados con talla baja a los 2 años en niños con MBPN..	128
5.10 Factores relacionados con desnutrición a los 2 años en niños con MBPN.....	132
5.11 Factores relacionados con microcefalia a los 2 años en niños con MBPN.....	132
5.12 Factores relacionados con obesidad a los 2 años en niños con MBPN.....	133
5.13 RCEU dinámica vs RCEU estática	133
5.14 Limitaciones	134

5.15 Fortalezas.....	134
6 CONCLUSIONES	135
7 BIBLIOGRAFÍA	138
8 ANEXOS	159
8.1 Anexo 1. Consentimiento informado	160
8.2 Anexo 2. Autorización Comité de Ética.....	162
8.3 Anexo 3. Publicaciones	163

ABREVIATURAS

BPEG: bajo peso para la edad gestacional

CRIB: “clinical risk index for babies”

DAP: ductus arterioso persistente

DBP: displasia broncopulmonar

DE: desviación estándar

EBPN: extremo bajo peso al nacimiento

ECN: enterocolitis necrotizante

EG: edad gestacional

GH: hormona de crecimiento

GMFCS: clasificación funcional motora gruesa

HIV: hemorragia intraventricular

IC: intervalo de confianza

IGF: factores de crecimiento similares a la insulina

IMC: índice de masa corporal

IW-21: INTERGROWTH-21st

LMPV: leucomalacia periventricular

LP: lactógeno placentario

MBPN: muy bajo peso al nacer

NP: nutrición parenteral

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

ORa: odds ratio ajustado

P: percentil

PAEG: peso adecuado para la edad gestacional

PC: perímetro craneal

PE: prematuro extremo

PGH: hormona de crecimiento placentaria

RCEU: restricción del crecimiento extrauterino

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino

RIQ: rango intercuartílico

RN: recién nacido

ROP: retinopatía del prematuro

SDR: síndrome de distrés respiratorio

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal

VM: ventilación mecánica

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Prematuridad

1.1.1 Definición prematuridad, clasificación por edad gestacional y peso al nacimiento

El parto prematuro es aquel que se produce antes de la semana 37 de gestación o antes de 259 días desde la fecha de última regla^[1].

La prematuridad se clasifica en función de las semanas de gestación en prematuro extremo (PE) (<28 semanas), muy prematuro (entre la 28 y 31 semanas completas) y prematuro moderado-tardío (entre la 32 y 36 semanas completas). El corte en la semana 37 es algo arbitrario ya que los bebés nacidos en las semanas 37 o 38 de gestación tienen más riesgo de complicaciones que los nacidos en la semana 40^[2].

Se considera bajo peso al nacimiento aquel que es inferior a 2.500 g. Dentro de él se diferencian los subgrupos: muy bajo peso al nacimiento (MBPN), menor de 1500 g y extremado bajo peso al nacimiento (EBPN), menor de 1000 g^[3].

1.1.2 Epidemiología prematuridad

Cada año se producen unos 15 millones de partos prematuros en todo el mundo, lo que supone el 11,1% del total de partos^[4]. Aproximadamente el 60% de los partos prematuros se producen en África Subsahariana y la parte sur de Asia, donde hay una tasa de parto prematuro del 13,3%, frente al 8,6% en países desarrollados^[4]. Hay 11 países en el mundo con tasas de prematuridad del 15% o superiores: India, China, Nigeria, Pakistán, Indonesia, EEUU, Bangladesh, Filipinas, República Democrática del Congo y Brasil^[4]. Solo el 15% de los partos prematuros se producen antes de la semana 32^[5].

En Europa, alrededor del 8,7% de todos los niños han nacido prematuramente; de ellos, el 5,1% son PE y el 10,8% nacidos muy prematuros, entre 28-32 semanas de gestación^[6].

De forma similar, en España el porcentaje de partos prematuros oscila entre el 7-8%, representando los menores de 32 semanas en el 2017 el 13,4% de los prematuros^[7].

En Asturias, unido a una marcada caída en la natalidad en los últimos años, se observó un descenso de la prematuridad, pasando del 8,4% de los nacidos vivos en 2010 al 6,9% en 2017^[8]. El porcentaje de menores de 32 semanas también descendió en dicho periodo desde el 0,92% al 0,78% de todos los recién nacidos (RN). En la figura 1 se muestra la distribución por peso de los nacidos vivos con muy bajo peso al nacimiento en Asturias durante 2018.

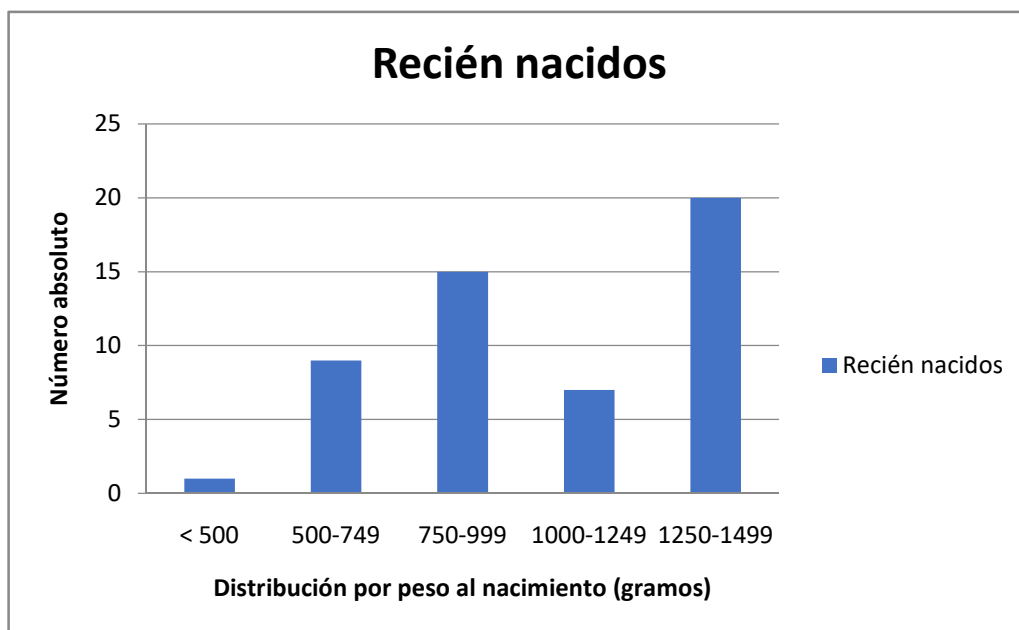


Figura 1. Distribución por peso de los recién nacidos vivos con muy bajo peso al nacimiento, Asturias 2018^[9]

Los avances en los cuidados perinatales y neonatales en los países desarrollados han permitido una mayor supervivencia de estos niños, la cual va a depender de la edad gestacional (EG) y peso al nacimiento. Así, la supervivencia en PE ha pasado de un 25% a

finales de la década de los 70 a más del 50% en los inicios del 90, con un incremento constante desde esa fecha^[10]. Sin embargo, la mitad de los bebés nacidos antes de la semana 32 fallecen en los países menos desarrollados^[11].

En España, según datos extraídos red SEN1500, la mortalidad en menores de 1500 g descendió de forma importante en los últimos 15 años fundamentalmente a expensas de los RN con EBPN. Así, la mortalidad en 2004 fue del 17,1% (10,2-20,9) y en 2018 del 12,5% (5,4-15,8)^[12].

1.1.3 Etiología prematuridad

El parto prematuro puede ocurrir de forma espontánea (en relación con el inicio espontáneo del parto o rotura prematura de membranas, representando aproximadamente el 80% de los casos) o iniciado por el propio médico por causas maternas o fetales.

El parto prematuro espontáneo (inicio de las contracciones uterinas antes de la semana 37) tiene una etiología multifactorial, que se expone en la tabla I, aunque en múltiples ocasiones se desconoce la causa^[13-15].

Tabla I. Etiología de la prematuridad

Factores maternos	Edad materna extrema (≤ 18 o ≥ 40 años)
	Periodos intergenésicos cortos (< 6 meses entre embarazos)
	Bajo o alto índice de masa corporal (IMC)
	Infección materna: infección urinaria, malaria, vaginosis bacteriana, VIH, sífilis o enfermedad periodontal ^[15]
	Consumo de tabaco, alcohol o tóxicos
	Hipertensión arterial, diabetes, enfermedad renal
Factores obstétricos	Insuficiencia cervical ^[16]
	Malformaciones uterinas, miomas, cirugía uterina
	Gestación múltiple (sobredistensión uterina, riesgo x 10) ^[17]
	Antecedente de parto prematuro espontáneo (<34 semanas)
	Rotura prematura de membranas
	Alteraciones del volumen de líquido amniótico
	Corioamnionitis
Factores fetales	Sexo varón (55% casos) ^[18,19]
	Malformación fetal
Factores sociales	Bajo nivel socioeconómico y educacional
	Estrés, ejercicio físico excesivo
	Raza negra (x2)
	País en vías de desarrollo

El parto prematuro que se produce de forma electiva puede ser debido a preeclampsia grave, desprendimiento de placenta, rotura uterina, colestasis materna, sufrimiento fetal y en algunos casos a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)^[20]. Diversas condiciones maternas como la enfermedad renal, la hipertensión, la obesidad o la diabetes aumentan el riesgo de complicaciones maternas como la preeclampsia, determinando que haya que

inducir el parto prematuramente. Hoy día, la epidemia mundial de obesidad y diabetes y la avanzada edad materna asociado al uso de técnicas de reproducción asistida y el aumento en las gestaciones múltiples, han llevado a un aumento de riesgo de parto prematuro^[18,21,22].

1.1.4 Morbilidad en el periodo neonatal asociada a la prematuridad

Las complicaciones de la prematuridad son la causa subyacente de la mayor morbi-mortalidad infantil de los RN prematuros, en comparación con los nacidos a término. El riesgo de complicaciones aumenta con el descenso de la EG y del peso al nacer. Los nacidos antes de la semana 25 de gestación tienen la mayor tasa de mortalidad (50%) y si sobreviven tienen el mayor riesgo de secuelas^[23].

La mayor parte de los niños de MBPN necesitan reanimación al nacer y el 60% precisan intubación endotraqueal^[24]. En la tabla II se presenta la morbilidad a corto plazo asociada a la prematuridad.

Tabla II. Morbilidad a corto plazo asociada a la prematuridad

Respiratoria	Síndrome de distrés respiratorio (SDR): 93% en <28 semanas ^[25]
	Displasia broncopulmonar (DBP): 54% en <29 semanas ^[26]
	Apneas (31,1%) ^[26,27]
	Hemorragia pulmonar
	Neumotórax (3,5%) ^[27]
Cardiovascular	Ductus arterioso persistente (DAP): 30% de los niños con MBPN ^[28]
	Hipotensión arterial (20,1%) ^[27]
Neurológica	Hemorragia intraventricular (HIV): la HIV grave (grados III y IV) se produce en un 12-15% de los niños con MBPN ^[25]
	Leucomalacia periventricular (4%) ^[26]
Metabólica	Hiperglucemia/hipoglucemia
	Hipotermia
Gastrointestinal	Enterocolitis necrotizante (ECN): 2-10% de los niños con MBPN. Más del 90% se producen en niños con MBPN nacidos antes de la semana 32.
Infeciosas	Sepsis vertical ^[26] y nosocomial. La prevalencia de sepsis nosocomial es del 21% en niños con MBPN que sobrevivieron más de 3 días ^[29] . Las bacterias gram positivas originan el 70% de los casos de sepsis nosocomial, siendo el 48% por <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> ^[29] .
Sensorial	Retinopatía del prematuro (ROP) ^[30] . ROP \geq grado 3, en el 12% de los < 29 semanas ^[26] .
	Hipoacusia
Hematológicas	Anemia (38,3%) ^[27]
	Ictericia

1.1.5 Morbilidad a largo plazo asociado a la prematuridad.

A largo plazo los niños con MBPN tendrán con más frecuencia ingresos hospitalarios, daño neurológico, enfermedades crónicas y problemas de crecimiento.

El avance en los cuidados perinatales y neonatales ha ido asociado a un aumento en la supervivencia y a una disminución de la morbilidad para la misma EG. Sin embargo, al aumentar la supervivencia de niños con menor EG, es difícil valorar el descenso en la morbilidad^[31].

Entre los cambios más reseñables, ha habido un aumento en la administración de corticoides prenatales, una disminución en el uso de los corticoides postnatales, descenso en la intubación al nacimiento, disminución en la hemorragia intraventricular (HIV) grave y en la sepsis tardía^[31]. El uso del surfactante, el sulfato de magnesio prenatal y los avances en la ventilación (incluyendo el uso de la ventilación no invasiva y la ventilación controlada por volumen) también han contribuido a disminuir la morbimortalidad^[32].

❖ Ingreso hospitalario:

El riesgo de hospitalización recurrente aumenta a medida que disminuye la EG. El riesgo relativo de ingresar en los 10 primeros años en PE (< 28 semanas) en comparación con los a término es de 4,92 (IC 95%: 4,58-5,30)^[24]. La principal causa de ingreso en los 2 primeros años son las infecciones, los problemas respiratorios incluyendo la bronquiolitis y el asma, y los problemas gastrointestinales como las gastroenteritis o el reflujo gastroesofágico^[33].

❖ Enfermedades crónicas:

Daño neurológico: complicación a largo plazo de gran relevancia. Su prevalencia aumenta a medida que disminuye el peso al nacer y la EG.

El déficit cognitivo y los déficits motores y sensoriales son habituales en estos niños, siendo frecuentemente graves y persistiendo en la infancia y edad adulta.

La prevalencia de discapacidad grave analizada en niños de edad escolar con antecedente de prematuridad extrema (nacidos entre 1995-2007) se situó en el 17-46%, teniendo el mayor riesgo los menores de 25 semanas nacidos en 1995^[34-37]. En otras series seguidas hasta los 18-24 meses (prematuros extremos nacidos entre 2008 y 2011), se observó que aproximadamente la mitad tenían discapacidad grave^[38,39].

Los problemas neurológicos observados más frecuentemente son:

- Retraso del lenguaje^[40,41].
- Problemas psicológicos y del comportamiento^[42].
- Discapacidad funcional: 40% en < 26 semanas de gestación^[43].
- Déficit motor (retraso motor fino o grueso o parálisis cerebral): 60,04/1000 en < 1500 g vs 1,16/1000 en >2500 g^[44].
- Déficit sensorial (incluyendo las pérdidas de visión y audición)^[45-47].

Enfermedad renal crónica: el riesgo de enfermedad renal crónica en la infancia y edad adulta aumenta (x 2-3) a medida que disminuye la EG, siendo los PE el grupo de más riesgo.^[48]

Alteración en la capacidad pulmonar/ asma: el 56% de los PE tienen a los 11 años una espirometría patológica y el 27% tienen una prueba broncodilatadora positiva, siendo más frecuentes las alteraciones pulmonares en aquellos niños que tuvieron displasia broncopulmonar (DBP). En la edad adulta se observa una menor capacidad pulmonar en los nacidos con MBPN respecto a los controles^[49,50].

Aumento del riesgo cardiovascular: la prematuridad, el bajo peso al nacer y el crecimiento postnatal inadecuado se relacionan con la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y cambios metabólicos como el aumento de la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa^[51-55]. Crump *et al*^[53] demostraron un mayor riesgo de isquemia cardiaca en prematuros en comparación con nacidos a término tras analizar una cohorte de 2

millones de pacientes con edades comprendidas entre los 30 y 43 años. El riesgo de isquemia cardíaca fue inversamente proporcional a la EG y se mantuvo incluso en los nacidos en las semanas 37-38 de gestación en comparación con los nacidos en las semanas 39-41^[53].

Se ha demostrado que el bajo peso al nacer en combinación con el aumento de peso acelerado durante la niñez se asocia con el mayor índice de riesgo de enfermedad cardiovascular futuro^[56-58].

Los niños con MBPN tienen en la edad adulta una mayor masa grasa, menor masa magra y un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar prediabetes o diabetes tipo 2, además de tener una mayor presión sistólica y diastólica en comparación con controles sanos, aún teniendo similar índice de masa corporal (IMC) y perímetro abdominal en la cuarta década de la vida^[59]. Este aumento del riesgo cardiovascular, no se relaciona con una mayor prevalencia de sobrepeso u obesidad en niños con MBPN, aun cuando hayan tenido antecedente de bajo peso para la edad gestacional (BPEG) o restricción de crecimiento extrauterino (RCEU)^[60].

1.2 Crecimiento.

1.2.1 Características generales del crecimiento.

El crecimiento humano es un proceso complejo altamente dependiente de la genética, la nutrición y factores ambientales. Se inicia con la fecundación y finaliza con la pubertad. La multiplicidad de factores que influyen en el mismo hace que su valoración sea un indicador sensible del estado de salud, sobre todo durante la infancia^[61].

Los 1000 primeros días, desde la concepción hasta los 2 años, abarcan el periodo de mayor susceptibilidad a la influencia ambiental que tendrá consecuencias en la salud y el desarrollo físico del niño. Debido a los grandes requerimientos energéticos de este periodo, un déficit nutricional aparentemente sutil tendrá consecuencias a largo plazo^[62].

El crecimiento humano no afecta solo al peso y la talla sino que también se asocia a cambios en la composición corporal (grasa, masa muscular y agua) y se caracteriza por^[63]:

- Ser pulsátil, con períodos de crecimiento rápido ("brotes de crecimiento") que están separados por periodos de crecimiento no medibles. El crecimiento también es estacional, con velocidades de crecimiento mayores durante los meses de primavera y verano.
- Es variable, la velocidad del mismo varía desde la fecundación hasta al final de la adolescencia.
- Es predecible. La correlación entre longitud y talla adulta es baja al nacimiento: 0,25 pero esta aumenta a 0,8 a los 2 años. A partir de esta edad hasta los 9 años, el niño habitualmente se mantiene en el mismo canal de crecimiento.

Crecimiento de recuperación y programación

El crecimiento de recuperación o *catch-up* fue descrito por primera vez en 1954 por Bauer, quien observó que los niños que se recuperaban del síndrome nefrótico crecían más rápido que la tasa de crecimiento esperada^[64]. El *catch-up* se define como la aceleración del crecimiento por encima de los límites normales en respuesta a la detención del mismo tras una enfermedad o un periodo de inanición; esta recuperación puede ser total o parcial dependiendo si la altura final es acorde con la talla diana. El fenómeno de *catch-up* es una respuesta adaptativa conservada evolutivamente que se produce en mamíferos, aves y peces, aparte de humanos^[65]. Sin embargo, el crecimiento postnatal acelerado tiene un coste biológico a largo plazo (obesidad, enfermedades no transmisibles, envejecimiento), que se compensa en parte por los beneficios a corto plazo, resumido en el concepto "crece ahora, paga luego"^[65].

Los mecanismos exactos de recuperación del crecimiento siguen sin conocerse, se han propuesto dos hipótesis: la hipótesis neuroendocrina y la hipótesis de la placa de crecimiento.

Posteriormente este concepto se amplió para incluir a los niños con RCIU, que mostraban un crecimiento posnatal rápido, como resultado de la recuperación de la desnutrición padecida intraútero, aunque no cumple con todos los criterios^[64,66].

La programación es el proceso a través del que cual un estímulo o insulto desencadena una respuesta permanente. La exposición a un insulto en un periodo crítico del desarrollo no afecta solo al crecimiento, sino que puede influir en la estructura y/o función fisiológica del organismo a lo largo de toda la vida. El periodo intrauterino y en menor medida las primeras semanas y meses de vida son considerados periodos críticos para la mayoría de los sistemas^[67,68].

Se cree que estos efectos pueden estar mediados por adaptaciones en la expresión génica, lo que da como resultado diferencias duraderas en el desarrollo de órganos y la función de los genes. Tales alteraciones pueden ocurrir incluso en ausencia de cambios en el peso al nacer^[68].

Barker *et al* publicaron en 1990 un estudio realizado sobre 5.654 hombres nacidos entre 1911-1930 en 6 distritos diferentes de Inglaterra y Gales; en los que constaba el registro del peso al nacimiento y al año de vida^[69]. Los hombres que tuvieron un menor peso al nacimiento y al año de vida tenían la tasa más elevada de fallecimiento post-isquemia miocárdica. Se encontró también una asociación geográfica entre la mortalidad materna e infantil y la mortalidad adulta 70 años después. Este autor formuló en 1992 la teoría del fenotipo ahorrador, para explicar la asociación entre la RCIU y el desarrollo posterior de resistencia insulínica y síndrome metabólico. La malnutrición materna durante la gestación desencadena una serie de adaptaciones metabólicas en el feto que en la edad adulta

aumentan el riesgo de hipertensión arterial, resistencia insulínica y enfermedad cardiovascular, especialmente si hay aporte calórico excesivo^[70].

Fases del crecimiento normal

En 1989, Karlberg^[71] propuso el modelo de las 3 fases del crecimiento en talla, llamado “modelo IPC” (Fetal-Infancy, Childhood, Puberty). Según este modelo la curva de crecimiento normal se forma por el solapamiento del crecimiento fetal/primer infancia, el crecimiento prepuberal y el crecimiento puberal. El objetivo de este modelo es relacionar sus distintos componentes con los factores biológicos de los que dependen.

1- Crecimiento fetal-1º infancia^[71,72].

Se extiende desde la mitad del embarazo hasta los 2-3 años. El crecimiento fetal depende del estado nutricional (la nutrición depende a su vez de la función placentaria), tamaño materno y tamaño uterino, influyendo escasamente el genotipo, salvo en el caso de anomalías genéticas. En los primeros meses de vida la nutrición continúa siendo el principal factor determinante de crecimiento. La regulación hormonal del crecimiento es mediada por la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), no por la hormona de crecimiento (GH).

El crecimiento en la primera infancia (2º-3º año de vida) depende de la nutrición con una progresiva influencia del genotipo. Aumenta la correlación entre la talla del niño y la talla diana familiar. Se produce la canalización del crecimiento entre el 2º y 3º año en función de la talla diana familiar, la talla adulta futura y el ritmo de maduración del niño. El eje GH-IGF asume progresivamente la regulación hormonal del crecimiento, estando presente de forma clara a los 6 meses de vida.

La velocidad de crecimiento durante el periodo fetal es muy rápida y continúa siéndolo durante los 3 primeros años, aunque cae en el periodo postnatal respecto a la vida intrauterina.

Rebote adiposo:

Entre el nacimiento y los 2 años de vida el peso del niño se multiplica por 4 aproximadamente, alcanza el 50% de su talla adulta y el 90% de su perímetro craneal (PC).

Tras la recuperación de la pérdida ponderal fisiológica de los primeros días de vida, en los primeros 2 meses de vida se produce una ganancia de peso de 30-35 g/día. Posteriormente se produce una caída en la velocidad de ganancia de peso, manteniéndose estable en 5-6 g/día hasta los 5 años. El IMC alcanza su pico a los 6-9 meses, disminuyendo posteriormente hasta alcanzar sus niveles más bajos a los 5-7 años. Posteriormente se produce un periodo de aumento en la grasa corporal (rebote adiposo) con aumento del IMC, que continúa incrementándose hasta el inicio de la pubertad, alcanzando el IMC adulto a los 18 años^[62].

Un rebote adiposo precoz, cuyo patrón típico es el IMC bajo seguido de IMC alto tras el rebote adiposo, a una edad media de 3 años (en lugar de 6 años) se relaciona con un aumento en el riesgo de obesidad, la diabetes y la enfermedad coronaria. El bajo IMC antes del rebote adiposo sugiere un estado de deficiencia energética en fases precoces del crecimiento. La desnutrición en el periodo fetal o en los primeros años producirá una reprogramación del metabolismo que tendrán efectos adversos a largo plazo, especialmente en casos en los que se asocie obesidad^[73].

2- Crecimiento prepuberal^[71,72]:

El crecimiento en esta fase es dependiente del genotipo y regulado por el eje GH-IGF, aunque también participan otros ejes hormonales (tiroideo, suprarrenal...). Se inicia al final

del primer año y se prolonga hasta que finaliza el crecimiento.

La deceleración en la velocidad de crecimiento continúa durante el periodo prepuberal, manteniendo una velocidad de crecimiento de 5-7 cm/año, experimentando un nódido justo antes del estirón puberal (4,5-5 cm/año). Este patrón es especialmente llamativo en los niños con retraso constitucional del crecimiento, que llegan a alcanzar una velocidad de crecimiento de 2-3 cm/año. Los niños con talla baja familiar o retraso constitucional del crecimiento crecen con una velocidad de crecimiento por debajo de percentil 50 (P50).

3- Crecimiento puberal^[71,72].

El crecimiento depende del genotipo, está regulado de forma sinérgica por las hormonas sexuales y el eje GH-IGF. En mujeres el estirón puberal se produce habitualmente con la aparición del botón mamario (estadio Tanner II) a la edad de 10,5-11 años. La menarquía aparece en estadio IV de Tanner, con el estirón puberal prácticamente finalizado, 2 años después de la aparición del botón mamario. Tras la menarquía las mujeres crecen 6-7 cm de media.

En varones el inicio de la pubertad se produce con un volumen testicular de 4 ml, sin embargo el estirón puberal no se produce hasta los 12,5-13 años, en estadio III de Tanner.

La ganancia de talla durante la pubertad hasta finalizar el crecimiento supone un 15-20% de la talla adulta, predominando el crecimiento del tronco sobre el de extremidades. La maduración normal, adelantada o retrasada respecto a la media, no modifica la talla final, sino la edad a la que se alcanza la talla final.

1.2.2 Crecimiento intrauterino.

Analizamos el crecimiento prenatal de forma independiente del crecimiento en la 1ª infancia dada su gran trascendencia, ya que la talla al nacimiento representa un marcador de dicho periodo y su alteración representa una categoría propia de hipocrecimiento.

1.2.2.1 Factores implicados en el crecimiento intrauterino.

El crecimiento intrauterino abarca el complejo proceso de transformación partiendo de una única célula a un ser pluricelular con órganos y tejidos.

Los principales agentes reguladores del crecimiento son el aporte adecuado de nutrientes, la utilización óptima de los mismos por el embrión y la expresión correcta de factores de transcripción y crecimiento tisulares. La secreción hormonal fetal no es un factor de limitante para el crecimiento, aunque si regula el crecimiento y diferenciación de los órganos. El estado nutricional materno adecuado junto con el desarrollo placentario actúan como factores limitantes del crecimiento fetal^[74].

En las 12 primeras semanas se produce la embriogénesis, periodo en el que se forman los órganos, y desde la semana 12 hasta el parto tiene lugar el periodo fetal, en el que los órganos alcanzan la maduración funcional para ser compatibles con la vida extrauterina.

Periodo embrionario: es un periodo de multiplicación celular acelerado. En la primera semana de gestación la proliferación celular es muy intensa, sin que se aprecien estructuras diferenciadas. En la segunda semana la masa celular se diferencia en ectodermo y endodermo, apareciendo el mesodermo en la tercera semana. A partir de entonces tiene lugar la organogénesis.

La diferenciación celular es el proceso por el cual una célula indiferenciada pluripotente da lugar a células diferenciadas que se agrupan posteriormente para constituir tejidos y órganos. El proceso de diferenciación tiene lugar gracias a factores de transcripción, que regulan la diferenciación celular. Los genes homeobox regulan la síntesis de factores de transcripción y

se ven implicados en la diferenciación celular, sus mutaciones darán lugar a malformaciones fetales^[75]. Otros factores de transcripción implicados en la diferenciación celular son el PPAR gamma, la miogenina, el CBFA1 y el SOX9^[74]. En este periodo el retraso de crecimiento se debe fundamentalmente a factores cromosómicos, infecciosos o tóxicos, y afecta al mismo de forma armónica.

Periodo fetal: se produce un aumento en la velocidad de crecimiento, alcanzando el máximo en crecimiento longitudinal en la semana 18 y la máxima velocidad de ganancia ponderal en la semana 34. En torno a la EG a término, se produce una desaceleración del crecimiento, en parte por la limitación del espacio uterino y en parte por la incapacidad de la placenta para atender la elevada demanda energética; esta limitación finaliza tras el nacimiento. Durante este periodo los órganos fetales aumentan en tamaño y en su complejidad funcional^[74].

La salud materna así como su estado nutricional, el tamaño uterino y placentario, y la circulación fetoplacentario, así como el aporte de nutrientes al feto, son los principales condicionantes del desarrollo fetal^[76].

La desnutrición materna antes de la implantación placentaria puede condicionar el crecimiento fetal posterior y la expresión de IGF-1. Así, se ha visto que la manipulación nutricional de embriones (ratón, oveja) en medios de cultivo antes de su implantación tendrá repercusiones posteriores^[77]. Las malformaciones fetales propias de los hijos de madre diabética mal controlada (embrión expuesto a hiperglucemia) representan un ejemplo de la sensibilidad del embrión al ambiente.

En el crecimiento intrauterino influirán:

❖ Factores genéticos: explican aproximadamente un 38% de las variaciones observadas en el peso al nacer. El peso al nacimiento muestra variaciones étnicas. Como ejemplo, en Singapur los RN de madres europeas tienen un peso superior a los nacidos de madres chinas, que a su vez tienen más peso que los nacidos de madres indias^[74]. Los varones pesan al

nacer de media 150 g más y miden 0,65 cm más que las mujeres. Se estima que un 10% de los casos con restricción de crecimiento intrauterino tienen anomalías genéticas^[74].

❖ Factores nutricionales: el aporte de nutrientes, vitaminas, oligoelementos, oxígeno y minerales se realiza a través de la circulación útero-placentaria-fetal (previamente se hace por difusión) y depende directamente de las reservas y la ingesta maternas. El estado nutricional del feto, regulará la expresión de genes específicos implicados en el metabolismo. Las necesidades energéticas fetales se estiman en 100 Kcal/día y las necesidades energéticas maternas adicionales en 136 Kcal/día (necesidad calórica adicional promedio de 240 Kcal/día). Un mal estado nutricional materno preconcepcional o en el primer trimestre condicionará una disminución en las vellosidades placentarias dando lugar a carencia nutricional fetal. Si el mal estado nutricional ocurre en el tercer trimestre llevará a una disminución en el depósito de grasa corporal. La glucosa es el principal sustrato energético utilizado por el feto, su aporte se relaciona directamente con las concentraciones maternas.^[74]

❖ Factores placentarios: la placenta tiene función inmunológica (tolerancia materna al feto), nutricional (difusión de nutrientes), homeostática (difusión de productos del metabolismo fetal) y hormonal (síntesis de hormonas como lactógeno placentario (LP), hormona de crecimiento placentario (PGH), IGF-2, leptina y la hormona liberadora de corticotropina). El crecimiento de la placenta se produce durante todo el desarrollo fetal, siendo esto fundamental para el crecimiento fetal^[74].

Regulación hormonal del crecimiento fetal

Las hormonas tienen un papel fundamental en el crecimiento feto-placentario. Su acción está diseñada para asegurar al feto la disponibilidad de suficientes nutrientes (glucosa, aminoácidos, oxígeno). En este proceso tienen un papel relevante las hormonas placentarias, la insulina y el sistema IGF.

La regulación de la multiplicación y diferenciación celular tiene lugar a través de mecanismos autocrinos/paracrinos^[78]. Los factores tisulares de crecimiento actúan localmente sin regulación endocrina, a diferencia de lo que ocurre en el periodo postnatal.

El LP es una hormona relacionada con la GH que es sintetizada exclusivamente por la placenta, tiene baja afinidad por el receptor de GH y alta por el de prolactina^[79]. Aumenta los niveles maternos de IGF-1 e insulina y estimula directamente en el feto la producción de insulina e IGFs. Por todo ello, aumenta la disponibilidad y transporte de sustratos, aumenta el crecimiento placentario y contribuye al crecimiento fetal^[80]. La PGH se comienza a detectar en sangre materna a partir de la semana 15-20 de gestación, estimula la producción de IGFs maternos, suprime la GH materna durante el embarazo e induce resistencia a la insulina. Esto permite aumentar la producción, disponibilidad y transporte de sustratos al feto^[79,81].

La placenta también sintetiza estrógenos y progesterona, aunque tienen menos impacto sobre el crecimiento que otros factores promotores del mismo^[81].

La insulina, producida por las células beta del páncreas, es considerada una hormona clave en el crecimiento fetal. Actúa sobre el metabolismo celular, facilitando la entrada de nutrientes a la célula. Se comporta como factor permisivo más que regulador, aunque también induce la síntesis de IGF-1 y 2 en colaboración con el aporte de nutrientes^[82].

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1/-2) tienen un papel relevante en el crecimiento. Se sintetizan fundamentalmente en el hígado y tejidos periféricos en respuesta a señales nutricionales y hormonales. Regulan el crecimiento local modulando la proliferación celular, diferenciación y síntesis de ADN. También intervienen en la captación de nutrientes. Los IGFs no atraviesan la placenta en cantidades significativas, promueven el crecimiento fetal de forma indirecta influyendo en el transporte de nutrientes y función placentaria. El IGF-2, producido por la placenta, es liberado a la circulación materna y fetal

y tiene un impacto directo sobre la capacidad de la placenta para suplir nutrientes al feto. Mientras que el IGF-1 afecta predominantemente el crecimiento postnatal, el IGF-2 se libera en mayores cantidades durante la vida fetal^[83].

La GH, inhibida por la GHP durante el embarazo, en las últimas semanas de vida intrauterina empieza a adquirir las funciones que tendrá tras el nacimiento^[84]. Actúa sobre el cartilago de crecimiento facilitando la expresión de IGF-I, favoreciendo la maduración y multiplicación de los condrocitos.

Las hormonas tiroideas tienen un papel fundamental en la maduración del sistema nervioso central^[85]. El feto se considera autónomo desde el punto de vista tiroideo a partir de la segunda mitad de gestación. El déficit de hormonas tiroideas no influye en la longitud fetal pero sí en la mineralización ósea y la maduración del sistema nervioso^[85].

Los andrógenos (suprarrenales y gonadales) tienen un papel importante en el proceso de maduración y diferenciación sexual. La testosterona es fundamental para el desarrollo de genitales internos y externos masculinos^[86]. Así mismo, el útero y las glándulas mamarias del feto son capaces de responder al estradiol. El estradiol materno regula el crecimiento fetal al regular el crecimiento y el flujo plasmático del útero materno^[74].

Los glucocorticoides, fundamentalmente el cortisol, tienen un papel en la maduración y crecimiento fetal, su efecto es principalmente catabólico. Inhiben los IGFs y leptina, favorecen la maduración de determinados tejidos y órganos^[87].

Composición corporal fetal

Durante el periodo fetal el 90% del feto es agua, disminuyendo hasta el 80% en el RN a término. El feto tiene un porcentaje de grasa mínimo hasta la semana 24 de gestación, momento en el que comienza a aumentar la grasa corporal hasta alcanzar el 17% en el RN a término. En casos de obesidad materna, ganancia ponderal materna excesiva o diabetes,

aumentará el porcentaje de grasa corporal fetal. El contenido en proteínas es muy bajo las primeras 20 semanas, aumentando posteriormente^[88].

1.2.2.2 Bajo peso para la edad gestacional. Restricción del crecimiento intrauterino.

Conceptos. Relevancia *per se* de la RCIU

La RCIU es una causa importante de morbimortalidad perinatal, además sus consecuencias llegan hasta la edad adulta. La RCIU se define como un crecimiento fetal inferior a lo esperado, en función del género y etnia del feto^[89], en el que el potencial genético de crecimiento se ve limitado. La RCIU debe diferenciarse de los fetos constitucionalmente pequeños, denominados BPEG.

La RCIU no tiene un tratamiento específico, consistiendo su manejo en el diagnóstico y seguimiento para escoger el momento de finalizar la gestación (buscando un equilibrio del balance riesgo-beneficio con el parto prematuro).

Usualmente, el BPEG incluye a todos los RN con peso al nacimiento por debajo del P10, aunque también se han utilizado otros puntos de corte (<P3, < -2 desviaciones estándar (DE))^[90]. Esta definición no diferencia aquellos niños que son constitucionalmente pequeños (en relación con peso, talla o etnia maternos) de aquellos que sufrieron restricción del crecimiento intrauterino. Los niños BPEG pueden tener o no RCIU.

Los términos RCIU y BPEG se utilizan de forma indistinta en la literatura en muchas ocasiones, aunque existen diferencias. El término RCIU implica malnutrición intraútero, habiendo una desviación del crecimiento respecto a las gráficas de crecimiento intrauterino, que compromete el percentil al nacimiento. Un RN puede ser diagnosticado de RCIU aun teniendo un peso normal al nacimiento si se han demostrado signos de deceleración del crecimiento durante la gestación (doppler patológico)^[89].

La incidencia de RCIU aumenta a medida que disminuye la EG. Se estima que alrededor del 10% de los niños en países desarrollados y el 20% en países en desarrollo nacen con BPEG [91,92]. En España se sitúa en torno al 9%^[93].

La incidencia de BPEG en menores de 1500 g se estima en torno al 22 % según datos del National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network ^[24]. En el último informe anual de morbi-mortalidad de la SEN1500 (año 2017), la prevalencia en España de BPEG en menores de 1500 g de peso al nacer fue del 32% ^[27].

Etiología

La etiología más frecuente de la RCIU se expone en la tabla III.

Fisiopatología de la RCIU por insuficiencia placentaria

Una anomalía en la placentación origina un déficit en el transporte de nutrientes y activa mecanismos de adaptación en el feto. El mecanismo de adaptación hemodinámica del feto determina vasodilatación cerebral (para priorizar la oxigenación cerebral). Según aumenta la hipoxia fetal se altera el flujo de la arteria umbilical: evolucionando desde la normalidad a la disminución flujo diastólico (aumento de resistencia), pudiendo alcanzar el flujo diastólico cero o reverso en fases más avanzadas.^[94]

Tabla III. Etiología de la restricción de crecimiento intrauterino.

Causa	Características	Tipos	Características de los subtipos
Insuficiencia úteroplacentaria (70-80%)	Se preserva el crecimiento craneal. Buen pronóstico a largo plazo	80% RCIU tardío (> semana 34)	Insuficiencia placentaria leve Doppler umbilical: suele ser normal (baja sensibilidad, < 30%) Dificultad diagnóstica. Hipoxia moderada intraútero, finalizando en el nacimiento de un feto maduro con baja tolerancia a la hipoxia, baja mortalidad, pero causa de morbilidad neurológica ^[94] .
		20% RCIU precoz (< semana 34)	Insuficiencia placentaria severa. El 50% asocian preeclampsia. Doppler umbilical: muy buena sensibilidad Hipoxia franca intraútero, con adaptación cardiovascular sistémica, dando lugar al nacimiento de un feto inmaduro con alta tolerancia a la hipoxia y alta morbi-mortalidad perinatal ^[94] .
Alteraciones genéticas, malformaciones o infecciones congénitas (rubeola, toxoplasma, citomegalovirus). (20-30%)	Afectados el peso, la longitud y el perímetro craneal. Mal pronóstico a largo plazo (elevada morbimortalidad) ^[89] .		

RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino

Factores de riesgo de restricción de crecimiento intrauterino

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de RCIU se encuentran descritos en la tabla IV^[94].

Tabla IV. Factores de riesgo de desarrollo de restricción de crecimiento intrauterino.

Antecedente RCIU gestación previa o pérdida fetal	
Factores maternos	Hipertensión arterial, diabetes, trombofilia, lupus eritematoso sistémico, hemoglobinopatías, desnutrición
	Consumo tabaco o drogas
Factores placentarios	Placenta previa, infartos placentarios, tumores –coriangioma, mola-

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante ecografía. El doppler de arterias uterinas tiene una sensibilidad del 30%, ha sido históricamente el parámetro más utilizado para estudiar RCIU. Actualmente se recomienda el estudio de la resistencia de Arteria Cerebral Media (ACM), la relación cerebro/placentaria (ACP/AU), el doppler de arterias uterinas (AUt) y el crecimiento fetal inferior al P3^[94].

Consecuencias de la RCIU

Los pacientes con RCIU tienen mayor morbilidad y mortalidad perinatal, las cuales dependen del grado de restricción, siendo menor el riesgo en los nacidos a término^[90]. En el periodo perinatal presentan con mayor frecuencia hipoxia, aspiración de meconio e hipertensión pulmonar, y otras complicaciones neonatales como: hipotermia, hipoglucemia, policitemia, ictericia, dificultades en la alimentación, enterocolitis necrotizante (ECN) y sepsis tardía. A largo plazo pueden presentar problemas persistentes en el crecimiento, alteraciones en el neurodesarrollo, síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, dislipemia, resistencia insulínica/diabetes tipo II), anomalías en el eje de la hormona de crecimiento, problemas reproductivos, daño renal, daño visual o auditivo, patología respiratoria o desarrollo óseo anormal^[89].

A nivel del neurodesarrollo los niños RCIU tendrán menor cociente intelectual, alteraciones del comportamiento (TDAH), retraso del lenguaje, déficit motor-sensorial y alteración en la memoria a corto plazo. El estrés fetal experimentado por el feto con RCIU lleva a niveles más elevados de corticoides con efectos nocivos sobre el desarrollo cerebral. El menor cociente intelectual se relaciona de forma independiente con el menor peso, longitud y PC al nacer^[89].

Crecimiento a largo plazo del niño con RCIU

El *catch-up* en el crecimiento de los niños RCIU se producirá principalmente en los 2 primeros años (la mayor parte en los 6 primeros meses), pudiendo tardar los prematuros RCIU hasta 4 años. A menor EG o mayor restricción de crecimiento intrauterino menos probabilidad de alcanzar una talla normal. En niños con peso o talla al nacimiento inferior a -2 DE, que no experimenten crecimiento recuperador y que a los 4 años tengan una talla inferior a -2,5 DE y menor de -1DE ajustada a talla genética, el Ministerio de Sanidad autoriza el uso de hormona de crecimiento a dosis de 0,035 mg/kg/día en fase prepupal y 0,05 mg/kg/día en fase pupal^[95]. En los niños con RCIU pueden producirse alteraciones en el eje GH-IGF1, en relación con una alteración en la secreción diurna de GH y niveles inferiores de IGF1 e IGFBP3.

Los niños con RCIU tendrán menor crecimiento pupal. Además las niñas con RCIU tendrán la menarquía 5-10 meses antes que las de peso adecuado, pudiendo ocasionar esto una menor talla adulta. El rápido *catch-up*, el incremento de la adiposidad y el sobrepeso se relacionan con un inicio precoz de la pubertad; en probable relación con los efectos de la leptina sobre la hormona liberadora de gonadotrofinas y con cambios en la metilación a nivel hipotalámico^[89]. El inicio de la pubertad habitualmente se ve retrasado en varones con

RCIU salvo que hayan tenido una importante ganancia de peso prepuberal, que puede estar adelantado.

Las adolescentes con antecedente de RCIU tendrán peores ratios de ovulación, aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales y ováricos, aumento de grasa abdominal, resistencia insulínica y síndrome de ovario poliquístico.^[89] Los varones con RCIU tendrán menor volumen testicular y menor concentración de testosterona e inhibina B. La RCIU se relaciona también con el hipospadias, la criptorquidia y el cáncer testicular^[89].

1.2.3 Crecimiento del niño prematuro.

El crecimiento fetal es un proceso complejo y dinámico controlado por factores de origen materno, placentario y fetal. Aunque la genética es un factor determinante, la nutrición y los factores hormonales juegan un papel fundamental en el periodo fetal^[74]. En el RN prematuro, especialmente con MBPN, al producirse el parto se produce la interrupción brusca de nutrientes y factores hormonales que mantenían el crecimiento fetal, lo que pone en riesgo su crecimiento durante el periodo de hospitalización y posteriormente^[80]. Se debe considerar que durante el embarazo no complicado se llegan a alcanzar velocidades de crecimiento que no se repiten en etapas posteriores de la vida. Un adecuado crecimiento extrauterino es necesario para conseguir un adecuado desarrollo de todos los órganos y alcanzar el potencial de talla genética^[96,97].

Crecimiento del prematuro durante el periodo de hospitalización

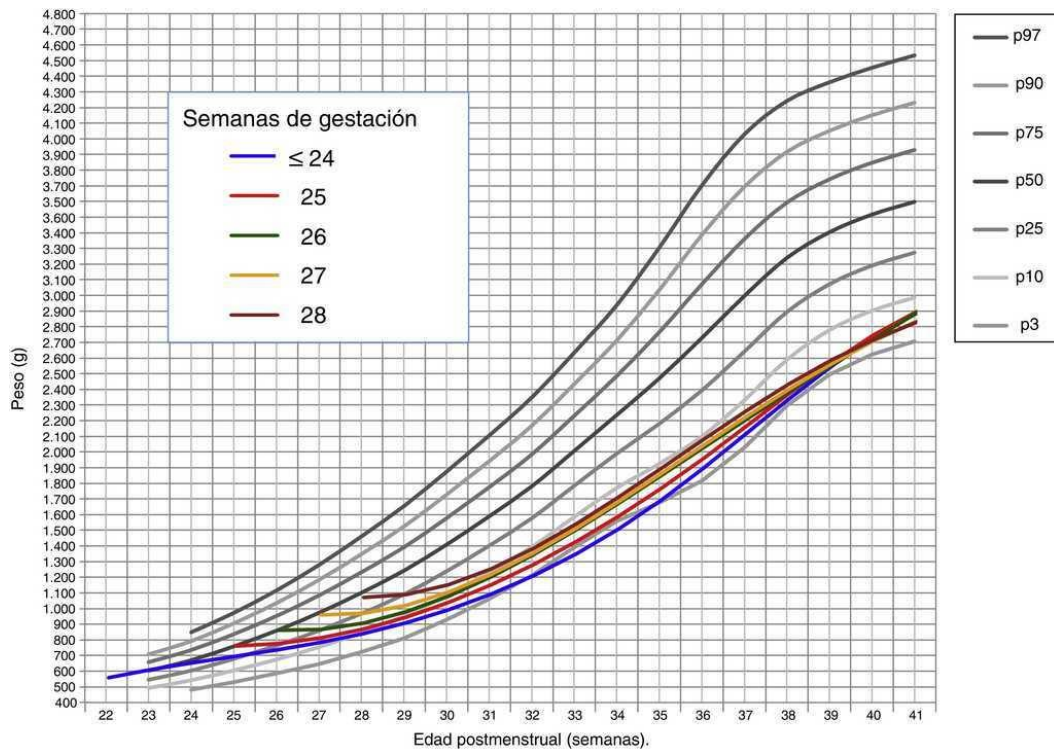
Al nacimiento, el niño prematuro sufre una pérdida de peso (5-10%) similar a la del niño a término. La intensidad y duración (4-7º día) de esta pérdida se relaciona con la EG, peso al nacimiento, gravedad clínica y tiempo necesario para alcanzar una nutrición enteral completa. Posteriormente, en la 2º semana se produce una fase de transición con

estabilización del peso y ligero aumento de la longitud, seguido de un pico en la velocidad de crecimiento que lleva a la recuperación del peso al nacimiento en 8-24 días. La recuperación del crecimiento se produce antes cuanto mayor sea al peso^[98,99]. Finalmente, el neonato entra en una fase de recanalización con un objetivo de crecimiento deseable de 15-18 g/kg/día en peso, 1 cm en longitud y 0,7 cm en PC a la semana. Con frecuencia un elevado número de neonatos con MBPN llegan a la 36 semana postmenstrual con un peso inferior al P10 y a la 40 semana con un Z-score de peso de -2,6 DE^[98,100]. Esta restricción del crecimiento es lo que define el denominado RCEU^[101-103].

El descenso inicial de peso se debe principalmente a pérdida de agua como consecuencia del elevado porcentaje de agua corporal total que tienen los RN prematuros. Estas pérdidas se producen por la diuresis y pérdidas insensibles, que serán mayores cuanto menor sea la EG. El tiempo de recuperación del peso al nacimiento es variable, muchos RN con MBPN tardan alrededor de 3 semanas en alcanzar el mismo, lo cual puede influir en la velocidad de ganancia de peso posterior; y se ha correlacionado con el porcentaje de pérdida de peso, tiempo en conseguir una nutrición enteral completa adecuada y morbilidad asociada^[104].

Ehrenkranz *et al*^[105] analizaron de forma prospectiva la evolución del peso, longitud, PC y perímetro braquial en 1660 RN con MBPN durante su ingreso y construyeron las correspondientes curvas. Observan que una vez recuperado el peso al nacimiento, el crecimiento (g/kg/día) fue similar a la tasa de crecimiento intrauterino. Sin embargo, un elevado número de niños fueron incapaces de alcanzar la media de peso correspondiente a los fetos de su misma EG. La mayor velocidad de ganancia ponderal se asoció a menor tiempo de duración de la nutrición parenteral (NP) aportando más del 75% del total de líquidos, inicio más temprano de nutrición enteral y menor tiempo en conseguir la nutrición enteral completa. Los niños que presentaron menos morbilidades crecieron más rápido que los que las presentaron (enfermedad pulmonar crónica, ECN, o sepsis nosocomial).

García-Muñoz *et al*^[101], utilizando los datos de los RN con MBPN pertenecientes a la red SEN1500 nacidos entre 2002 y 2011, analizaron la evolución del peso, longitud y PC postnatal entre el nacimiento y el alta (figura 2). La ganancia ponderal media fue de 8 g/kg/día entre el nacimiento y los 28 días; 14,3 g/kg/día entre los 28 días y 36 semanas y 11,7 g/kg/día entre la 36 semana y el alta. El descenso medio en el Z-score en las 3 etapas fue de -1,25 puntos en los primeros 28 días, aumentando a -1,6 a la 36 semana y a -1,7 al alta. Al alta, la longitud fue la que mayor descenso experimento en el Z-score (entre -1,78 y -2,2), seguido del peso (-1,67 a -1,79) y PC (-0,69 a -0,81).



An Pediatr (Barc). 2017;87:301-10

Figura 2. Curvas de ganancia ponderal media para cada edad gestacional desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria. Extraído de García-Muñoz *et al*^[101].

1.2.4 Restricción de crecimiento extrauterino.

La restricción postnatal del crecimiento es considerada un problema universal del RN con MBPN^[101].

La Academia Americana de Pediatría recomienda que los niños nacidos prematuramente deberían de crecer de forma similar al feto de igual EG, tanto somatométricamente como en composición corporal. Esta recomendación se realiza fundamentalmente para el peso, más fácil de monitorizar, aunque la longitud y PC son también importantes^[106].

Sin embargo, este es un objetivo de difícil cumplimiento en la práctica clínica habitual y la RCEU sigue siendo prevalente; lo que ha provocado gran preocupación acerca de la calidad asistencial y nutrición administrada a estos neonatos. Fundamentalmente debido a la posible relación entre la nutrición, déficit de crecimiento y alteraciones en el neurodesarrollo^[107].

Uno de los principales problemas a la hora de analizar la RCEU es que no existe consenso internacional respecto a los criterios para definir el mismo, y se discute que gráficas utilizar en su evaluación e incluso, si el crecimiento del RN con MBPN debe seguir el patrón normal de crecimiento intraútero^[107].

Definiciones

La RCEU se ha definido fundamentalmente haciendo un corte transversal en momento determinado (típicamente al alta o a las 36/40 semanas de EG) e incluyendo a aquellos pacientes con peso inferior al P10 o de forma longitudinal o dinámica; incluyendo a aquellos pacientes con un descenso superior a 1 o 2 DE entre el nacimiento y el alta o las 36/40 semanas de EG^[108]. Algunos estudios apuntan hacia una mayor utilidad pronóstica cuando se usa el descenso en DE^[109]. Menos frecuentemente se utiliza como punto de corte un $P < 3$. Recientemente se ha comenzado a hablar del concepto RCEU verdadera, como aquella que ocurre en pacientes sin RCIU, ya que los pacientes RCIU tienen mayor riesgo de RCEU y probablemente no toda la RCEU tenga un origen postnatal, sino que sea la continuación de la afectación de crecimiento que se inició a nivel fetal^[110].

Prevalencia

La prevalencia de la RCEU varía ampliamente en función de los criterios utilizados para definirla, intervalo de tiempo estudiado y población analizada. Afecta principalmente a los RN de MBPN (28-97%) y dentro de ellos a los que al nacimiento presentan RCIU^[111].

Clark *et al*^[100], en una muestra de 24.371 neonatos prematuros (23-34 semanas), reportan una frecuencia de RCEU del 28%, 34% y 16% para el peso, longitud y PC respectivamente. Este porcentaje aumentó a medida que disminuyó la EG y el peso. Encontraron como factores asociados independientes el sexo varón, la necesidad de ventilación asistida el 1º día de vida, ECN, necesidad de ventilación a los 28 días de vida y la exposición a corticoides durante la hospitalización.

Zhao *et al*^[112], en un estudio retrospectivo sobre 691 neonatos menores de 34 semanas, obtuvieron una incidencia de RCEU para peso, longitud y PC del 30,2%, 27,9% y 23,2%, respectivamente. En el análisis multivariable, encontraron como factores independientes de riesgo de RCEU: menor peso y EG al nacimiento, RCIU, síndrome de distrés respiratorio (SDR) y ECN.

Diversos estudios observacionales de grandes cohortes de RN con MBPN han analizado la evolución del crecimiento al alta hospitalaria a lo largo de los años.

El National Institute for Child and Human Development (NICHD) analizó la evolución de una cohorte de RN MBPN entre 1995 y 1996 (n = 4.438 neonatos; RCIU 22%). A la semana 36 semana de EG corregida el 97% tenían un peso inferior al P10 y cuando compararon con el periodo 2000-2001 observaron una ligera mejoría de la RCEU, aunque esta persistía muy elevada^[113].

Horbar JD *et al*^[114] estudiaron 362.833 neonatos con MBPN hospitalizados entre 2000-2013 (Vermont Oxford Network –VON-). Durante este periodo observaron un incremento medio de la velocidad de crecimiento entre el nacimiento y alta (11,8 a 12,9 g/kg/día) y un descenso en el porcentaje de RCEU (<P10) del 64,5% al 50,3%. El incremento en peso fue similar en todos los subgrupos analizados cuando ajustan por las características del neonato, ventilación o morbilidad neonatal mayor. La mayor tasa de incremento en la velocidad de crecimiento se produjo en los primeros 5 años.

Griffin *et al*^[115] analizaron la prevalencia de RCEU dinámica en 25.899 neonatos con MBPN con EG 22-32 semanas utilizando las curvas de Fenton (2005-2012). No observaron diferencias en el Z-score del peso al nacimiento. Sin embargo, la prevalencia de RCEU disminuyó del 47% en 2005 al 38% en 2012. La morbilidad neonatal (ECN, perforación gastrointestinal, retinopatía del prematuro –ROP- grave) se asoció negativamente con el crecimiento postnatal.

En un reciente estudio de la Red Neonatal Española (SEN 1500), Zozaya C *et al*^[116] reportan una ligera mejoría en la ganancia de peso, longitud y PC en el periodo 2015-17 vs 2005-8 (12,2 ±2,6 vs 13,1±2,5 g/kg/d; 0,98±0,6 vs 1,03±0,6 cm /semana; 0,76±0,2 vs 0,77±cm /semana, respectivamente). Esto se tradujo en un menor descenso del Z-score entre el nacimiento y el alta en peso, longitud y PC (-1,32 ±0,9 a -1,01±0,84; -1,38±1,2 a -1,18±1,2 y -0,41±1,2 a -0,33±1,3, respectivamente). Estos cambios no parecen relacionarse con un descenso de la morbilidad que permanece similar.

La ausencia de criterios uniformes en la valoración del crecimiento postnatal dificulta la comparación de los diferentes estudios. Sin embargo, a pesar de las mejoras en los cuidados neonatales en las últimas épocas e independientemente del tipo de estudio, la RCEU en el niño con MBPN continua siendo un problema frecuente.

Causas de RCEU

La RCEU es considerada de origen multifactorial, entre los que se incluye, además de la EG, el sexo varón, el antecedente de hipertensión materna, la RCIU, la nutrición inadecuada, la intolerancia alimentaria, y las comorbilidades asociadas a la prematuridad (ECN, DBP, esteroides postnatales)^[98,100,117,118].

Distintos estudios ponen de manifiesto que una nutrición adecuada es crítica para prevenir el retraso de crecimiento postnatal inmediato, y para optimizar el crecimiento a largo plazo y el desarrollo del niño pretérmino^[119-121]. Las primeras semanas de vida tienen especial importancia ya que es durante este periodo cuando el prematuro está clínicamente más inestable y existen más dificultades para conseguir una nutrición lo más adecuada posible^[122].

A pesar de ello, frecuentemente se siguen generando déficits nutricionales (energía y proteínas), sobre todo en la primera semana de vida y que aumentan a lo largo del primer mes. Estos déficits se incrementan a medida que disminuye la EG^[123,124].

Embleton *et al*^[125], recogen los aportes nutricionales de 105 neonatos con peso al nacimiento ≤ 1.750 g durante su ingreso y los compara con la ingesta dietética recomendada. Durante las primeras semanas de vida, se produce un elevado déficit acumulado de calorías y proteínas, que es difícilmente compensado posteriormente, especialmente en menores de 31 semanas. Este déficit aumenta a medida que disminuye la EG. Estiman que hasta un 45% de la variación en el crecimiento postnatal precoz se puede atribuir a la nutrición, el peso al nacimiento explicaría un 7% y el resto dependería de factores no nutricionales.

En los últimos años se ha dedicado mucho esfuerzo en desarrollar guías de alimentación estandarizadas con la finalidad de mejorar el soporte nutricional de los niños prematuros

tanto para mejorar la supervivencia como la calidad de la misma. Estas guías promueven un soporte nutricional intenso –“agresivo” (aporte de alta cantidad de proteínas y energía) a través de la combinación de una NP y enteral muy precoz con leche materna propia o donada, seguido por un descenso progresivo de la NP y progresión rápida de la enteral. Estas prácticas se han asociado con una más rápida recuperación del peso al nacimiento, menor tiempo para conseguir una alimentación enteral completa, reducción en la duración de la NP y mejora de los valores somatométricos al alta. Todo ello asociado con menor frecuencia de ECN y sepsis nosocomial^[99,111,119,123,126–129].

El Comité de Nutrición de la ESPGHAN ha publicado recomendaciones sobre la cantidad y calidad de nutrientes que necesitan los niños prematuros tanto por vía enteral como parenteral para conseguir un crecimiento postnatal similar al de un feto normal de la misma edad postmenstrual y desarrollo funcional satisfactorio. Estas recomendaciones se basan en la evidencia publicada y en la opinión de expertos; aunque todavía no se conoce con exactitud cuáles son las necesidades nutricionales reales de los niños con MBPN y especialmente de los que tienen EBPN. Es necesario considerar que estas recomendaciones van dirigidas al mantenimiento y crecimiento del neonato con MBPN y no a reemplazar el déficit nutricional acumulado en las primeras semanas de vida^[126,130].

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos, muchos RN con MBPN no reciben los aportes nutricionales necesarios desarrollando déficits nutricionales que afectan no solo al peso, sino también a la longitud y PC^[124,131,132].

Este déficit nutricional se debe principalmente a una nutrición inadecuada en un neonato que tiene muy elevadas necesidades nutricionales que se incrementan tras el parto (termogénesis, respiración, funcionamiento órganos) y escasas reservas metabólicas. La nutrición inadecuada es en diversas ocasiones consecuencia de problemas clínicos y/o técnicos, pero

en otras muchas ocasiones consecuencia de no seguir las recomendaciones de las diferentes guías.

Lapillonne *et al*^[131] analiza el cumplimiento de las guías de NP en 161 Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (Alemania, Francia, Italia y Reino Unido). A pesar de que la mayoría de los respondedores refieren que su práctica clínica se basa en estas guías, frecuentemente no se cumplen las recomendaciones, sobre todo los primeros días. Por su parte, Klingenberg *et al*^[132] encuentran una gran variabilidad en las prácticas de alimentación enteral cuando analiza estas en 127 UCIN de nivel terciario.

Estudios de intervención para la mejora de las prácticas nutricionales en las UCIN han logrado mejorar la ingesta de nutrientes y el crecimiento postnatal, con reducción del tiempo de ingreso y costes relacionados^[128,133,134].

Son múltiples las causas que determinan una nutrición inadecuada: patología neonatal (aumento de demanda metabólica), reservas con la NP (miedo a la toxicidad), restricción de líquidos (ductus arterioso persistente (DAP), DBP), intolerancia digestiva, minimizar riesgo ECN (retraso o interrupción de la nutrición enteral) o sepsis nosocomial (retirada precoz vía central)^[124].

Hu F *et al*^[135] evaluó la incidencia de RCEU en 128 RN con MBPN y analizó el efecto del no cumplimiento de las recomendaciones nutricionales durante la hospitalización. Al nacimiento un 21,9% fueron RCIU y al alta un 68% RCEU. Comparado con las guías, el inicio de la NP fue más tardío y el aporte de aminoácidos inferior a lo recomendado en ambos grupos. El déficit calórico y proteico fue significativamente mayor en el grupo RCEU vs no RCEU, presentando el grupo RCEU mayor número de interrupciones de la nutrición enteral. Encontraron correlación negativa entre el déficit calórico acumulado y la variación en el Z-score. Por cada 100 Kcal de déficit se pierden 0,1 DE de peso.

Sin embargo, existen evidencias sobre la seguridad de diversas prácticas nutricionales^[136-143]: introducción precoz (primeras 24 horas) de cantidades elevadas de proteínas y calorías a través de la NP; inicio precoz (primeras 24 horas) de la alimentación enteral, preferentemente con leche materna propia y donada; avance rápido de la nutrición enteral (20-40 ml/kg/día); inicio precoz de la fortificación de la lactancia materna (50 ml/kg/día).

La ganancia de peso durante la hospitalización también se ve influenciada negativamente por la patología aguda y crónica que afecta al niño prematuro (sepsis, ECN, DBP)^[144]. Se creía que el problema era que estas patologías interferían con una nutrición adecuada. Más recientemente se ha relacionado con factores no nutricionales, como la inflamación. El proceso inflamatorio determina la activación de diversas citoquinas inflamatorias que podrían interferir con el eje GH-IGF-1 y disminuir el crecimiento lineal. También estos marcadores inflamatorios han sido implicados en la neuroinflamación y se han asociado con alteraciones en el neurodesarrollo^[145].

El BPEG es otro factor de riesgo de RCEU. Alrededor del 22% de los RN con MBPN presentan al nacimiento un peso inferior al P10 ^[24]. El BPEG en RN con MBPN hace que además de presentar tasas más altas de mortalidad, ECN y SDR, tengan mayor riesgo de presentar RCEU, cuando se les compara con neonatos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG)^[112,146-148].

Shan *et al*^[129], en un estudio sobre 2015 neonatos prematuros (< 37 semanas) muestran una frecuencia de RCIU y RCEU del 26,1% y 56,8%. El 81,4% de los neonatos con RCIU desarrollaron RCEU frente al 48,1% de los que tenían un PAEG al nacimiento. Los neonatos pretérminos con RCIU probablemente sean metabólicamente diferentes que sus correspondientes de peso adecuado, y sus necesidades nutricionales probablemente también sean diferentes.

A pesar de las mejoras en el soporte nutricional de los neonatos prematuros con una nutrición precoz “agresiva”, un porcentaje elevado de ellos siguen presentando al alta menor longitud, mayor porcentaje de grasa corporal y menor masa muscular que los RN a término^[149]. Una apropiada nutrición parece ser insuficiente para un adecuado crecimiento. Esto ha llevado a plantear que la rotura prematura de la unidad materno-placentaria-fetal altera gravemente la función endocrina del feto, lo que puede resultar en deficiencias metabólico-endocrinas con consecuencias negativas sobre el desarrollo postnatal. Durante la gestación el IGF-2 estimula el crecimiento de los adipocitos y masa magra tras su unión al receptor de insulina e IGFs. Tras el nacimiento el crecimiento es regulado principalmente por el IGF-1. En el parto prematuro la acción del IGF-2 cesa precozmente y el IGF-1 no es capaz de compensar los efectos del IGF-2. Esto es especialmente importante en menores de 28 semanas de EG. El crecimiento postnatal depende de la liberación la insulina estimulada por la nutrición, la cual estimula la síntesis y liberación de IGF-1. En RN prematuros los niveles de IGF-1 son inferiores a los intraútero de edad correspondiente, lo que ha llevado a hipotetizar que los bajos niveles de IGF-1 llevan a una alteración del crecimiento postnatal y aumento de la adipogénesis, en situación de adecuada nutrición y secreción de insulina. A ello se puede sumar el efecto negativo del elevado cortisol por la morbilidad neonatal y estrés perinatal que limita la secreción de IGF-1 y favorece el aumento de masa grasa. Los bajos aportes de proteínas se asocian con niveles disminuidos de IGF-1 y subsecuentemente con restricción del crecimiento y aumento de la acreción de masa grasa. Por el contrario, una nutrición con cantidades elevadas de proteínas en el periodo postnatal inmediato limita la restricción del crecimiento postnatal y previene la acumulación excesiva de grasa^[87,150].

Estudios muy preliminares (Fase 2) utilizando IGF-1/IGFBP recombinante en perfusión continua para alcanzar niveles intrauterinos muestran una tendencia hacia la reducción de la morbilidad en RN prematuros. A falta de más estudios, la optimización de los niveles de

IGF-1 es una opción prometedora para mejorar el crecimiento y desarrollo de RN prematuro^[151,152].

Consecuencias a largo plazo de la RCEU

La RCEU tiene consecuencias de salud a largo plazo. Varios estudios han mostrado una asociación entre un pobre crecimiento postnatal y el incremento en la morbi-mortalidad tanto en el periodo neonatal como en etapas posteriores de la vida. La RCEU puede llevar a un pobre neurodesarrollo y se ha asociado con alto riesgo de retraso de crecimiento durante la infancia, y problemas a largo plazo en la salud cardio-metabólica (hipertensión, diabetes tipo II, resistencia insulina)^[153].

RCEU y desarrollo neurológico

Existen evidencias acumuladas de que la malnutrición durante periodos de vulnerabilidad altera el crecimiento del cerebro en desarrollo y puede tener efectos negativos permanentes. En los seres humanos, el período de desarrollo más crítico del crecimiento y de la función del cerebro ocurre durante el tercer trimestre del embarazo y los primeros 2 años de vida postnatal^[127,154].

Múltiples estudios ponen de manifiesto una relación entre el RCEU y neurodesarrollo^[155-157], aunque existen datos contradictorios^[153,158].

Ehrenkranz *et al*^[159] analizaron de forma prospectiva en 495 prematuros con peso < 1000g, nacidos en 1994-5, si la velocidad de crecimiento durante la hospitalización es predictiva del neurodesarrollo y crecimiento entre los 18-22 meses de edad corregida. Encontraron que a medida que aumentaba la velocidad de ganancia de peso y PC disminuía la incidencia de parálisis cerebral, índices de desarrollo mental y psicomotor < 70 (Bayley II), examen neurológico anormal y neurodesarrollo alterado. La ganancia de peso y el crecimiento del

PC también se relacionaron significativamente con una antropometría inferior al P10 a los 18-22 meses.

En otro estudio, Franz *et al*^[160] evaluaron si el crecimiento intrauterino, neonatal y post-alta se asociaba al desarrollo neurocognitivo y motor en 219 RN con MBPN a los 5,4 años, nacidos entre 1996 y 1999, tras soporte nutricional neonatal intensivo. El incremento del Z-score del peso y PC desde el nacimiento a alta, se asoció con menor riesgo de examen neurológico alterado. El Z-score del peso al nacimiento, el incremento en el Z-score del peso entre el nacimiento y alta y el incremento en el Z-score del PC entre el alta y el seguimiento a los 5 años se asociaron a mejor procesamiento mental. Sin embargo, los efectos del crecimiento sobre el neurodesarrollo fueron superados ampliamente (x9) por la HIV/leucomalacia periventricular (LMPV) y ventilación prolongada.

A pesar de que existen múltiples estudios que relacionan la RCEU con el neurodesarrollo existe disparidad sobre qué medida antropométrica, qué punto de corte o tiempo evolutivo predice mejor el deterioro cognitivo y cuál es la mejor tabla de crecimiento a utilizar^[161,162].

Fenton *et al*^[158] analizando una cohorte de 898 prematuros con MBPN observaron que el peso, la longitud o el PC inferiores al P3 o al P10 a la 36 semana post-menstrual no eran predictores de daño neurológico a los 21 meses ni a los 3 años (sí lo fueron el daño cerebral y el bajo nivel educativo materno) y abogan por utilizar otros marcadores.

Sammallahti *et al*^[163] observaron que el aumento de peso no se asociaba con las habilidades neurocognitivas después de ajustar por complicaciones neonatales, pero un crecimiento más lento del PC desde el nacimiento hasta la EG a término se asociaba con peores resultados neurocognitivos en adultos jóvenes nacidos prematuros con MBPN.

Martínez-Jiménez *et al*^[164] realizaron una revisión sistemática sobre comorbilidades en la infancia asociadas a RCEU. De los 9 artículos seleccionados 7 encuentran relación entre RCEU y peor pronóstico neurológico. Varios autores han relacionado el menor PC con peor pronóstico neurológico. En otro estudio, el PC patológico a los 8 meses fue un factor de riesgo independiente de mal pronóstico a los 8 años, aumentando en 5,7 veces el riesgo de cociente intelectual inferior 70^[165]. Un PC bajo a los 2 años predice tener un bajo cociente intelectual a los 5 años con un valor predictivo positivo del 27,4% y valor predictivo negativo del 90,7%^[166]. La microcefalia a los 2 años en otro estudio se relacionó con la parálisis cerebral^[167].

Estos estudios dejan sin respuesta si la ingesta nutricional deficiente es causa principal del crecimiento y desarrollo neurológico alterado, y si una intensificación de la misma podría revertir completamente el daño. Aunque probablemente esto no ocurra, se considera que inicialmente se debe descartar una nutrición inadecuada antes de adscribir el deterioro en el neurodesarrollo a causas no nutritivas^[168].

En los niños prematuros, una mayor ingesta energética neonatal predice un mejor desarrollo neurológico, pero la enfermedad neonatal puede ser la base de esta asociación^[169].

Los factores que pueden influir en el neurodesarrollo de los RN con MBPN son múltiples: nutrición, crecimiento, morbilidad neonatal, cociente intelectual paterno, determinantes sociales de la salud como nivel educativo paterno, etc. Por tanto, la mejora del neurodesarrollo implica, prevención del parto prematuro y morbilidad neonatal y proveer unos aportes nutricionales adecuados^[108].

1.2.5 Monitorización del crecimiento del prematuro.

La evaluación y vigilancia del crecimiento en la edad pediátrica es una parte importante de la evaluación de la salud.

Muchas alteraciones de la salud y la nutrición, independientemente de su etiología, alteran el crecimiento. Los objetivos del seguimiento del crecimiento son mejorar el estado nutricional, reducir el riesgo de una ingesta nutricional inadecuada e identificar precozmente aquellas enfermedades que afectan al crecimiento. Es importante detectar tanto el crecimiento inadecuado como el crecimiento excesivo^[170].

La monitorización del crecimiento postnatal del neonato prematuro durante su estancia en la UCIN se realiza a través de la ganancia ponderal, al ser el peso el parámetro más reproducible que la longitud y el PC. El peso se mide diariamente mientras que el PC y longitud con una frecuencia semanal; intervalos más pequeños para estos parámetros son inadecuados. La forma más habitual de expresar la ganancia de peso es como g/kg/día en un intervalo de tiempo de 5-10 días para disminuir la variabilidad de intervalos más cortos^[171]. Los cambios en el peso diarios informan sobre el balance de líquidos pero no son precisos para valorar la velocidad de crecimiento. Para el cálculo de la velocidad de crecimiento se suele utilizar la fórmula: $(\text{peso}_2 - \text{peso}_1) / [((\text{peso}_1 + \text{peso}_2) / 2) * (\text{intervalo tiempo}_2 - \text{intervalo tiempo}_1)]$.

Una vez recuperado el peso al nacimiento, los objetivos de crecimiento se basan en el crecimiento intrauterino estimado a través del estudio de diferentes cohortes de nacidos vivos de diferentes edades gestacionales: peso 15-18 g/kg/día; longitud 1 cm/semana; PC 0,7 cm/semana). En la práctica clínica estos objetivos tienen muchas limitaciones ya que el crecimiento no es lineal, hay periodos de crecimiento lento (sepsis, intolerancia digestiva...) y otros más rápidos para compensar los más lentos^[172,173].

Además de medir la velocidad de crecimiento se deben trasladar las distintas medidas auxológicas a una gráfica de crecimiento estandarizada, ajustando por EG y sexo. El sexo del neonato es un factor determinante en su crecimiento, con diferencias apreciables desde la semana 24. Esto nos va a dar una idea sobre la velocidad de crecimiento y sobre si este se desvía del crecimiento fetal (Z-score). Aunque el percentil puede variar de unas gráficas a otras, las desviaciones que se producen respecto al mismo son similares. Por ello, más que el percentil exacto, es más importante el patrón de crecimiento en el tiempo. La monitorización del crecimiento permite a los clínicos intervenir en caso de desviación del mismo. Aunque en las UCIN no se valora habitualmente la composición corporal, el uso de algún índice como el IMC puede ser de utilidad en el niño pretérmino^[171-173].

1.2.6 Gráficas de Crecimiento.

La monitorización del crecimiento del prematuro puede realizarse de 3 maneras: en función de gráficas de crecimiento intrauterino (basadas en mediciones de niños nacidos de forma prematura en diferentes edades gestacionales), gráficas de crecimiento fetal (realizadas en función del crecimiento fetal medido por ecografía) y gráficas de crecimiento postnatal (realizadas con mediciones del crecimiento prematuro durante el periodo de hospitalización)^[174].

Desde el siglo pasado se han hecho diferentes curvas de crecimiento extrauterino para valorar el crecimiento de los prematuros. Las primeras curvas de crecimiento intrauterino fueron las de Lubchenco (1963) que abarcan de la semana 24 a las 42 de gestación, con diferenciación por sexo en peso, longitud y PC, confeccionadas con 5.635 RN, la mayoría caucásicos, nacidos entre 1948-1961 en Denver en EEUU^[175]. Battaglia y Lubchenco en 1967 utilizando las curvas de Lubchenco clasificaron al RN como normal si su somatometría se situaba entre los percentiles 10 y 90^[90]. Aunque las tablas de Lubchenco han sido las

pioneras, y de uso generalizado, han sido criticadas por la altitud en la que se obtuvieron los datos y por proceder los datos de madres con estrato socioeconómico bajo (no extrapolables).

Babson-Benda publicó en 1976 ^[176] una curva de crecimiento neonatal en prematuros desde la semana 26, en población blanca, hecha con niños sanos que no recibieron ningún tipo de soporte nutricional hasta el año de vida.

Williams^[177] publicó en 1982 otra curva de crecimiento neonatal (datos recogidos entre 1974-1976 en California), con un amplio tamaño muestral multirracial que incluía 2.288.806 neonatos (fueron en su momento consideradas el “gold estándar” de la OMS). Olsen^[178] publicó en 2010 las curvas de crecimiento intrauterino basadas en los datos de EEUU, con las mediciones de 391.691 RN de origen multirracial, nacidos entre 1998 y 2006 entre las semanas 22 y 42 de gestación, procedentes de 33 estados de EEUU. Olsen comparó sus curvas de crecimiento con las de Lubchenco observando que estas últimas no representaban a la población americana de ese momento.

Respecto a las curvas de crecimiento postnatal hasta la edad adulta, las primeras referencias se remontan a la segunda mitad del siglo XVIII, momento en que Philibert de Montheillard midió la talla de su hijo de forma regular hasta los 18 años, diseñando la primera curva de la velocidad de crecimiento^[179].

En España se han publicado en las últimas décadas varias curvas de crecimiento intrauterino: entre ellas las de Delgado en 1996, realizadas a partir de 33.753 niños nacidos en el Hospital de Cruces entre los años 1987 y 1992^[180,181]. Carrascosa^[182] publicó en 2004 otras curvas de crecimiento españolas realizadas con el análisis de 3.256 RN vivos de gestaciones únicas de 24 a 42 semanas (1.479 eran prematuros), de raza blanca, cuyos progenitores habían nacido en España entre 1997 y 2002 en el Hospital Materno-Infantil

Valld'Hebron de Barcelona. En 2008, Carrascosa *et al*^[183] realizaron las curvas de crecimiento de población caucásica española con datos procedentes de Andalucía, Barcelona, Bilbao y Zaragoza, con datos de 32.064 pacientes con edades comprendidas desde el nacimiento hasta los 24 años. Tras comparar sus datos con los de 1988 recogidos en Bilbao y Cataluña, se comprobó una aceleración secular de peso y talla con un incremento desproporcionado de los valores en el IMC.

No existe un consenso internacional sobre cómo monitorizar el crecimiento de los prematuros, especialmente en los prematuros de MBPN o PE^[114,184], que a su vez son el grupo de prematuros con mayor riesgo de alteración en su crecimiento.

Tradicionalmente, desde 1977, la Academia Americana de Pediatría ha recomendado seguir como referencia para el crecimiento de un RN prematuro el crecimiento de un feto sano, aunque es excepcional que alcancen este mismo patrón de crecimiento, especialmente los PE, siendo habitual clasificarlos al alta como RCEU^[105,185].

Gráficas de Fenton 2013

Las gráficas de Fenton, son unas de las gráficas más utilizadas para guiar el crecimiento de los prematuros, se basan en la somatometría al nacer (corte transversal). Han sido actualizadas en 2013 y recogen los datos de casi 4 millones de prematuros procedentes de Alemania, EEUU, Italia, Australia, Escocia y Canadá, incluyendo pacientes entre los años 1991 y 2007. Se trata de referencias de somatometría fetal para cada EG, diferenciadas por sexos, procedentes de múltiples países y que a partir de la semana 50 postmenstrual se continúan con las gráficas de la Organización Mundial de la Salud (OMS); pero con variabilidad en los métodos de medición y que no tienen en cuenta la pérdida fisiológica de peso que se produce tras el parto.^[186]

Estándares de crecimiento INTERGROWTH-21st

En los últimos años se ha propuesto el uso de gráficas hechas utilizando como referencia el crecimiento longitudinal de RN prematuros sin malformaciones congénitas ni evidencia de RCIU, procedentes de gestaciones sin complicaciones en madres sanas y con las mínimas morbilidades en el periodo neonatal, alimentados con las últimas recomendaciones de nutrición en neonatos (enfaticando el uso de lactancia materna)^[184]. En base a estas recomendaciones se hicieron de forma prospectiva los estándares de crecimiento postnatal INTERGROWTH-21st (IW-21), que son de uso universal, incluyendo pacientes de 8 países: Brasil, Italia, Omán, Gran Bretaña, EEUU, China, India y Kenia; que se solapan a partir de la semana 64 postmenstrual con las gráficas de crecimiento de la OMS^[184,187]. Los estándares de crecimiento IW-21, recogidos de forma prospectiva entre 2009 y 2014, cumplen los siguientes ítems: mujeres sanas que concibieron de forma espontánea, gestaciones controladas sin evidencia de RCIU, estimación fiable de EG desde el primer trimestre, medidas estandarizadas desde el nacimiento y uso de un protocolo nutricional en base a las últimas recomendaciones^[187].

Los datos obtenidos de somatometría al nacimiento se realizaron tras incluir 59.137 mujeres, de las que 20.486 cumplían los criterios de inclusión. Para el estudio del crecimiento longitudinal de forma prospectiva, se incluyeron 4.607 mujeres sanas que tenían entre 18 y 35 años, una talla superior a 153 cm, un IMC comprendido entre 18,5-30 kg/m² sin antecedentes obstétricos relevantes, que concibieron de forma espontánea, fueron captadas en el primer trimestre y recibieron cuidados y seguimiento prenatal de forma regular con realización de ecografía cada 5 semanas. Se observó una tasa de parto prematuro en mujeres sanas menor del 5%. El grupo de estudio final fueron 4.321 RN; tras excluir también a los RN con malformaciones. En la cohorte estudiada los prematuros supusieron el 0,1% del total y de los cuales solo el 2% tenían una EG \leq 30 semanas. Dado el bajo número de prematuros

con EG menor a 33 semanas, en 2016 se publicó una ampliación de los datos; incluyendo a mujeres con algún factor de riesgo de restricción de crecimiento intrauterino (excepto obesidad mórbida materna y tabaquismo) pero sin evidencia ecográfica de RCIU. Se incluyeron así 408 neonatos con la misma sistemática en cuanto a población de estudio, métodos utilizados y uso de protocolos estandarizados. Se completaron así los datos para aportar referencias para utilizar entre las semanas 24 y 42 de gestación^[188]

Aunque IW-21 dispone de datos recogidos de forma prospectiva sobre el crecimiento ideal de un prematuro, incluyendo un grupo multiétnico y diferenciado por sexos, su uso no está generalizado en la práctica diaria.

Lebrao et al^[189] observaron que Fenton e IW-21 eran similares a la hora de clasificar a los prematuros al nacimiento en función del peso para la edad gestacional, sin embargo IW-21 era superior para predecir la somatometría a los 12 meses (riesgo de sobrepeso y talla baja).

Gráficas de crecimiento de la OMS

Las gráficas de crecimiento de la OMS se obtuvieron a partir de un estudio multicéntrico, realizado entre 1997 y 2003, con datos obtenidos de 8.440 niños procedentes de diferentes orígenes étnicos: Brasil, Estados Unidos, Ghana, India, Noruega y Omán. Describen el crecimiento en la infancia en condiciones ambientales óptimas (madre no fumadora, feto único nacido a término, ausencia de morbilidad significativa, alimentación con lactancia materna exclusiva o predominante hasta por lo menos 4 meses y lo más cerca posible de los 6 meses, con lactancia continuada hasta el año) y pueden utilizarse para evaluar niños nacidos en cualquier etnia o lugar^[190]. En los niños con MBPN o menores de 32 semanas se recomienda utilizar a partir de la semana 44 de edad corregida las gráficas de crecimiento de la OMS (<https://www.who.int/childgrowth/en>), utilizando la edad corregida y haciendo un seguimiento mínimo hasta los dos años^[191].

1.2.7 Crecimiento tras el alta hospitalaria.

Tras el alta, la monitorización del crecimiento se debe efectuar mediante mediciones seriadas de peso, longitud/talla y PC, y trasladarlas a las gráficas según edad corregida hasta los 2 años. Se recomienda monitorizar el crecimiento con frecuencia semanal o bi-semanal durante las primeras 6 semanas tras el alta y posteriormente, si el crecimiento es normal cada 1-2 meses. Es especialmente importante el control del desarrollo pondero-estatural durante los 3 primeros meses tras el alta. Este periodo se considera una ventana crítica de oportunidad ya que durante el ingreso y los primeros meses tras el alta las intervenciones nutricionales tienen un claro impacto en el desarrollo cerebral^[191].

El crecimiento de los niños prematuros se ve generalmente influido por: la EG, el peso al nacimiento, la gravedad de la patología neonatal, la ingesta calórica, las enfermedades concurrentes o recurrentes durante la infancia, los factores ambientales y hereditarios^[174].

La mayoría de los RN prematuros con RCEU, de forma similar a los RCIU, van a experimentar *catch-up* en sus parámetros somatométricos, lo que les va a permitir recuperar parámetros normales de crecimiento. Aproximadamente el 80% de los nacidos muy pretérmino tienen a los 2 años un peso, talla y PC adecuados. Aquellos que permanecen pequeños a los 2 años, es poco probable que alcancen una talla normal durante la niñez (ventana de los 1000 días)^[98]. Sin embargo, hay datos de que en los RN con MBPN este *catch-up* se puede retrasar a edades posteriores. El PC es el parámetro que primero se recupera, alrededor del año y la talla hacia los 3 años^[98,192].

Múltiples estudios analizan el crecimiento postnatal de los niños prematuros tras el alta. Estos se han focalizado principalmente en los niños con MBPN y EBPN que son los que tienen mayor riesgo de hipocrecimiento. Aunque existe amplia variabilidad entre los métodos y resultados, en general, los niños con MBPN y EBPN tuvieron como media unas

valores de crecimiento inferiores a las referencias de niños a término con peso normal o controles a término^[174,192-194].

Niklasson A *et al*^[195], caracterizaron el crecimiento longitudinal desde el nacimiento hasta los 7 años en 52 niños nacidos con una EG <29 semanas, nacidos entre 1988-91. La mayoría de los niños tuvo una disminución de peso el primer mes de vida, seguido de una ganancia máxima de peso entre la 36-40 semana de edad postmenstrual. Después de un periodo de descenso de la velocidad de crecimiento del peso y longitud, se produjo un segundo aumento de la velocidad de crecimiento del peso entre los 6 meses y 2 años de edad corregida. Un incremento similar en la velocidad de crecimiento longitudinal se produjo entre los 2 y 12 meses de edad corregida. Posteriormente, un nuevo periodo de *catch-up* se produce entre los 4-5 años y a los 7 años, todos menos 2 niños alcanzaron una talla en rango normal. La recuperación de altura fue más tardía en aquellos que nacieron a una EG más temprana.

Farooqi *et al*^[196] siguieron a 83 PE, sin discapacidad neurológica severa, hasta los 11 años de edad y compararon su crecimiento con un grupo de 83 niños nacidos a término. Los niños prematuros tuvieron un Z-score para peso, talla y PC significativamente inferior a los controles. Aquellos presentaron una pérdida en el Z-score del peso y longitud hasta los 3 meses de edad corregida, iniciando posteriormente *catch-up* hasta los 11 años. El PC no mostró *catch-up* después de los 6 meses. El Z-score del IMC aumentó significativamente más en los prematuros extremos que en los controles y dentro de ellos el incremento fue más rápido en las niñas.

En el estudio EPICure^[197], 241 prematuros con EG inferior a 26 semanas fueron valorados a los 6 años de edad y comparados con 160 compañeros de clase nacidos a término. Los prematuros extremos presentaron una talla, peso, IMC y PC inferior a los controles en -1,2; -0,97; -0,95 y -1,3 DE, respectivamente. Cuando comparan estos datos con los valores a los

2,5 años, los PE mostraron una mejora del peso, altura y PC de: +0,37; +0,42 y +0,13 DE, respectivamente. Estos datos indican que la PE se asocia con escaso crecimiento longitudinal y *catch-up* parcial durante el periodo preescolar. Aunque todos los parámetros de crecimiento mejoran entre los 2,5 y 6 años, estos continúan siendo inferiores a los datos de referencia o controles, sobre todo para el PC.

Pierrat *et al*^[198] evaluaron el crecimiento a los 5 años de una cohorte de 1.597 menores de 33 semanas de EG. El 5,6% presentaron talla baja (< -2DE). El 24% habían tenido RCIU y el 36% RCEU. La mayor incidencia de talla baja a los 5 años se dio en niños con RCEU verdadera. Un 53% de los niños que eran pequeños a los 2 años alcanzaron un Z-score ≥ -2 DE a los 5 años. Mientras que un 9% de los niños con una talla entre -1 y -2 DE a los 2 años, presentaron una talla < -2DE a los 5. La incidencia de talla baja en los niños con RCIU no cambió entre los 2 y 5 años, sugiriendo que el *catch-up* en niños con RCIU se realiza principalmente en los 2 primeros años de vida. Los predictores de talla baja fueron: RCIU o longitud < -2DE al nacimiento, talla baja materna (≤ 160 cm), EG ≤ 29 semanas y corticoides sistémicos. Por contra, la lactancia materna tuvo efecto protector.

Más recientemente, en el estudio de Pampanini *et al*^[107] realizado con prematuros con EG menor a 34 semanas que experimentaron RCEU (definida como peso o talla inferior a -2 DE al alta) se observó que a los 3,9 años el 12,6% tenían una talla inferior a -2DE. La talla baja en varones fue más frecuente que en mujeres, siendo la talla a término el mejor predictor de la talla en la infancia. Así mismo, el peso e IMC fue inferior a -2DE en el 13,6% y 18,4% de los niños. El PC en el 19,6% de los casos no experimentó aceleración del crecimiento.

Dentro de los parámetros de crecimiento, el PC tiene especial importancia por la relación establecida entre su aumento, el peso del cerebro y el desarrollo a los 2 años de vida. Un crecimiento lento del PC se asocia con un retraso del desarrollo^[199]. A diferencia del

crecimiento en longitud/altura en el que el *catch-up* se puede producir a lo largo de todo el periodo de crecimiento siempre que la velocidad fuera lo suficientemente alta y las condiciones ambientales fueran buenas, el *catch-up* del PC parece tener solo un periodo sensible durante la fase de crecimiento muy rápido (30 semanas EG y 6 meses postérmino), siendo menos probable a partir de los 24 meses^[200]. En una publicación, los RN de MBPN cuyo PC estaba por debajo de lo normal a los ocho meses de edad corregida tenían una función cognitiva, un rendimiento académico y un comportamiento deficientes a los ocho años de edad, en comparación con los controles con un tamaño de cabeza normal^[165].

Diversos estudios ponen de manifiesto que más del 50% de los niños con MBPN/EBPN experimentan *catch-up* del PC (> P50) y la mayoría alcanzan un valor entre -1 y -2 DE.

Brand *et al*^[201] analizaron la evolución del PC en 46 RN con MBPN con RCIU y los compararon con 62 RN con MBPN con PAEG y 73 RN a término y su relación con la ingesta energética. El 59% de lo RCIU mostraron *catch-up* completo del PC a los 12 meses, la mayoría a los 6 meses de edad corregida. Los niños que hicieron *catch-up* del PC tuvieron unos aportes calóricos significativamente mayores entre el 2º-10º día que los que no lo hicieron. Los aportes calóricos medios se correlacionaron con los coeficientes de desarrollo e inteligencia entre los 18 meses y 6 años. En la edad adulta, el grupo *catch-up* tuvo un PC similar a los de grupo de peso adecuado al nacimiento, niños a término y sus padres. Mientras que el grupo con no *catch-up* del PC presentaron en la edad adulta un menor PC. Este estudio sugiere la importancia de un adecuado aporte calórico para promover el *catch-up* del PC y que entre la semana 30 y los 6 meses postérmino se deben de cuidar los aportes energéticos al ser este un periodo de rápido crecimiento.

Prematuridad y crecimiento a la edad adulta

Los datos sobre el crecimiento a largo plazo en personas que nacieron prematuramente son limitados debido a que la neonatología ha progresado fundamentalmente a partir del siglo XX ^[202]. A los escasos estudios, se añade la dificultad para compararlos al utilizar criterios diferentes con distintos sesgos: variabilidad en la EG (aunque se focalizan en el PE), seguimiento por peso al nacimiento (mayor porcentaje de BPEG), pérdidas elevadas de casos (estudios longitudinales, lo que limita el número de casos al final del estudio), y la posible influencia de comorbilidades. Globalmente los niños PE y muy prematuros alcanzan a la edad adulta una talla media ligeramente inferior a los controles. También se describe un cierto dimorfismo sexual. Se necesita más investigación para comprender mejor los factores que alteran las trayectorias de crecimiento de los niños que nacen extremadamente prematuros y poder desarrollar intervenciones específicas para mejorar el crecimiento general.

Roberts *et al*^[203] siguieron a 225 prematuros extremos hasta los 18 años de edad y compararon el Z-score del peso, talla e IMC con el de 253 controles nacidos a término en 1991-1992 en Victoria, Australia. Completaron el estudio 166 PE y 152 controles. Los PE tuvieron un menor Z-score para el peso al nacimiento que los controles, esta diferencia se incrementó mucho más al alta, y se redujo posteriormente de forma progresiva hasta los 18 años, que se hizo similar (0,07 vs 0,45 DE). La talla, en el grupo PE, fue menor que en el grupo control en todas las edades analizadas, esta diferencia se mantuvo a lo largo del tiempo, sin evidencias de *catch-up* entre los 2 y 18 años (-0,47 vs 0,26 DE). El 9% de los PE tuvieron una talla < -2DE, frente a 1 caso (0,7%) en el grupo control. En la infancia temprana los PE tuvieron menor Z-score para el IMC, siendo similar a los 18 años (0,40 vs 0,42 DE). La talla a los 2 años fue el mejor predictor de la talla final que la media parental.

Finken *et al*^[204] analizaron el crecimiento de 380 menores de 32 semanas. Establecieron 3 grupos de niños: crecimiento normal (n=274), crecimiento restringido (< -2DE a los 3 meses

post-término) y BPEG (n=27). La talla a los 5 años y edad adulta, fue similar en ambos grupos con crecimiento restringido. Aquellos que tenían una altura a los 5 años < -2DE, de adulto seguían con talla baja, aproximadamente -2,5DE. Este estudio apoya el concepto de que el niño prematuro con RCEU se comporta de forma similar al pretérmino con RCIU

Ferguson *et al*^[97], siguieron prospectivamente a 204 prematuros (< 37 semanas EG) y 50 controles desde el periodo neonatal hasta completar el crecimiento. Finalizaron seguimiento 70 prematuros y 30 controles. Observaron que los prematuros con EG inferior a 33 semanas no alcanzaban la talla diana familiar, siendo los prematuros con EG < 29 semanas quienes presentaron mayor diferencia con sus progenitores (-0,41 DE, p=0,003). El periodo de mayor *catch-up* en altura ocurre entre el nacimiento y los 11 años, sin embargo, todos los grupos continúan mejorando su Z-score hasta completar el crecimiento (Figura 3). Este estudio tiene como limitación más importante el elevado número de pérdidas en el seguimiento.

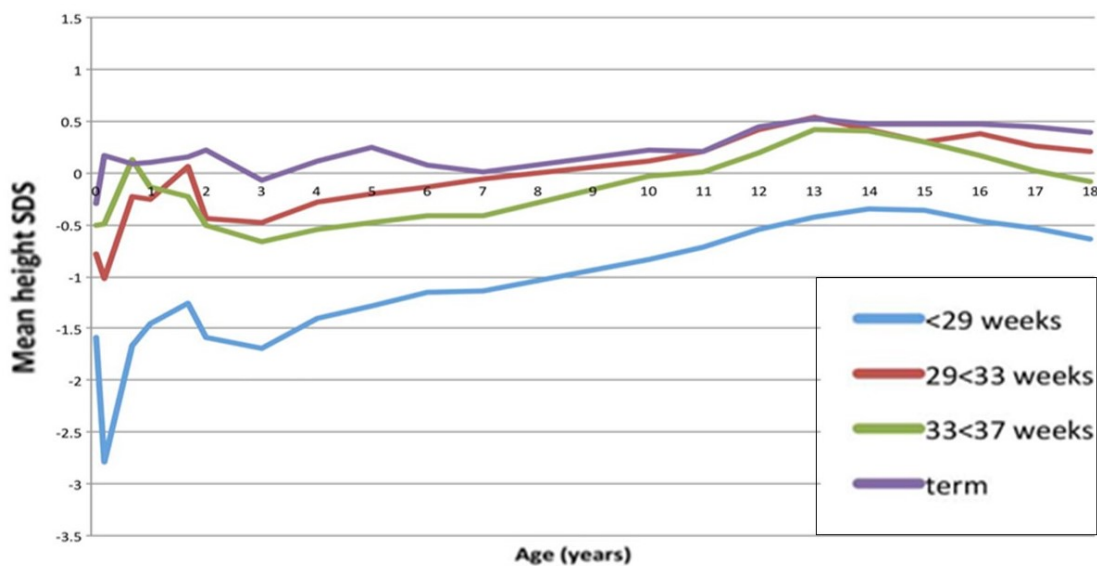


Figura 3. Crecimiento (talla en desviaciones estándar) entre los 0 y 18 años en varones en función de su edad gestacional. Extraído de Ferguson EC *et al*^[97].

En la revisión sistemática realizada por Van de Pol *et al*^[192] en 2019, comparando la somatometría de niños con EBPN (< 1000g) con niños con peso adecuado al nacimiento se

observa un menor crecimiento en los niños de EBPN que se mantiene en la adolescencia, aunque existe un cierto grado de *catch-up* (más pronunciado en el peso que en la talla, dando lugar a un alteración en la composición corporal a favor de la grasa). La talla media hasta los 18 años en estos niños se puede ver en la figura 4.

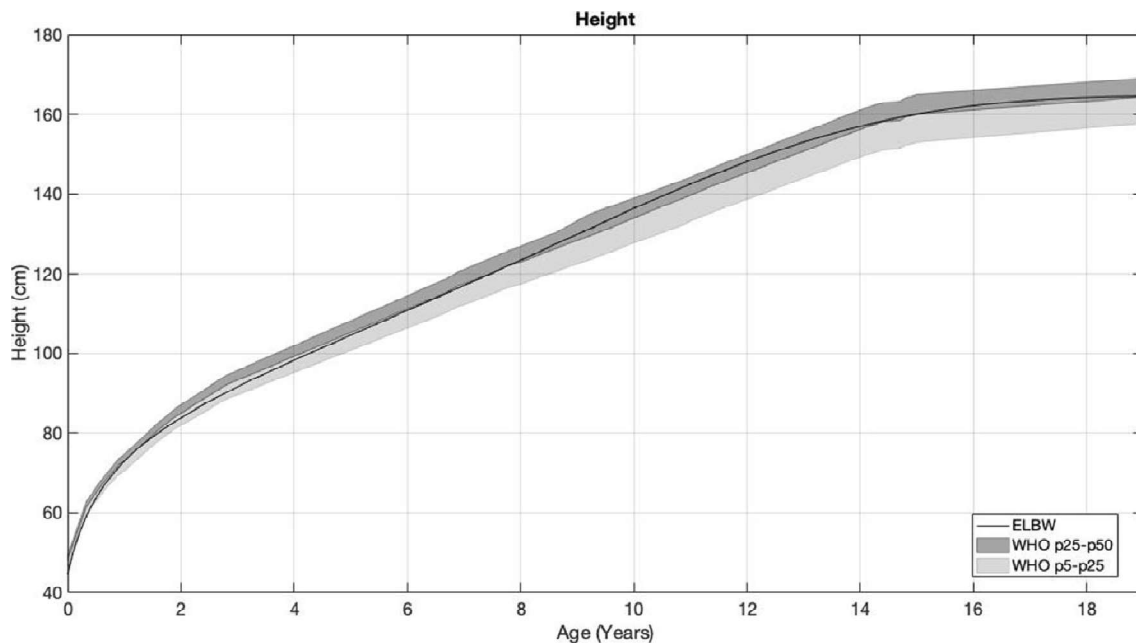


Figura 4. Talla para la edad en niños con EBPN, las zonas sombreadas representan percentiles 5-25 y 25-50 de la OMS. Extraído de: Van de Pol C *et al*^[192].

En un estudio realizado en Ontario, Saigal *et al*^[205] siguieron desde el nacimiento a la edad adulta a 276 niños nacidos entre 1977-1982 con EBPN (< 1000 g). Estudiaron la trayectoria del patrón de crecimiento (sexo específico) a los 1, 2, 3 y 8 años, adolescencia y adulto joven. El 25% fueron BPEG y el 26% padecían trastornos neurosensoriales. Los niños con EBPN presentan menor talla y peso a todas las edades en comparación con los controles sanos (Figura 5). La talla final fue significativamente inferior a lo esperado para la talla media parental. Los nacidos con BPEG presentaron parámetros de crecimiento más bajos que los de peso adecuado, pero las diferencias no fueron significativas. El patrón de crecimiento en peso fue diferente del de los controles, con descenso en los primeros meses y

una ganancia de peso acelerada en la niñez y adolescencia (patrón relacionado con la resistencia insulínica y la enfermedad coronaria).

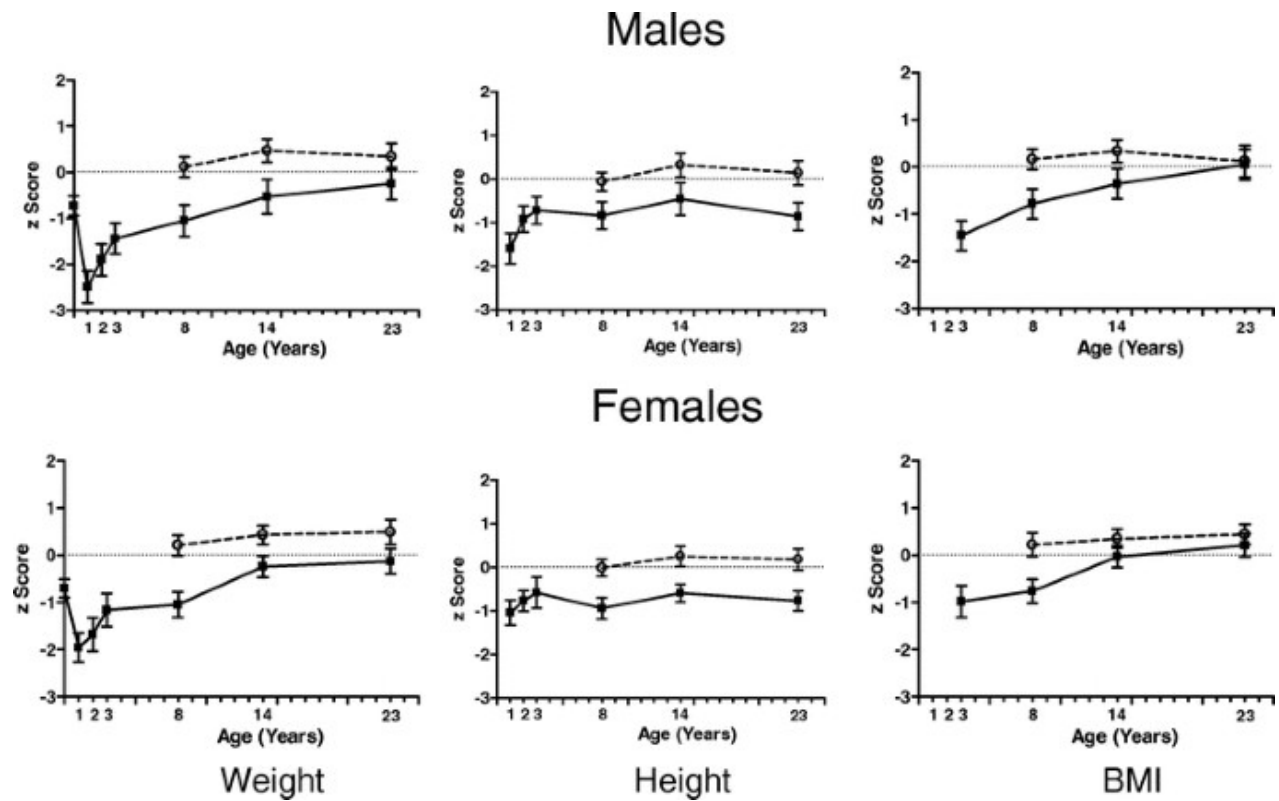


Figura 5. Z-score de peso, talla e IMC en niños con bajo peso extremo (·) y niños con normopeso al nacimiento (o) desde el nacimiento a la edad adulta. Extraído de Saigal, S *et al*^[205].

En la cohorte EPICURE^[206], se evaluaron 129 PE a los 19 años. Estos tuvieron una talla, peso y PC inferior a los controles (-4 cm, -6,8 kg y -1,5 cm, respectivamente). La trayectoria de la talla y PC fue similar a la de los controles. Sin embargo, el peso, entre los 6 y 19 años, aumentó más rápidamente lo que determinó un elevado IMC a los 19 años (+ 0,32 DE). El desarrollo puberal fue similar en ambos grupos y no se correlacionó con la talla final. Los PE que iniciaron la nutrición enteral en la primera semana de vida crecieron mejor durante la niñez y adolescencia. El PC se asoció con el cociente intelectual a los 19 años. No hallaron diferencias entre ambos sexos.

Doyle *et al*^[207] evaluaron el crecimiento de PE (n = 60), sin parálisis cerebral, desde el nacimiento hasta los 20 años. Completaron seguimiento 42 PE, con un peso medio de 877 ±86 g (Z-score -0,9DE; 17% < -2DE) y EG 27,4±2 semanas. El 60% fueron niñas y un 19% procedían de partos múltiples.

A pesar del bajo peso al nacimiento, los PE alcanzaron a los 20 años un peso y una talla acorde con la talla media de los padres, con un peso relativamente alto para su estatura. El Z-score del peso se mantuvo significativamente por debajo de cero durante la primera infancia hasta los 2 años en que se incrementó de forma gradual, siendo más marcado este incremento entre los 8 y 14 años, posteriormente se mantuvo estable. A los 20 años el Z-score del peso fue 0,14±1,48 DE. Por el contrario, la talla se mantuvo significativamente siempre por debajo de cero en todas las edades con un ligero *catch-up* durante la pubertad. Solo encontraron diferencias significativas entre las edades 8 y 14 años. A los 20 años el Z-score para la talla fue -0,44 (IC 0,73 a -0,16). Sin embargo, el Z-score de la talla fue cero cuando se comparó con la talla media de los padres.

Hack *et al*^[208], siguieron a una cohorte de 195 RN con MBPN (103 varones, 92 mujeres, peso medio 1189 g, 19,5% < -2DE, EG media 29,8 semanas), sin alteraciones neurosensoriales, desde el nacimiento hasta los 20 años y analizaron los datos del crecimiento de forma sexo específica. Utilizaron como control una muestra de 208 RN a término con peso adecuado, reclutados a los 8 años.

Las mujeres nacidas con MBPN presentaron crecimiento recuperador durante el seguimiento, a diferencia de los varones que permanecen más bajos y delgados.

A los 20 años los varones tuvieron un peso y talla menor que los controles (Z-score -0,4 vs +0,5 y -0,4 vs +0,03, respectivamente); el IMC fue 23 vs 26 kg/m². Sin embargo, las mujeres presentaron un Z-score de peso, talla, similares a los controles (+0,3 vs +0,5; -0,3 vs

-0,1; respectivamente). El IMC fue igual (25) en ambos grupos. Cuando comparan el crecimiento a los 20 años de los RCIU vs peso adecuado, los varones tuvieron más frecuentemente un peso y talla inferior a las -2DE (peso 32 vs 6% y altura 21 vs 4%) mientras que en las mujeres la diferencia no fue significativa (peso 5% vs 1% y altura 0% vs 7%). Encontraron como variables predictoras del crecimiento a los 20 años: talla y educación materna, raza, Z-score peso al nacimiento y duración estancia hospitalaria y enfermedades crónicas.

En la tabla V se recogen factores de riesgo descritos como causa de fallo de crecimiento en el niño prematuro (adaptado de Da Silva Boguszewski MC *et al.* European J Endocrinol 2017; 176: R111-R122^[174]).

Tabla V. Factores de riesgo de hipocrecimiento en niños prematuros^[174].

Periodo	Factor de riesgo
Perinatal	Restricción de crecimiento intrauterino Hipertensión gestacional Sexo masculino
Neonatal	Edad gestacional < 32 semanas (especialmente < 28 semanas) Peso al nacimiento < 1500 g Longitud al nacimiento < -2DE Bajo peso para la edad gestacional Restricción de crecimiento extrauterino Displasia broncopulmonar Osteopenia de la prematuridad ECN Uso de corticoides Nutrición parenteral total prolongada Dificultades en la alimentación
Infancia	Enfermedad pulmonar crónica Parálisis cerebral Retraso psicomotor Dificultades en la alimentación Falta o retraso en el <i>catch-up</i> Talla diana familiar baja Nivel socioeconómico bajo
Adolescencia	Estirón puberal de inicio temprano y rápida progresión de la pubertad Talla diana familiar baja Baja talla materna (especialmente < 160 cm) Bajo nivel educativo materno Bajo nivel socioeconómico

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

El peso al nacimiento inferior a 1500 g se asocia con múltiples complicaciones en el periodo neonatal e importantes secuelas a medio y largo plazo, entre las que se incluyen las dificultades en el crecimiento.

Existen diferentes gráficas para guiar el crecimiento postnatal inmediato de los prematuros, sin que a día de hoy se haya dilucidado cuál es la más indicada. Utilizar una gráfica u otra lleva a clasificar de forma diferente a los neonatos, tanto al nacimiento (RCIU) como al alta (RCEU). Un diagnóstico erróneo de estas patologías puede implicar cambios en las pautas nutricionales, con un mayor aporte calórico de forma innecesaria en una cohorte de pacientes que ya tienen *per se* un mayor riesgo de aumento de masa grasa y mayor riesgo cardiovascular en la edad adulta^[98].

Por otra parte, definir de forma adecuada el RCEU puede ayudar a seleccionar a los pacientes con más riesgo de no lograr *catch-up* y con ello conseguir un mejor seguimiento y abordaje de los mismos.

2.1. Hipótesis nula.

No existen diferencias en la prevalencia del diagnóstico de RCIU y de RCEU en función de la gráfica de crecimiento utilizada (Fenton 2013 o IW-21) o del criterio utilizado para definir RCEU (estático, dinámico o verdadero) en los menores de 1500 g.

Es indiferente que gráfica de crecimiento utilizar en el periodo neonatal (al nacimiento y alta hospitalaria) para pronosticar talla baja, desnutrición, microcefalia u obesidad a los 2 años.

2.2. Objetivos principales.

1. Clasificar por peso, longitud y PC al nacimiento a los neonatos con peso inferior a 1500 g nacidos en el Hospital Universitario Central de Asturias entre los años 2002 y 2017, en RCIU y no-RCIU según las gráficas y estándares de Fenton e IW-21, buscando el grado de concordancia en ambas clasificaciones.

2. Clasificar por peso, longitud y PC al alta del Servicio de Neonatología a dichos neonatos, en RCEU y no-RCEU según las gráficas y estándares de Fenton e IW-21, buscando el grado de concordancia en ambas clasificaciones.
3. Clasificar la serie en función de si tienen o no RCEU, según Fenton e IW-21, utilizando los criterios estático (peso al alta menor al P10), dinámico (descenso de más de una DE en el peso entre el nacimiento y el alta) y verdadero (pacientes sin antecedentes de RCIU), buscando el grado de concordancia entre dichos criterios.
4. Valorar cómo los diagnósticos de RCIU y de RCEU (según Fenton e IW-21) pueden ayudar a predecir el riesgo de talla baja, desnutrición, microcefalia u obesidad a los 2 años de edad corregida.
5. Estudiar la relación entre el Z-score de la somatometría al nacimiento y al alta hospitalaria (utilizando las gráficas y estándares de Fenton e IW-21), en menores de 1500 g, en relación con el riesgo de talla baja, desnutrición, microcefalia u obesidad a los 2 años de edad corregida, así como analizar los factores relacionados con el riesgo de talla baja a los 2 años.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Diseño.

Estudio observacional descriptivo retrospectivo de una cohorte.

3.2. Población, periodo y lugar de estudio.

Se recogieron datos de todos los RN ingresados con peso al nacimiento menor o igual a 1500 g, entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2017 en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) de Oviedo, España.

El HUCA es el hospital de referencia neonatal para una población de un millón de habitantes con unos 5000-6000 partos al año. En este hospital nacen unos 2000-2500 neonatos, mientras que el resto se distribuyen por los otros siete hospitales cabecera de Área Sanitaria de Asturias. Todos ellos envían sus neonatos menores de 1500 g al HUCA, antes o después de su nacimiento, salvo el Hospital de Cabueñes de Gijón, que atiende a estos niños en su propia UCIN.

Todos los pacientes fueron incluidos al nacer en la base de datos sobre morbilidad perinatal SEN1500 y seguimiento a 2 años SEN1500 previa firma de consentimiento informado por sus progenitores o tutores legales^[209]. (Anexo 1)

- **Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión en este estudio fueron: EG inferior a 24 semanas, exitus antes del alta hospitalaria, malformaciones congénitas mayores, cromosomopatías y embriopatías congénitas con afectación de crecimiento: infección congénita por citomegalovirus.

A los 2 años de edad corregida se añadió como criterio de exclusión la falta de seguimiento clínico en consulta externa hasta los 24±6 meses de edad corregida (el seguimiento fue indicado al alta en todos los pacientes).

3.3. Referencias de crecimiento utilizadas.

Se utilizaron las gráficas y estándares de Fenton^[186] e IW-21^[187,188,210] para calcular el Z-score para el peso, la longitud y el PC al nacimiento, a los 28 días y al alta hospitalaria para la EG y sexo del paciente. En un paciente no se pudo calcular el Z-score para Fenton al alta porque fue dado de alta a las 60 semanas de EG y Fenton solo ofrece datos hasta la semana 50.

Se utilizaron las referencias de Olsen^[211] para calcular el Z-score del IMC. Este índice se calculó utilizando la fórmula: $(\text{g}/\text{cm}^2) * 10$.

Se utilizaron las referencias de la OMS a los 2 años (± 6 meses) de edad corregida para calcular el Z-score de peso, talla, PC e IMC. (www.who.int/childgrowth/en).

3.4. Pacientes incluidos en el estudio.

De una población de 792 neonatos con peso al nacimiento menor o igual a 1500 g, cumplieron criterios de inclusión en el periodo neonatal 635 pacientes y se excluyeron 157:

- EG < 24 semanas: 19.
- Muertes en sala de partos o < 24 h: 22.
- Muertes > 24 horas de vida: 99.
- Varios: 17
 - Cardiopatías congénitas: Fallot (2), canal atrio-ventricular (1), coartación de aorta (1).
 - Cromosomopatías: trisomías del 18 (5), trisomía del 21 (1).
 - Atresia esofágica (2), atresia intestinal (3).
 - Infección congénita por citomegalovirus (2).

Completaron el seguimiento a 2 años 513 pacientes (80,8%).

En la figura 6 se muestra el diagrama de flujo con los pacientes incluidos en el periodo neonatal y los que completaron seguimiento hasta los 2 años.

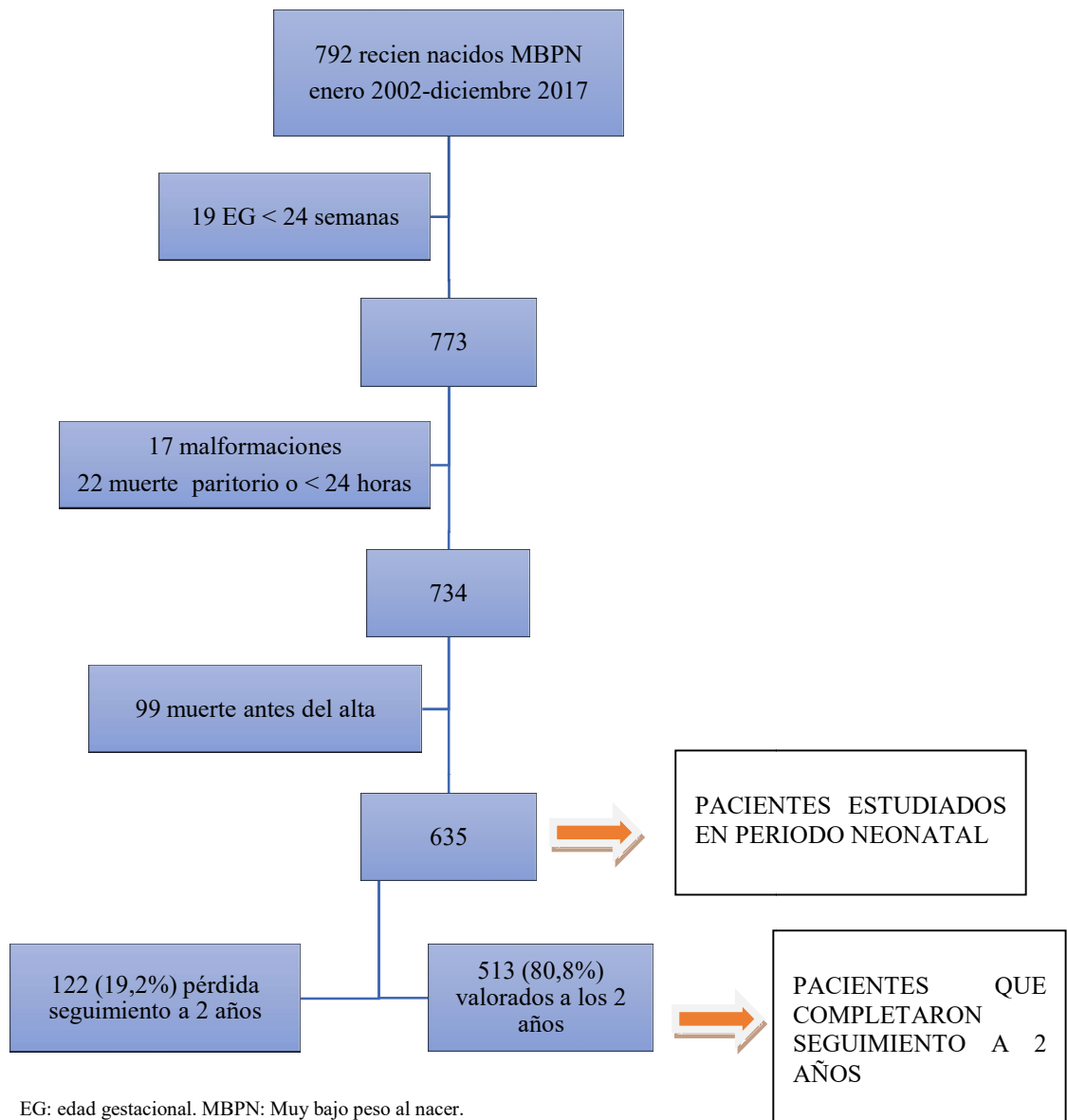


Figura 6. Diagrama de flujo pacientes incluidos

3.5. Variables recogidas en periodo neonatal.

3.5.1. Somatometría neonatal.

Se recogió el peso, longitud y PC al nacimiento y al alta hospitalaria, y solo el peso a los 28 días de vida y a las 36 semanas de edad postmenstrual (en los que seguían ingresados).

El peso al nacimiento se midió en la primera hora tras el parto, por personal entrenado (enfermería), usando el mismo método en todos los pacientes (báscula electrónica, en gramos y con el paciente desnudo). La longitud y el PC se midieron de igual manera en las primeras 24 horas tras el parto, con tallímetro y cinta métrica inextensible respectivamente. Se usó el mismo método de medición a los 28 días, 36 semanas y alta hospitalaria.

Para definir restricción de crecimiento intrauterino o extrauterino se usaron las siguientes definiciones:

- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU): se utilizó el término RCIU para peso, longitud o PC si alguno de estos parámetros al nacimiento se encontraba por debajo del P10 para las gráficas y estándares de Fenton o IW-21, aunque hubiera o no antecedente obstétrico registrado de restricción de crecimiento intrauterino. Aunque la RCIU para el peso y BPEG no son equivalentes se utilizaron estos términos de forma indistinta a lo largo del texto para facilitar la nomenclatura.

- Restricción del crecimiento extrauterino (RCEU) estática (transversal): peso, longitud o PC al alta hospitalaria inferior al P10 utilizando las referencias de Fenton o IW-21.

- Restricción del crecimiento extrauterino (RCEU) dinámica (longitudinal): descenso del peso, longitud o PC superior a una desviación estándar (> 1 DE) entre el nacimiento y el alta hospitalaria utilizando Fenton o IW-21.

- RCEU verdadera estática: peso, longitud o PC al alta inferior al P10 utilizando las referencias de Fenton o IW-21 en pacientes sin antecedente de RCIU.

- RCEU verdadera dinámica: descenso del peso, longitud o PC > 1 DE entre el nacimiento y el alta utilizando las referencias de Fenton o IW-21 en pacientes sin antecedente de RCIU.

3.5.2. Datos perinatales y morbilidad neonatal.

Se recogieron los datos perinatales recogidos en la base de datos SEN1500^[212] (tipo de parto, antecedente FIV, gestación simple/múltiple, administración de corticoides prenatales etc.) y de morbilidad neonatal (SDR, sepsis, DAP, ECN, DBP, ROP, etc.).

Se utilizaron los criterios recogidos en la SEN1500 para la inclusión de las variables: hipotensión si precisó soporte inotrópico, anemia si hubo necesidad de transfusión de concentrado de hematíes o DBP si hubo necesidad de oxigenoterapia más de 28 días. Algunas variables aparecen en menor número de niños por introducirse en la recogida de datos más tardíamente (sulfato de magnesio, hipertensión materna, etc.).

3.6. Variables recogidas a los 2 años de edad corregida.

3.6.1. Somatometría.

Los pacientes fueron valorados por pediatra neonatólogo en las consultas externas de neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias a la EG corregida de 2 años \pm 6 meses (entre 18 y 30 meses). El peso se midió por báscula electrónica (aproximación 0,1kg), la longitud/talla mediante tallímetro horizontal/vertical (aproximación 0,1cm) y el PC con cinta métrica inextensible circundando las prominencias frontal y occipital buscando el perímetro máximo (aproximación 0,1cm). El IMC se calculó con estos datos mediante la

fórmula: $\frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla}^2(\text{m})}$.

Según la somatometría a los 2 años de edad corregida, los niños se clasificaron en:

- Talla baja: longitud/talla inferior a -2DE.
- Desnutrición: IMC inferior a -2DE.
- Bajo peso: peso inferior a -2DE.

- Microcefalia: PC inferior a -2DE.

- Obesidad: IMC superior a +2DE ^{[213][214]}.

3.6.2. Patología asociada.

Se recogieron las principales patologías registradas en la hoja de seguimiento a 2 años de la SEN1500, incluyendo asma, hipoacusia, déficit visual o parálisis cerebral infantil.

Los niños con parálisis cerebral infantil se clasificaron utilizando la Clasificación Sistemática de la Función Motora Gruesa (GMFCS)^[215].

3.6.3. Ingresos hospitalarios los 2 primeros años.

Se revisaron las historias clínicas para analizar los ingresos hospitalarios en los dos primeros años tras el alta de neonatología, la causa del ingreso y duración del mismo.

3.7. Análisis estadístico.

El análisis de los datos se realizó mediante el paquete informático IBM SPSS Statistics V24.0 ® (Licencia Universidad de Oviedo).

En el análisis descriptivo, las variables cualitativas se muestran como número absoluto y porcentaje y las variables cuantitativas mediante media y DE, o mediana y rango intercuartílico (RIQ).

Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de “chi-cuadrado” o la prueba exacta de Fisher (si los esperados eran menos de 5 en alguna casilla), mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron test paramétricos (Test de T-Student) cuando la muestra seguía una distribución normal, o test no paramétricos (U de Mann Withney) si la muestra no la seguía.

Para medir la concordancia entre las referencias de IW-21 y Fenton se utilizó el coeficiente Kappa.

Para comparar la potencia discriminatoria para riesgo de RCEU en función del descenso del Z-score los primeros 28 días de vida y para predecir talla baja, desnutrición, microcefalia u obesidad a los 2 años en función del Z-score al nacimiento y al alta hospitalaria según las referencias de Fenton e IW-21, se utilizaron las curvas ROC. En la comparación de dichas curvas se utilizó el programa informático Epidat 3.1 mediante la Prueba de Delong^[216] o método no paramétrico empírico (Licencia libre, Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) y Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS)).

Los estudios de correlación se realizaron mediante coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según conveniencia de la prueba.

Finalmente, se realizó análisis de regresión logística para analizar factores de riesgo para distintas variables resultado (RCEU y talla baja a los 2 años), utilizando el método introducir.

En todo este trabajo de tesis se estableció una proporción del 5% ($p=0,05$) como límite de la significación estadística.

3.8 Consideraciones éticas.

El estudio se llevo a cabo conforme a la buena práctica clínica y a las normas legales vigentes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias el 1 de julio de 2020 (Proyecto número 2020.314). Ver Anexo 2. Los padres o tutores legales firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión en el protocolo SEN1500 de morbilidad neonatal y seguimiento a los 2 primeros años, por lo que el Comité de Ética concedió la exención de consentimiento informado para este estudio. Los

datos fueron manejados asegurando la confidencialidad de los datos según plantea la Ley de Investigación Biomédica del 2007 (Ley 14/2007) (www.boe.es/eli/es/l/2007/07/03/14) y la Ley de Protección de Datos Personales de 2018 (Ley 3/2018) (www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3/con).

3.9 Financiación.

El proyecto no ha requerido financiación económica.

4. RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Análisis de la muestra en el periodo neonatal.

Descripción de la muestra

En el periodo estudiado nacieron 792 menores de 1500 g, de los cuales 635 constituyeron el grupo de estudio durante el periodo neonatal. La mortalidad en la muestra (excluyendo malformados y menores de 24 semanas) fue del 16% (121). Si excluimos los pacientes fallecidos en cuna de reanimación o fallecidos en las primeras 24 horas de vida, la mortalidad fue del 13,5%.

El número de niños incluidos cada año se puede ver en la Figura 7.

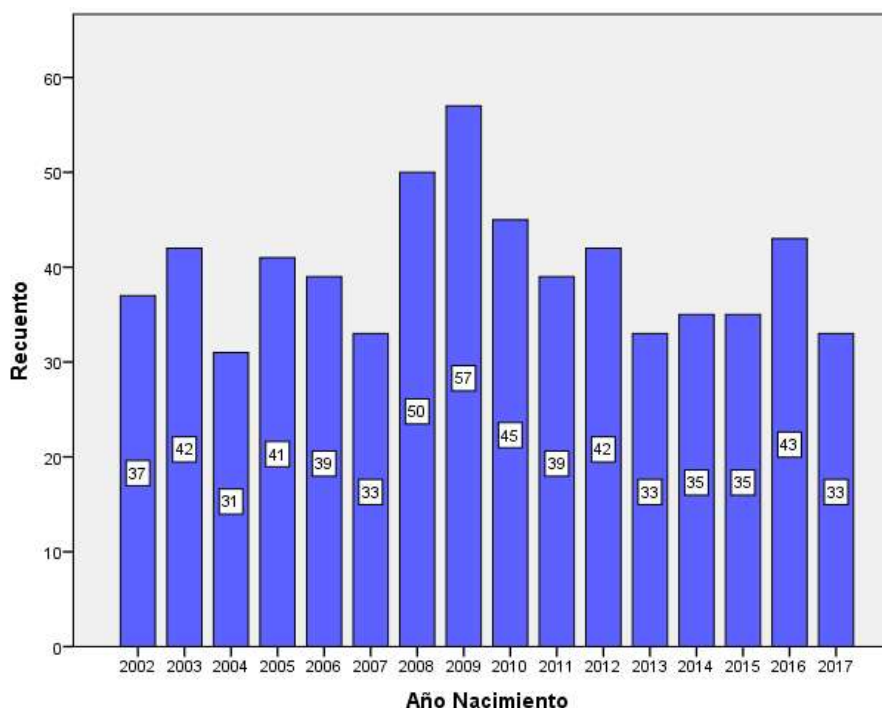


Figura 7. Número absoluto de pacientes menores de 1500 g nacidos entre 2002 y 2017 distribuidos por años.

La EG media fue de $30,2 \pm 2,5$ semanas y la media al nacer de peso, longitud y PC fue de 1173 ± 239 g, $38,1 \pm 3$ cm y $26,4 \pm 2,1$ cm, respectivamente. El 32,8 % (208) procedían de partos múltiples y 107 (16,9%) de gestación por FIV. En la Tabla VI se pueden leer las características generales de la serie.

La mediana de días de ingreso durante el ingreso neonatal fue de 54 días (RIQ 42-73) y la morbilidad neonatal resumida se recoge en la Tabla VII.

Tabla VI. Características de la población de estudio.

		Valor
Edad gestacional	Al nacimiento (semanas)	30,2± 2,5**
	Menores 30 semanas al nacimiento	284 (44,7)*
	Al alta (semanas)	38,7±2,7**
Somatometría al nacimiento	Peso (g)	1173±239**
	Longitud (cm)	38,1 ± 3**
	PC (cm)	26,4±2,1**
	IMC (g/cm ²)	7,97±0,91**
Somatometría al alta	Peso (g)	2416± 307**
	Longitud (cm)	45,6±2,1**
	PC (cm)	33,2±1,5**
	IMC (g/cm ²)	11,5±1,1**
Datos perinatales	Sexo varón	306 (48,2) *
	Corioamnionitis	26 (6,4) *
	Hipertensión arterial materna	106 (26,4) *
	Sulfato de magnesio antenatal	108 (48,6) *
	Corticoides prenatales	367 (57,8) *
	Gestación múltiple	208 (32,8) *
	Cesárea	463 (72,9) *
	Temperatura al ingreso	35,8±0,6**
	Apgar a los 1 min (mediana. RIQ)	7 (5-9)***
	Apgar a los 5 min (mediana. RIQ)	9 (8-10)***
	CRIB 12 horas de vida (mediana. RIQ)	1, RIQ 1***
	Reanimación PPI+CPAP	362 (57,2) *
	Reanimación CPAP	221 (46) *
	Reanimación oxígeno	506 (79,8) *
	Reanimación intubación	225 (35,5) *
	Reanimación adrenalina	25 (3,9) *
Reanimación masaje cardiaco	38 (6)*	

Los valores se expresan como número absoluto (%)*, o media ± desviación estándar**, o mediana y rango intercuartílico (RIQ) ***. CRIB: índice de riesgo clínico para bebés. CPAP: presión positiva continua vía aérea. IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro craneal PPI: presión positiva intermitente.

Tabla VII. Patología neonatal de la población de estudio.

Patología neonatal	N (%)
Síndrome de distrés respiratorio	307(48,3)
Ventilación mecánica	467 (73,5)
• Invasiva	346 (54,5)
• No invasiva	467 (73,5)
Sepsis antes de las 72 horas de vida	24 (3,8)
Sepsis después de las 72 horas vida	201 (31,7)
Nutrición parenteral a los 28 días de vida	54 (8,5)
Enterocolitis necrotizante	21 (3,3)
Ductus arterioso persistente	144 (22,7)
Hipotensión (soporte inotrópico)	45 (7,1)
Retinopatía del prematuro (grado mayor o igual a 2)	62 (9,8)
Displasia broncopulmonar	125 (19,7)
Leucomalacia periventricular	58 (9,1)
Hemorragia intraventricular grado 3-4	27 (4,3)
Daño renal agudo	14 (2,2)

Los valores se expresan como número absoluto (%).

4.2 Somatometría al nacimiento

La proporción de niños identificados como RCIU utilizando como referencia el P10 de las referencias IW-21 para peso, longitud y PC fue 35,1%. 29,8% y 34,8%, respectivamente. Utilizando las gráficas de Fenton, los porcentajes fueron del 36,5%, 26,8% y 34,8%, respectivamente. La concordancia Kappa entre ambas clasificaciones fue de 0,88 en peso, 0,85 en longitud y 0,80 en PC. El 3,3 % de niños que tenían un peso \geq P10 en las en las gráficas de IW-21 se identificaron como RCIU en Fenton (Tabla VIII).

Tabla VIII. Comparación RCIU utilizando Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st (peso, longitud y perímetro craneal).

		INTERGROWTH -21 ST			Kappa	
		RCIU	NO- RCIU	TOTAL		
Fenton 2013	Peso	RCIU	211 (33,2)	21 (3,3)	232 (36,5)	0,88
		NO-RCIU	12 (1,9)	391 (61,3)	403 (63,5)	
		TOTAL	223 (35,1)	412 (64,9)	635	
	Longitud	RCIU	161 (25,4)	9 (1,4)	170 (26,8)	0,85
		NO- RCIU	28 (4,4)	436 (68,8)	464 (73,2)	
		TOTAL	189 (29,8)	445 (70,2)	634	
	PC	RCIU	193 (30,4)	28 (4,4)	221 (34,8)	0,80
		NO- RCIU	28 (4,4)	386 (60,8)	414 (65,2)	
		TOTAL	221 (34,8)	414 (65,2)	635	

Los valores se expresan como número absoluto (%). PC: perímetro craneal. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

Los pacientes identificados conjuntamente por Fenton e IW-21 como RCIU para el peso frente al resto de los pacientes tenían una EG significativamente mayor, presentando menores complicaciones asociadas a la prematuridad; menor frecuencia de SDR, intubación al nacimiento, DBP, necesidad de NP a los 28 días y sepsis. Sin embargo las diferencias en la incidencia de ECN, ROP \geq grado 2, LMPV o daño renal agudo no fueron significativas (Tabla IX).

Al comparar los pacientes que solo identificó Fenton con los que solo identificó IW-21 no hubo diferencias significativas salvo que en IW-21 hay predominio de varones y un peso significativamente menor.

Tabla IX. Características y comparación de los neonatos con y sin RCIU para el peso (ambas gráficas).

	RCIU en ambas gráficas (n=211)	No-RCIU en ambas gráficas (n=424)	<i>P</i> valor
Sexo varón	103 (48,8)	203 (47,9)	NS
EG (semanas)	32,3±2,2	29,1±2	< 0,0001
Peso RN (g)	1139± 266	1189± 223	0,02
Peso 28 días (g)	1569±434	1444±363	< 0,0001
Peso al alta (g)	2312±168	2468±345	< 0,0001
Estancia media (días)	52,7± 23,5	63,6± 27,2	< 0,0001
Apgar 5 min < 5	6 (2,8)	14 (3,3)	NS
Intubación al nacimiento	50 (23,7)	175 (41,4)	< 0,0001
SDR	49 (7,7)	258 (40,6)	< 0,0001
VM	63 (29,9)	283 (66,7)	< 0,0001
Neumotórax	2 (0,9)	18 (4,2)	0,025
Sepsis < 72 h	2 (0,9)	22 (5,2)	0,008
Sepsis > 72 h	51 (24,2)	150 (35,4)	0,004
Anemia	46 (26,1)	130 (37,4)	0,01
ECN	5 (2,4)	16 (3,8)	NS
DAP	16 (7,6)	128 (30,2)	< 0,0001
Hipotensión	10 (4,7)	37 (8,7)	NS
DAP	5 (2,8)	9 (2,6)	NS
Nutrición parenteral a los 28 días	12(5,7)	42 (10)	0,001
ROP ≥ grado 2	16 (9,5)	46 (11,5)	NS
DBP	21 (10,1)	104 (24,5)	< 0,0001
LMPV	17 (8,1)	41 (9,7)	NS
HIV grado 3-4	2 (0,9)	25 (5,9)	0,004

Los valores se expresan como número (%) o media ± desviación estándar. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. DAP: ductus arterioso persistente. DBP: displasia broncopulmonar. DRA: daño renal agudo. ECN: enterocolitis necrotizante. EG: edad gestacional. HIV: hemorragia intraventricular. LMVP: leucomalacia periventricular. RN: recién nacido. ROP: retinopatía del prematuro. SDR: síndrome de distrés respiratorio. VM: ventilación mecánica invasiva.

4.1 Somatometría al alta hospitalaria.

4.3.1. RCEU estática.

Utilizando un punto de corte transversal (peso al alta inferior al P10) cumplían criterio de RCEU según las referencias IW-21 para peso, longitud y PC el 53,9%, 57,6% y 25,9% respectivamente. Para Fenton, los porcentajes fueron 73,8%, 63,3% y 23,5%, respectivamente.

El 20 % (127 niños) identificados por Fenton como RCEU para el peso al alta, no tenían RCEU en IW-21. La concordancia (Kappa) entre ambas clasificaciones fue de 0,58 (Tabla X).

Analizando el subgrupo de pacientes menores de 1000 g de peso al nacer (n=161), observamos que 123 casos (76,4%) se clasifican al alta como RCEU estática utilizando IW-21 frente a 140 casos (87%) utilizando Fenton (Kappa = 0,61) (Tabla XI).

Tabla X. Comparación del RCEU estática al alta para peso, longitud y perímetro craneal entre Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st. Concordancia entre clasificaciones.

		INTERGROWTH -21 st			Kappa	
		RCEU	NO-RCEU			
Fenton 2013	Peso	RCEU	341 (53,8)	127 (20)	468 (73,8)	0,58
		No- RCEU	1 (0,2)	165 (26)	166 (26,2)	
			342 (53,9)	292 (46,1)	634	
	Longitud	RCEU	354 (55,8)	49 (7,7)	403 (63,6)	0,80
		NO-RCEU	11 (1,7)	220 (34,7)	231 (36,4)	
			365 (57,6)	269 (42,4)	634	
	PC	RCEU	139 (21,9)	10 (1,6)	149 (23,5)	0,85
		NO-RCEU	25 (3,9)	460 (72,6)	485 (76,5)	
			165 (25,9)	470 (74,1)	634	

Los valores se expresan como número absoluto (%). PC: perímetro craneal. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino.

Tabla XI. RCEU estática en menores de 1000 g (n=161).

		INTERGROWTH -21 st			Kappa	
		RCEU	No-RCEU	Total		
Fenton 2013	Peso	RCEU	122 (75,8)	18(11,2)	140 (87)	0,61
		No-RCEU	1 (0,6)	20 (12,4)	21 (13)	
		Total	123 (76,4)	38 (23,6)	161	

Los valores se expresan como número absoluto (%). RCEU: restricción del crecimiento extrauterino.

4.3.2. RCEU dinámica (descenso mayor de una desviación estándar al alta hospitalaria).

La prevalencia de RCEU dinámica según IW-21 para peso, longitud y PC fue del 29,3%, 43,8% y 12,6%, respectivamente.

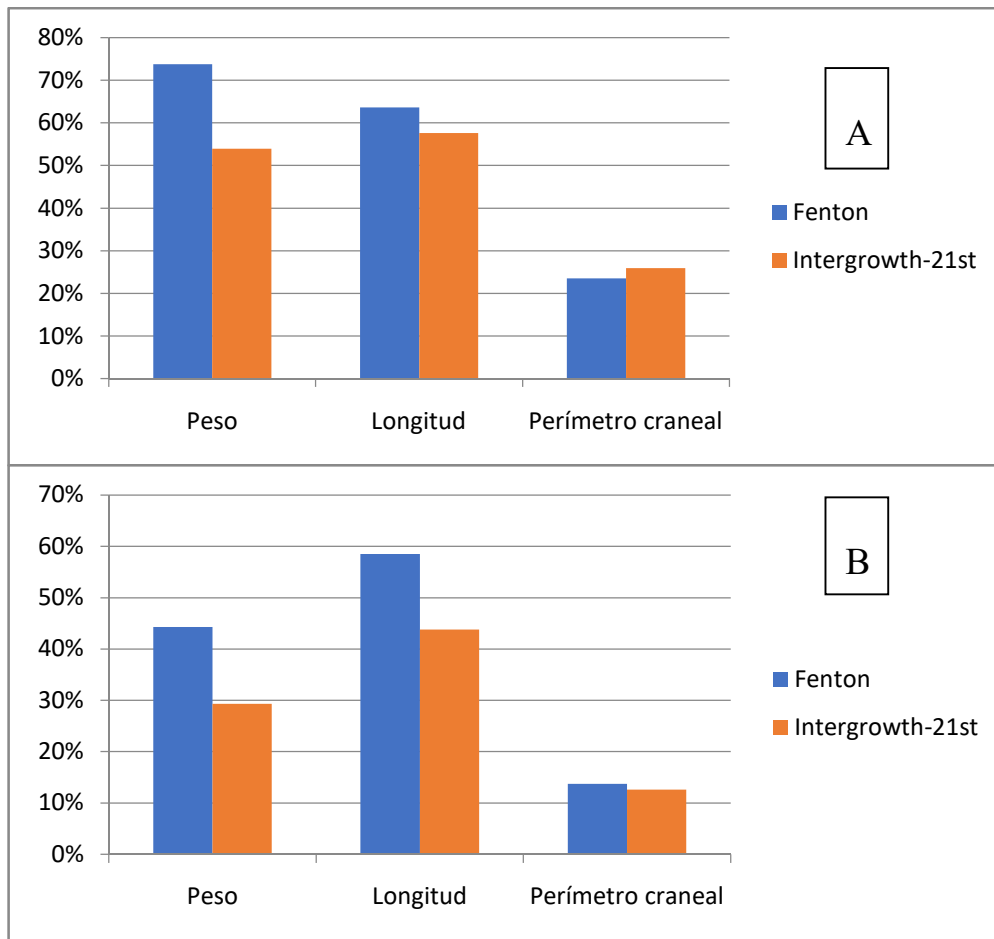
La incidencia de RCEU dinámica fue superior para peso, longitud y PC en las gráficas de Fenton.

Observamos que el 15,3% de los niños diagnosticados como RCEU en las gráficas de Fenton para el peso, no tenían RCEU según IW-21 (Tabla XII y Figura 8). La concordancia de Kappa en el diagnóstico de RCEU dinámica fue de 0,67 para peso, 0,61 para longitud y 0,70 para PC.

Tabla XII. Comparación de RCEU dinámica entre Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st (en la totalidad la muestra). Concordancia entre clasificaciones.

		INTERGROWTH -21 st			Kappa	
		RCEU	NO-RCEU			
Fenton 2013	Peso	RCEU	184 (29)	97 (15,3)	281 (44,3)	0,67
		No- RCEU	2 (0,3)	351 (55,4)	353 (55,7)	
			186 (29,3)	448 (70,7)	634	
	Longitud	RCEU	262 (41,4)	108 (17,1)	370 (58,5)	0,61
		NO-RCEU	15 (2,4)	248 (39,2)	263 (41,5)	
			277 (43,8)	356 (56,2)	633	
	PC	RCEU	62 (9,8)	25 (3,9)	87 (13,7)	0,70
		NO-RCEU	18 (2,8)	529 (83,4)	547 (86,3)	
			80 (12,6)	554 (87,4)	634	

Los valores se expresan como número absoluto (%). PC: perímetro craneal. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino.



RCEU: Restricción del crecimiento extrauterino

Figura 8. Prevalencia de RCEU estática (A) y RCEU dinámica (B) para peso, longitud y perímetro craneal en las gráficas de Fenton 2013 e INTERGROWT-21st.

4.3.3. RCEU verdadera.

4.3.3.1. RCEU verdadera estática (RCEU estática en casos no RCIU).

La prevalencia de RCEU verdadera estática para peso fue del 35,7 % utilizando las gráficas IW-21 y del 60,4% utilizando Fenton.

Los pacientes que experimentaron RCEU verdadera estática según IW-21 eran con más frecuencia varones, de menor EG y menor peso, tuvieron un ingreso más prolongado, más riesgo de ROP \geq grado 2, ECN, ventilación mecánica invasiva, DBP, sepsis de aparición \geq

72 horas de vida, hipotensión, anemia que requiere transfusión, DRA, DAP, SDR, uso de NP a los 28 días de vida y su IMC fue significativamente menor (Tabla XIII).

Los pacientes que experimentaron RCEU verdadera estática utilizando Fenton tuvieron riesgo de comorbilidades similares, aunque no se vio asociación con la hipotensión, el daño renal agudo y el uso de NP a los 28 días de vida (Tabla XIV). La sepsis vertical no se relacionó con la incidencia de RCEU en ninguno de los casos.

Tabla XIII. Características y comparación de los neonatos con y sin RCEU verdadera estática para el peso según INTERGROWTH-21ST.

INTERGROWTH-21 ST				
N=412				
	RCEU-verdadera N=147 (35,7)	NO-RCEU N=265 (64,3)		
			P valor	OR. IC 95%
EG	28,7±2,2	29,3±1,8	0,008	
Peso RN (g)	1104± 236	1241±202	<0,0001	
Peso 28 días (g)	1266±342	1543±339	<0,0001	
Peso alta (g)	2441±389	2489±323	NS	
Varón	86 (58,5)	109 (41,1)	<0,001	2,01 (1,34-3,03)
Z-score IMC RN	-0,56±0,84	-0,11±1	<0,0001	
Z-score IMC alta	-1,18±0,87	-0,41±0,71	<0,0001	
Estancia media (días)	78,7±34,3	55,4±18,0	<0,0001	
Intubación al nacimiento	80 (54,4)	93 (35,2)	<0,0001	1,29 (1,45-3,31)
VM	117 (79,6)	161 (60,8)	<0,0001	2,51 (1,57-4,03)
ECN	10 (6,8)	6 (2,3)	0,022	3,15 (1,12-8,85)
ROP ≥ grado 2	30 (20,8)	15 (6,1)	<0,0001	4,05 (2,09-7,83)
DBP	53 (36,1)	49 (18,5)	<0,0001	2,48 (1,57-3,92)
Sepsis <72 h	7 (4,8)	14 (5,3)	NS	
Sepsis > 72h	71 (48,3)	72 (27,2)	<0,0001	2,5 (1,64-3,81)
Hipotensión	19 (12,9)	17 (6,4)	0,025	2,16 (1,08-4,31)
Anemia	72 (59,5)	55 (25,3)	<0,0001	4,32 (2,69-6,95)
DRA	8 (6,7)	1(0,5)	0,001	15,35 (1,89-124,33)
SDR	106 (72,1)	145 (54,7)	0,001	2,14 (1,38-3,30)
DAP	59 (40,1)	66 (24,9)	0,001	2,02 (1,31-3,11)
HIV grado 3-4	12 (8,2)	13 (4,9)	NS	
LMPV	16 (10,9)	24 (9,1)	NS	
Parenteral 28 días	24 (16,4)	17 (6,4)	0,001	2,85 (1,48-5,52)

Los valores se expresan como número absoluto (%) o media ± desviación estándar. DAP: ductus arterioso persistente. DBP: displasia broncopulmonar. DRA: daño renal agudo. ECN: enterocolitis necrotizante. EG: edad gestacional. HIV: hemorragia intraventricular. IC: intervalo de confianza. IMC: índice de masa corporal. LMVP: leucomalacia periventricular. OR: odds ratio. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RN: recién nacido. ROP: retinopatía del prematuro. SDR: síndrome de distrés respiratorio. VM: ventilación mecánica invasiva.

Tabla XIV. Características y comparación de los neonatos con y sin RCEU verdadera estática en peso según Fenton.

Fenton 2013				
N=402				
	RCEU-verdadera N=243 (60,4)	NO-RCEU N=159 (39,6)		
			P	OR
EG	29,0±2,1	29,0±1,7	NS	
Peso RN (g)	1144±232	1249±194	< 0,0001	
Peso 28 días (g)	1342±349	1565±336	< 0,0001	
Peso alta (g)	2400±261	2563±374	< 0,0001	
Varón	129 (53,1)	69 (43,4)	NS	
Z-score IMC RN	-0,42±1,02	0,03±0,87	< 0,0001	
Z-score IMC alta	-1,06±0,69	-0,17±0,68	< 0,0001	
Estancia media (días)	69,3±28,9	55,3±17,0	< 0,0001	
Intubación al nacimiento	117 (48,1)	54 (34,2)	0,006	1,78 (1,18-2,7)
VM	178 (73,3)	97 (61)	0,01	1,75 (1,14-2,68)
ECN	14 (5,8)	2 (1,3)	0,024	4,79 (1,07-21,41)
ROP ≥ grado 2	34 (14,6)	11 (7,4)	0,033	2,14 (1,05-4,37)
DBP	75 (30,9)	28 (17,6)	0,003	2,08 (1,27-3,41)
Sepsis < 72 h	14 (5,8)	8 (5)	NS	
Sepsis > 72h	102 (42)	43 (27)	0,002	1,95 (1,26-3)
Hipotensión	24 (9,9)	10 (6,3)	NS	
Anemia	92 (45,8)	35 (26,5)	< 0,0001	2,33 (1,45-3,76)
DRA	6 (3)	1 (0,8)	NS	
SDR	171 (70,4)	78 (49,1)	< 0,0001	2,46 (1,62-3,73)
DAP	84 (34,6)	40 (25,2)	0,046	1,57 (1,007-2,45)
HIV grado 3-4	14 (5,8)	10 (6,3)	NS	
LMPV	23 (9,5)	17(10,7)	NS	
Parenteral 28 días	30 (12,4)	11 (6,9)	NS	

Los valores se expresan como número absoluto (%) o media ± desviación estándar. DAP: ductus arterioso persistente. DBP: displasia broncopulmonar. DRA: daño renal agudo. ECN: enterocolitis necrotizante. EG: edad gestacional. HIV: hemorragia intraventricular. IMC: índice de masa corporal. LMVP: leucomalacia periventricular. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RN: recién nacido. ROP: retinopatía del prematuro. SDR: síndrome de distrés respiratorio. VM: ventilación mecánica invasiva.

4.3.3.2. RCEU verdadera dinámica.

La prevalencia de RCEU verdadera dinámica (descenso superior a 1 DE al alta en pacientes no-RCIU) para el peso, fue del 39,6% en IW-21 y del 52,7% en Fenton.

Los pacientes con RCEU verdadera dinámica según IW-21 tuvieron con mayor frecuencia comorbilidades que cuando se clasificaron según RCEU verdadera estática. Además, se añadió la relación entre el desarrollo de LMPV y RCEU verdadera dinámica.

En las tablas XV y XVI se muestran las características y comparación de los neonatos con o sin RCEU verdadera dinámica para IW-21 y Fenton, respectivamente.

La RCEU dinámica verdadera según IW-21 presentó una frecuencia significativamente mayor de sexo masculino, intubación al nacimiento, SDR, ventilación mecánica, sepsis tardía, anemia, ECN, DAP, hipotensión, NP a los 28 días, ROP \geq grado 2, DBP, LMPV y HIV grado 3-4 (Tabla XV).

Si utilizamos Fenton, la RCEU dinámica verdadera, no se asoció con sexo masculino, hipotensión, LMPV y HIV grado 3-4, pero sí con el resto de morbilidades (Tabla XVI).

Tabla XV. Características y comparación de los neonatos con y sin RCEU verdadera dinámica para el peso según INTERGROWTH-21ST.

INTERGROWTH-21 st				
N= 412				
	RCEU- verdadera N=163 (39,6%)	NO-RCEU N=249 (60,4%)	1 vs 2	
			<i>p</i> valor	OR
EG	28,2±1,9	29,7±1,7	< 0,0001	
Peso RN (g)	1118± 230	1241± 207	< 0,0001	
Peso 28 días (g)	1233±312	1582±329	< 0,0001	
Peso alta (g)	2450±345	2486±350	NS	
Varón	97 (59,5)	98 (39,4)	< 0,0001	2,26 (1,51-3,38)
Z-score IMC RN	-0,08±0,9	-0,33±0,98	0,011	
Z-score IMC alta	-1,1±0,76	-0,41±0,8	< 0,0001	
Estancia media (días)	79,3± 31,5	53,5± 18,1	< 0,0001	
Intubación al nacimiento	103 (63,2)	70 (28,2)	< 0,0001	4,36 (2,86-6,65)
VM	144 (88,3)	134 (53,8)	< 0,0001	6,5 (3,79-11,15)
ECN	13 (8)	3 (1,2)	0,001	7,1 (1,99-25,34)
ROP ≥ grado 2	32 (19,8)	13(5,7)	< 0,0001	4,07 (2,06-8,03)
DBP	66(40,5)	36 (14,5)	< 0,0001	4,02 (2,51-6,45)
Sepsis < 72 h	10 (6,1)	11 (4,4)	NS	
Sepsis > 72h	74 (45,5)	69 (27,7)	< 0,0001	2,16 (1,43-3,28)
Hipotensión	23 (14,1)	13 (5,2)	0,002	2,98 (1,46-6,07)
Anemia	79 (59,8)	48 (23,3)	< 0,0001	4,9 (3,05- 7,88)
DRA	6 (4,5)	3 (1,5)	NS (0,08)	
SDR	132 (81)	119 (47,8)	< 0,0001	4,65 (2,92-7,39)
DAP	75 (46)	50 (20,1)	< 0,0001	3,39 (2,19-5,25)
HIV grado 3-4	16 (9,8)	9 (3,6)	0,01	2,9 (1,25-6,73)
LMPV	22 (13,5)	18(7,2)	0,036	2 (1,03,3,86)
Parenteral 28 días	33 (20,4)	8 (3,2)	< 0,0001	7,57 (3,44-17,1)

Los valores se expresan como número (%) o media ± desviación estándar. RCEU verdadera excluye RCIU. DAP: ductus arterioso persistente. DBP: displasia broncopulmonar. DRA: daño renal agudo. ECN: enterocolitis necrotizante. EG: edad gestacional. HIV: hemorragia intraventricular. IMC: índice de masa corporal. LMPV: leucomalacia periventricular. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RN: recién nacido. ROP: retinopatía del prematuro. SDR: síndrome de distrés respiratorio. VM: ventilación mecánica invasiva.

Tabla XVI. Características y comparación de los neonatos con y sin RCEU verdadera dinámica para el peso según Fenton.

Fenton 2013				
N=402				
	RCEU- verdadera N= 212 (52,7%)	Verdadero NO-RCEU N=190 (47,3%)	3 vs 4	
			P	OR (IC 95%)
EG	28,3±1,9	29,8±1,6	< 0,0001	
Peso RN	1121±225	1258±199	< 0,0001	
Peso 28 días (g)	1260±311	1620±315	< 0,0001	
Peso alta (g)	2426±282	2508±354	0,011	
Varón	114 (53,8)	84 (44,2)	NS (0,056)	
Z-score IMC RN	-0,15±0,94	-0,34±1,03	NS	
Z-score IMC alta	-1,03±0,75	-0,35±0,73	< 0,0001	
Estancia media (días)	74,4±28,0	51,9±16,4	< 0,0001	
Intubación al nacimiento	123 (58)	48 (25,4)	< 0,0001	4,06 (2,65-6,21)
VM	177 (83,5)	98 (51,6)	< 0,0001	4,74 (2,99-7,52)
ECN	13 (6,1)	3 (1,6)	0,02	4,07 (1,14-14,51)
ROP ≥ grado 2	39 (18,7)	6 (3,5)	< 0,0001	6,38 (2,63-15,48)
DBP	78 (36,8)	25 (13,2)	< 0,0001	3,84 (2,31-6,36)
Sepsis < 72 h	11 (5,2)	11 (5,8)	NS	
Sepsis > 72h	91(42,9)	54 (28,4)	0,003	1,89 (1,24-2,87)
Hipotensión	22 (10,4)	12 (6,3)	NS	
Anemia	95 (54,3)	32 (20,3)	< 0,0001	4,67 (2,86-7,62)
DRA	5 (2,9)	2 (1,3)	NS	
SDR	163 (76,9)	86 (45,3)	< 0,0001	4,02 (2,61-6,17)
DAP	82 (38,7)	42 (22,1)	< 0,0001	OR= 2,22 (1,43-3,45)
HIV grado 3-4	17 (8)	7 (3,7)	NS	
LMPV	25 (11,8)	15 (7,9)	NS	
Parenteral 28 días	36 (17,1)	5 (2,6)	< 0,0001	7,57 (2,9-19,73)

Los valores se expresan como número absoluto (%) o media ± desviación estándar. RCEU verdadera excluye RCIU. DAP: ductus arterioso persistente. DBP: displasia broncopulmonar. DRA: daño renal agudo. ECN: enterocolitis necrotizante. EG: edad gestacional. HIV: hemorragia intraventricular. IC: intervalo de confianza. IMC: índice de masa corporal. LMPV: leucomalacia periventricular. OR: odds ratio. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RN: recién nacido. ROP: retinopatía del prematuro. SDR: síndrome de distrés respiratorio. VM: ventilación mecánica invasiva.

En la Tabla XVII se resume las prevalencia de RCIU y RCEU (estática, dinámica y verdadera) según Fenton e IW-21 para peso, longitud y PC y la concordancia entre ambas clasificaciones. El 97% de los RCIU en Fenton y el 87,9% en IW-21 fueron diagnosticados de RCEU estática al alta hospitalaria, y el 29,7% en Fenton y el 10,8% en IW-21 de RCEU dinámica (Tabla XVIII).

Tabla XVII. Prevalencia de RCIU, RCEU (estática y dinámica) y RCEU verdadera según Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st y concordancia entre ambas clasificaciones.

	RCIU	RCEU			
		Estático	Dinámico	Verdadera * estática	Verdadera* dinámica
Peso					
Fenton	36,5	73,8	44,3	59,2	52,8
IW-21	35,1	53,9	29,3	34,9	41
Kappa	0,88	0,58	0,67	0,53	0,74
Longitud					
Fenton	26,8	63,6	58,6	47,9	66,2
IW-21	29,8	57,6	43,8	42,8	45,6
Kappa	0,85	0,803	0,61	0,80	0,57
Perímetro craneal					
Fenton	34,8	23,5	13,7	14,4	19,2
IW-21	34,8	25,9	12,6	15,9	15,4
Kappa	0,80	0,85	0,70	0,86	0,72

Fenton: Fenton 2013. IW-21: INTERGROWTH-21st. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. *RCEU verdadera excluye RCIU (el denominador en IW-21 y Fenton es: n = 412, n = 402 respectivamente).

Tabla XVIII. RCEU estática y dinámica en paciente con RCIU vs No-RCIU según Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st.

	Fenton		RCIU vs no- RCIU <i>p</i> valor OR	IW-21		RCIU vs no-RCIU <i>p</i> valor OR
	RCIU N= 232 (36,6)	No-RCIU N=402 (63,4)		RCIU N= 223 (35,1)	No-RCIU N=412(64,9)	
RCEU estática	225 (97)	243 (60,4)	<0,0001 21,03 (9,65-45,8)	196 (87,9)	147 (35,7)	<0,0001 13,08 (8,34-20,52)
RCEU dinámica	69 (29,7)	212 (52,7)	<0,0001 0,37 (0,26-0,53)	24 (10,8)	163 (39,6)	<0,0001 0,18 (0,11-0,29)

Fenton: Fenton 2013. IC: intervalo de confianza. IW-21: INTERGROWTH-21st. OR: odds ratio. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

4.4. Factores asociados a RCEU.

4.4.1 Análisis factores perinatales.

El análisis de regresión logística, realizado introduciendo en el modelo las variables significativas en el estudio univariante mediante el método introducir, para los factores de

riesgo para el desarrollo de RCEU verdadera (estática y dinámica) se muestra en las Tablas XIX y XX.

Las variables independientes relacionadas con el desarrollo de RCEU verdadera estática usando IW-21 fueron EG, peso al nacer, sexo masculino, SDR, anemia, ROP \geq grado 2 y ECN. Las variables independientes relacionadas con la RCEU verdadera estática según Fenton fueron EG, peso al nacer, sexo masculino, SDR y anemia.

Las variables independientes relacionadas con el desarrollo de RCEU verdadera dinámica usando IW-21 fueron EG, sexo masculino, SDR y anemia. En RCEU verdadera dinámica según Fenton, las variables relacionadas de forma independiente fueron el sexo masculino, SDR y ROP \geq grado 2.

Tabla XIX. Análisis de regresión logística del factor de riesgo para RCEU verdadera estática.

RCEU verdadera estática						
INTERGROWTH -21st						
	B	Error estándar	P valor	OR ajustado	IC 95%	
EG (semanas)	0,944	0,162	< 0,0001	2,57	1,87-3,52	
Peso al nacer (g)	-0,008	0,001	< 0,0001	0,992	0,989-0,994	
Sexo varón	1,32	0,3	< 0,0001	3,77	2,08-6,81	
SDR	0,768	0,318	0,016	2,15	1,15-4,02	
Anemia	1,34	0,322	< 0,0001	3,83	2,04-7,2	
ROP \geq grado 2	0,951	0,473	0,045	2,58	1,02-6,54	
ECN	2,62	1,15	0,023	13,85	1,43-133,96	
Constante	-20,13	3,6	< 0,0001	,000		
Fenton 2013						
	B	Error estándar	P valor	OR ajustado	IC 95%	
EG (semanas)	1,16	0,16	< 0,0001	3,21	2,33-4,43	
Peso al nacer (g)	-0,01	0,001	< 0,0001	0,99	0,987-0,993	
Sexo varón	0,632	0,283	0,025	1,88	1,08-3,27	
SDR	1,27	0,30	< 0,0001	3,56	1,94-6,53	
Anemia	0,87	0,328	0,008	2,38	1,25-4,53	
ROP \geq grado 2	0,201	0,501	0,688	1,22	0,45-3,26	
ECN	1,68	1,12	0,134	5,37	0,59-48,36	
Constante	-23,11	3,58	< 0,0001	,000		

ECN: enterocolitis necrotizante. EG: edad gestacional. IC: intervalo de confianza. OR: odds ratio. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. ROP: retinopatía del prematuro. SDR: síndrome de distrés respiratorio.

Tabla XX. Análisis de regresión logística del factor de riesgo para RCEU verdadera dinámica.

RCEU verdadera dinámica						
INTERGROWTH -21st						
	B	Error estándar	P valor	OR ajustado	IC 95%	
EG (semanas)	-0,45	0,13	0,001	0,63	0,49-0,828	
Peso al nacer (g)	0,002	0,001	0,06	1,002	1-1,004	
Sexo varón	0,983	0,271	< 0,0001	2,67	1,57-4,54	
SDR	0,848	0,304	0,005	2,33	1,28-4,23	
Anemia	0,819	0,288	0,004	2,26	1,29-3,98	
ROP \geq grado 2	0,668	0,45	0,14	1,95	0,79-4,76	
ECN	21,18	12879,7	0,999	1,5E8	0,000-	
Constante	8,64	3,009	0,004	5702,84		
Fenton 2013						
	B	Error estándar	P valor	OR ajustado	IC 95%	
EG (semanas)	-0,23	0,12	0,059	0,791	0,62-1,009	
Peso al nacer (g)	0,000	0,001	0,9	1	0,998-1,002	
Sexo varón	0,518	0,259	0,045	1,67	1,01-2,78	
SDR	0,79	0,27	0,003	2,22	1,3-3,79	
Anemia	0,802	0,28	0,005	2,22	1,26-3,92	
ROP \geq grado2	1,11	0,54	0,042	3,05	1,04-8,95	
ECN	20,5	12827,69	0,99	8,0E8	000	
Constante	5,91	2,87	4,23	0,04	370,52	

ECN: enterocolitis necrotizante. EG: edad gestacional. IC: intervalo de confianza. OR: odds ratio. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. ROP: retinopatía del prematuro. SDR: síndrome de distrés respiratorio.

4.4.2. Influencia de la descanalización en los primeros 28 días de vida con RCEU.

La relación entre el descenso en el Z-score para el peso a los 28 días de vida y la RCEU se analizó mediante las curvas ROC. Se observó que un mayor descenso en el Z-score en el peso (IW-21 y Fenton) en los primeros 28 días de vida se relacionó directamente con un mayor riesgo de RCEU al alta hospitalaria, tanto si se utiliza el criterio estático o dinámico, pero con una mayor potencia de relación con el criterio dinámico y con las referencias IW-21 (Figura 9).

El área bajo la curva (AUC) en RCEU dinámica en IW-21 fue 0,849 (IC 95%: 0,816-0,882) (Figura 9A) y el AUC en RCEU estática en IW-21 fue 0,610 (IC 95%: 0,566-0,654) (Figura 9B).

El AUC en RCEU dinámica por Fenton fue 0,805 (IC 95%: 0,764-0,835) (Figura 9C), y el AUC en RCEU estática por Fenton fue 0,566 (IC 95%: 0,514-0,617) (Figura 9D).

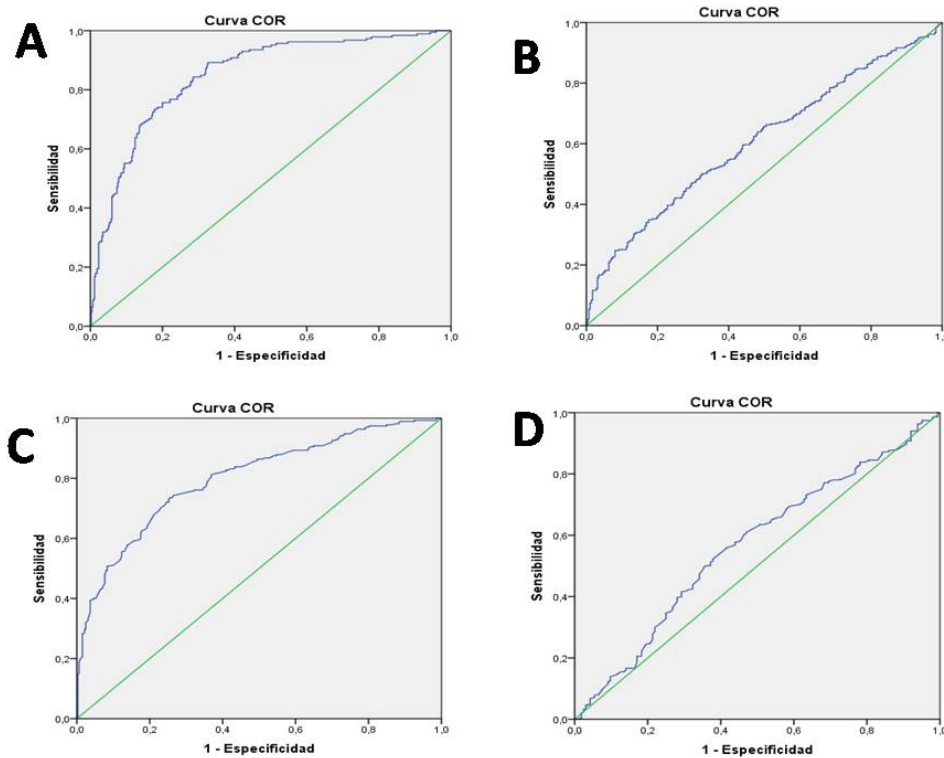


Figura 9: Curva ROC relación descenso Z score en los primeros 28 días de vida y riesgo de RCEU (A: RCEU dinámica INTERGROWTH-21st, B: RCEU estática INTERGROWTH-21st, C: RCEU dinámica Fenton 2013 y D: RCEU estática Fenton 2013)

4.4.3. Cambios a lo largo del tiempo durante el periodo de estudio

Dividiendo el tiempo de estudio en dos periodos de 8 años (2002-09 vs 2010-17), observamos que no existen diferencias significativas en la prevalencia de menores de 28 semanas (21,5% vs 17%), ni en RCIU (Fenton 34,2% vs 39%, IW-21 32,7% vs 37,7%) ni en la mortalidad neonatal (18,3 vs 13,4%) ni en la mortalidad excluyendo fallecidos en sala de partos o primeras 24 horas (15,4% vs 11,3%). Aunque las diferencias observadas no son significativas, se observa una tendencia hacia una mayor prevalencia de RCIU, menor número de menores de 28 semanas y menor mortalidad.

Tampoco se observan diferencias en la prevalencia de RCEU estática (Fenton 75,2% vs 72,4%, IW-21 56,7% vs 51,1%). Sin embargo, encontramos una prevalencia significativamente menor de RCEU dinámica (Fenton 51,5% vs 36,5%, IW-21 37,1% vs 21%) ($p < 0,0001$).

4.5. Seguimiento a los 2 años.

4.5.1. Descripción de la muestra seguida los 2 primeros años.

En el periodo estudiado nacieron 792 menores de 1500 g, de los cuales 513 completaron el seguimiento a los 2 años de edad corregida. En la figura 10 se puede ver el número de pacientes que completaron el seguimiento a los 2 años en función de su año de nacimiento, mientras que en la tabla XXI podemos ver las características de los neonatos estudiados a los 2 años y de los perdidos en el seguimiento.

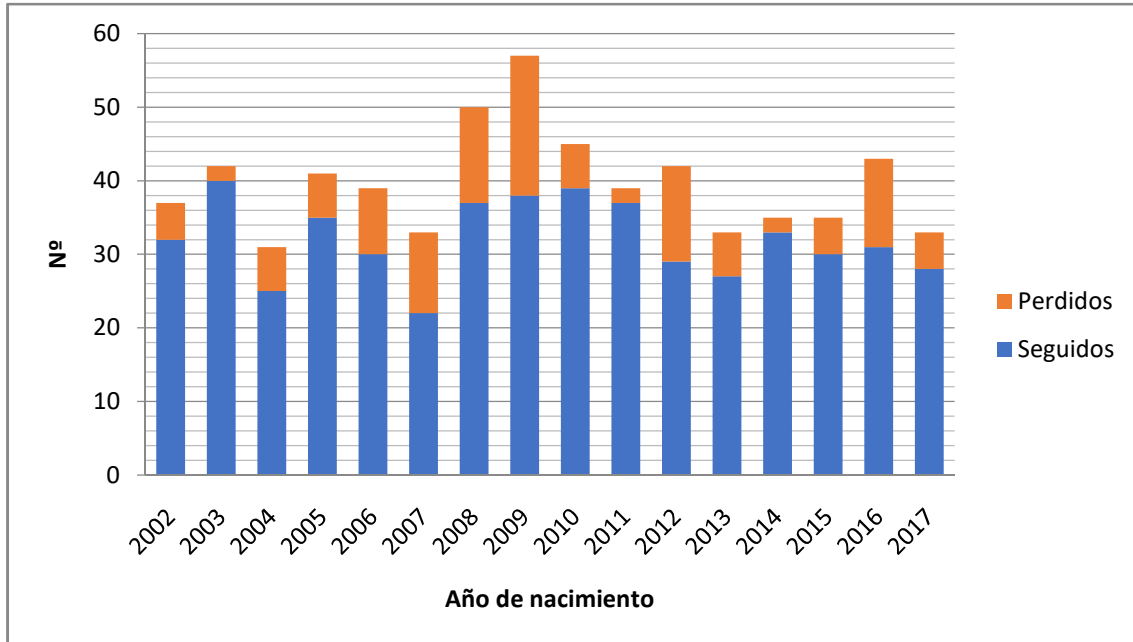


Figura 10: Gráfico de columnas apiladas por año de nacimiento de los pacientes de la serie que completaron el seguimiento a los 2 años vs pacientes perdidos.

Tabla XXI. Características de la población de estudio comparando los pacientes seguidos frente a los perdidos a los 2 años.

		Seguidos (n= 513)	Perdidos (n=122)	p
Edad gestacional	Al nacimiento (semanas)	30,0±2,5	30,9±2,4	< 0,0001**
	Menores 28 semanas	108 (21,1)	15 (12,3)	0,028*
	Al alta (semanas)	38,7±2,6	39,1±3,3	NS**
Somatometría al nacimiento	Peso (g)	1155 ±244	1248±204	< 0,0001**
	Longitud (cm)	37,9±3,1	38,8±2,7	0,04**
	PC (cm)	26,4 ±2,2	27,0±1,8	0,001**
	IMC (g/cm ²)	7,90 ±0,87	8,25±1	< 0,0001**
Somatometría al alta	Peso (g)	2400 ±285	2484±380	0,023**
	Longitud (cm)	45,5 ±2,1	46,2±2,3	0,01**
	PC (cm)	33,2 ±1,5	33,3±1,6	NS**
	IMC (g/cm ²)	11,55±1,09	11,62±1,12	NS**
	RCEU (Fenton)	374 (73)	94 (77)	NS*
	RCEU (IW-21)	284 (55,4)	59 (48,4)	NS*
Datos perinatales	Sexo varón	249 (48,5)	57 (46,7)	NS*
	Corticoides prenatales	296 (58,3)	71 (58,2)	NS*
	Gestación múltiple	160 (31,2)	48 (39,3)	NS*
	Cesárea	379 (73,9)	84 (68,9)	NS*
	Apgar a los 5 min < 5	16 (3,1)	4 (3,3)	NS*
	RCIU peso (Fenton 2013)	189 (36,8)	43 (35,2)	NS*
	RCIU peso (IW-21)	181 (35,3)	42 (34,4)	NS*
Patología neonatal	Síndrome distrés respiratorio	254 (49,5)	53 (43,5)	NS*
	Ventilación mecánica	285 (55,6)	60 (49,2)	NS*
	Sepsis < 72 h vida	18 (3,5)	6 (4,9)	NS*
	Sepsis > 72 h vida	167 (32,6%)	34 (27,9)	NS*
	Nutrición parenteral a los 28 días de vida	46 (9)	8(6,6)	NS*
	ECN	16 (3,1)	5 (4,1)	NS*
	DAP	127 (24,8)	17 (13,9)	0,01*
	Anemia	145 (34,9)	31 (28,4)	NS*
	DRA	11 (2,7)	3 (2,8)	NS*
	Hipotensión	41 (8)	6 (4,9)	NS*
	ROP ≥ grado 2	54 (11,7)	8 (7,5)	NS*
	Displasia broncopulmonar	104 (20,3)	21 (17,8)	NS*
	Leucomalacia periventricular	52 (10,1)	6 (4,9)	NS*
	HIV grado 3-4	22 (4,3)	4,1(5)	NS*
Duración ingreso	54 (43-74)	50 (38-66)	0,047***	

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media ± desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico). Análisis estadístico: * = χ^2 ; ** = t- student; *** = U Mann-Withney

DAP: ductus arterioso persistente. DRA: daño renal agudo. ECN: enterocolitis necrotizante. Fenton: Fenton 2013. IW-21: INTERGROWTH-21st. HIV: hemorragia intraventricular IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro craneal. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RCIU: restricción crecimiento intrauterino. ROP: retinopatía del prematuro

4.5.2.- Crecimiento en los dos primeros años.

A los 2 años de edad corregida se observó talla baja, bajo peso, microcefalia, desnutrición y obesidad en el 17,2%, 13,8%, 4%, 6% y 2,5% respectivamente (Tabla XXII).

Tabla XXII. Clasificación de la somatometría a los 2 años en función del Z-score (gráficas de la OMS) para talla, peso, perímetro craneal e IMC en menores de 1500 g.

	N	%
Talla (N=512)		
≤ - 2 DE	88	17,2%
> - 2DE	423	82,8%
Media ± DE	-0,88±1,19	
Peso (N=513)		
≤ -2 DE	71	13,8%
>-2DE	442	86,2%
Media ± DE	-0,68±1,18	
PC (N=510)		
≤ -2 DE	21	4,1%
>-2DE	489	95,9%
Media ± DE	0,28±1,26	
IMC (N=512)		
≤ -2 DE	31	6,1%
>-2 hasta +1 DE	412	80,5%
+1 hasta +2 DE	57	11,1%
>+2 DE	13	2,5%
Media ± DE	-0,17±1,18	

DE: desviación estándar. IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro craneal.

4.5.2.1. Evolución de los pacientes RCIU a los 2 años.

La proporción de niños identificados como RCIU que completaron seguimiento hasta los 2 años para peso, longitud y PC fue del 35,3%, 29,7% y 34,3% en IW- 21 y del 36,8%, 27,0% y 34,9% utilizando Fenton.

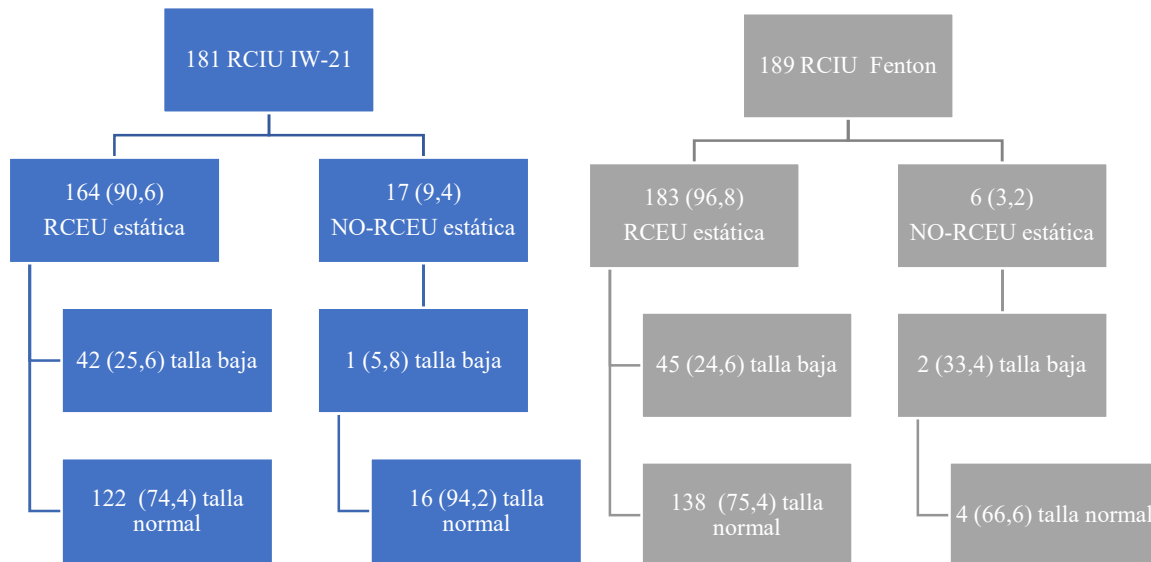
Los pacientes identificados como RCIU para el peso al nacimiento en Fenton o IW-21, tienen un riesgo significativamente mayor de talla baja y desnutrición a los 2 años que los pacientes no-RCIU. Si utilizamos únicamente las gráficas de Fenton, observamos también un riesgo significativamente mayor de microcefalia a los 2 años (Tabla XXIII). Los niños

con MBPN y antecedente de RCIU para el peso tenían a los 2 años menor talla, peso, IMC y PC que los niños con MBPN sin antecedente de RCIU (tabla XXIV). En las figuras 11 y 12 se presentan los diagramas flujo sobre la evolución de los pacientes RCIU y no-RCIU por IW-21 y Fenton, en cuanto a la aparición de RCEU estática al alta y talla baja a los 2 años.

Tabla XXIII. Población RCIU (según Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st): riesgo de RCEU estática, talla baja, desnutrición, microcefalia, y obesidad a los 2 años en comparación con pacientes no-RCIU (en población que completó seguimiento).

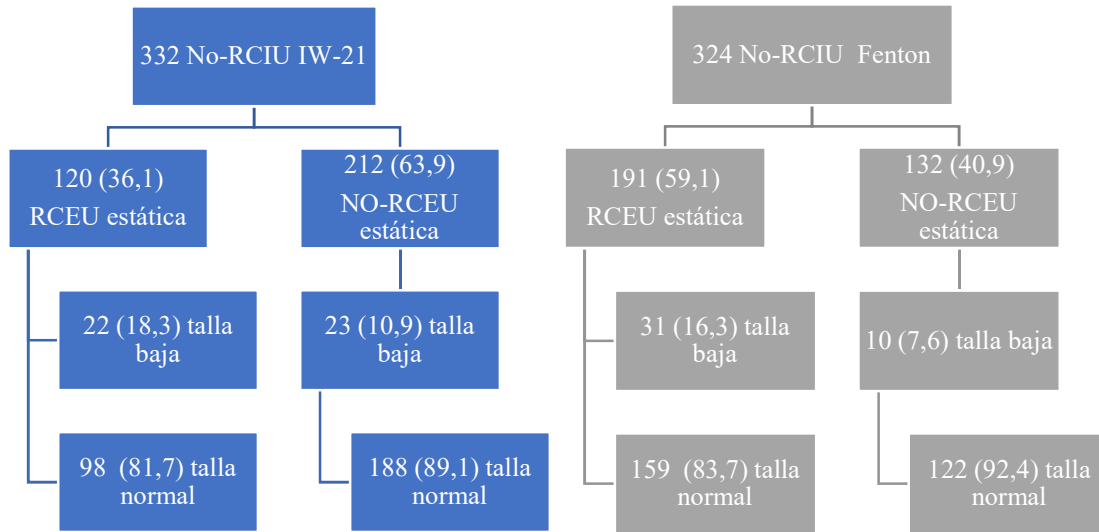
	Fenton			IW-21		
	RCIU N=189	No-RCIU N=324	p	RCIU N=181	No-RCIU N=332	p
RCEU estática	183 (96,8)	191 (59,1)	<0,0001	164 (90,6)	120 (36,1)	< 0,0001
RCEU dinámica	59 (31,2)	177 (54,8)	<0,0001	19 (10,5)	133 (40,1)	< 0,0001
Talla baja	47 (24,9)	41 (12,7)	<0,0001	43 (23,8)	45 (13,6)	0,004
Desnutrición	17 (9,0)	14 (4,3)	0,032	17 (9,4)	14 (4,2)	0,019
Microcefalia	12 (6,4)	9 (2,8)	0,048	11 (6,1)	10 (3)	NS
Obesidad	4 (2,1)	9 (2,8)	NS	2 (1,1)	11 (3,3)	NS

Los valores se expresan como número absoluto (%). RCEU: restricción de crecimiento extrauterino. Fenton: Fenton 2013. IW-21: INTERGROWTH-21st



Fenton: Fenton 2013. IW-21: INTERGROWTH-21st. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

Figura 11. Diagrama de flujo de la evolución de los pacientes RCIU por INTERGROWTH-21st y Fenton 2013 en cuanto a la aparición de RCEU estática o talla baja.



Fenton: Fenton 2013. IW-21: INTERGROWTH-21st. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. En Fenton un paciente no pudo ser clasificado al alta como RCEU/ NO-RCEU dado que fue dado de alta con una edad gestacional de 60 semanas (Fenton solo ofrece datos hasta semana 50)

Figura 12. Diagrama de flujo de la evolución de los pacientes no-RCIU por INTERGROWTH-21st y Fenton 2013 en cuanto a la aparición de RCEU verdadera estática o talla baja.

Tabla XXIV. Somatometría a los 2 años de edad corregida en menores de 1500 g en función de si tenían antecedente de RCIU para el peso (en INTERGROWTH-21st y Fenton 2013).

INTERGROWTH-21 st			
Variable	RCIU n=181 (35,6)	No-RCIU n=331 (64,4)	P valor
Talla	-1,15±1,19	-0,74±1,16	< 0,0001
Peso	-1,07±1,16	-0,47±1,13	< 0,0001
IMC	-0,46±1,22	-0,01±1,13	< 0,0001
PC	-0,12±1,23	0,5±22	< 0,0001
Talla < -2DE	43 (23,8)	45 (13,6)	0,004
Talla < -1 DE	105 (58)	131 (39,6)	< 0,0001
FENTON 2013			
Variable	RCIU n=189 (36,8)	No-RCIU n=324 (63,1)	P valor
Talla	-1,22±1,17	-0,69±1,15	< 0,0001
Peso	-1,08±1,16	-0,45±1,12	< 0,0001
IMC	-0,40±1,24	-0,03±1,13	0,001
PC	-0,15±1,22	0,53±1,22	< 0,0001
Talla < -2DE	47 (24,9)	41 (12,7)	< 0,0001
Talla < -1 DE	112 (59,3)	124 (38,4)	< 0,0001

Los valores se expresan como Z-score o número absoluto (%) o como media ± desviación estándar DE: desviación estándar. IMC: índice de masa corporal. PC: perímetro craneal. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

4.5.2.2. Evolución de los pacientes RCEU estática a los 2 años.

La evolución a los 2 años de los pacientes con RCEU estática se puede ver en las tablas XXV, XXVI y XXVII.

Los pacientes con RCEU estática para el peso (por Fenton o por IW-21) tuvieron un riesgo significativamente mayor de talla baja a los 2 años (un 20,4% utilizando Fenton y 22,5% utilizando IW-21).

La prevalencia de desnutrición a los años fue del 9,5% en los pacientes con RCEU estática según IW-21 y del 7,5% en Fenton.

El mayor riesgo de microcefalia a los 2 años lo tuvieron los niños con RCEU estática para el PC (el 13% en Fenton y el 11% en IW-21).

No se estableció relación entre RCEU estática y obesidad.

Tabla XXV. RCEU estática para peso (Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st): incidencia de talla baja, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en comparación con pacientes no-RCEU.

	Antecedente de RCEU estática vs no-RCEU estática para peso					
	Fenton			IW-21		
	RCEU N=374	No-RCEU N=138	<i>P valor</i>	RCEU N=284	No-RCEU N= 229	<i>P valor</i>
Talla baja	76 (20,4)	12 (8,7)	0,002	64 (22,5)	24 (10,5)	<0,0001
Microcefalia	18 (4,8)	3 (2,2)	NS	16 (5,7)	5 (2,2)	NS
Desnutrición	28 (7,5)	3 (2,2)	0,026	27 (9,5)	4 (1,8)	<0,0001
Obesidad	10 (2,7)	3 (2,2)	NS	8 (2,8)	5 (2,2)	NS

Los valores se expresan como número absoluto (%). RCEU: restricción crecimiento extrauterino.

Tabla XXVI. RCEU estática para la longitud (Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st): incidencia de talla baja, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en comparación con pacientes no-RCEU.

	Antecedente de RCEU estática vs no-RCEU estática para longitud					
	Fenton			IW-21		
	RCEU N= 329	No-RCEU N=183	<i>P valor</i>	RCEU N= 300	No-RCEU N= 213	<i>P valor</i>
Talla baja	70 (21,3)	18 (9,8)	0,001	66 (22,1)	22 (10,3)	0,001
Microcefalia	17 (5,2)	4 (2,2)	NS	17 (5,7)	4 (1,9)	0,032
Desnutrición	28 (8,5)	3 (1,6)	0,002	27 (9)	4 (1,9)	0,001
Obesidad	7 (2,1)	6 (3,3)	NS	6 (2)	7 (3,3)	NS

Los valores se expresan como número absoluto (%). RCEU: restricción crecimiento extrauterino.

Tabla XXVII. RCEU estática para el perímetro craneal (Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st): incidencia de talla baja, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en comparación con pacientes no-RCEU.

	Antecedente de RCEU estática vs no-RCEU para PC					
	Fenton			IW-21		
	RCEU N= 115	No-RCEU N= 397	<i>P valor</i>	RCEU N= 127	No-RCEU N= 386	<i>P valor</i>
Talla baja	29 (25,2)	59 (14,9)	0,01	30 (23,6)	58 (15,1)	0,027
Microcefalia	15 (13,2)	6 (1,5)	<0,0001	14 (11,1)	7 (1,8)	<0,0001
Desnutrición	11 (9,6)	20 (5,1)	NS	13 (10,2)	18 (4,7)	0,023
Obesidad	4 (3,5)	9 (2,3)	NS	4 (3,1)	9 (2,3)	NS

Los valores se expresan como número absoluto (%). PC: perímetro craneal. RCEU: restricción crecimiento extrauterino.

4.5.2.3. Evolución de los pacientes RCEU verdadera estática a los 2 años.

La prevalencia de RCEU verdadera estática para el peso en los casos seguidos hasta los 2 años fue del 36,1% utilizando IW-21 y del 58,9% utilizando Fenton.

Los pacientes con RCEU verdadera estática según IW-21 tuvieron un riesgo cuatro veces mayor de tener desnutrición a los 2 años (8,3% vs 1,9%, p=0,005), y los RCEU verdadera estática según Fenton tuvieron el doble de riesgo de talla baja a los 2 años (16,3% vs 7,5%, p=0,019) (Tablas XXIX y XXX).

Tabla XXVIII. Incidencia de talla baja, bajo peso, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en niños con antecedente de RCEU verdadera estática en comparación con No-RCEU verdadera estática según INTERGROWTH-21st.

	INTERGROWTH-21 st		<i>P</i> valor	OR (IC95%)
	RCEU verdadera estática N=120	No-RCEU verdadera estática N=212		
EG	28,6±2,2	29,1±1,8	0,02	
Peso RN	1087±236	1229,93±206	<0,0001	
Duración ingreso (días)	77,5±32	56,1±17,8	<0,0001	
Talla baja	22 (18,3)	23 (10,9)	0,058	
Bajo peso	23 (19,2)	9 (4,2)	<0,0001	5,34 (2,38-11,99)
Microcefalia	6 (5)	4 (1,9)	NS	
Desnutrición	10 (8,3)	4 (1,9)	0,005	4,70 (1,44-15,34)
Obesidad	6 (5)	5(2,4)	NS	

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media ± desviación estándar.
EG: edad gestacional. IC: intervalo de confianza. OR: Odds ratio. RCEU: restricción crecimiento extrauterino.

Tabla XXIX. Incidencia de talla baja, bajo peso, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en niños con antecedente de RCEU verdadera estática en comparación con No-RCEU verdadera estática según Fenton 2013.

	Fenton 2013		<i>P</i>	OR (IC95%)
	RCEU verdadera estática N=191 (58,9)	NO-RCEU verdadera estática N= 133 (41,1)		
EG	28,9±2,1	28,8±1,7	NS	
Peso RN	1128±233	1234±203	0,001	
Duración ingreso (días)	69,6±26,4	56,2±17,6	0,023	
Talla baja	31 (16,3)	10 (7,5)	0,019	2,39 (1,13-5,08)
Bajo peso	25 (13,1)	5 (3,8)	0,005	3,82 (1,42-10,27)
Microcefalia	6 (3,1)	2 (2,3)	NS	
Desnutrición	11 (5,8)	3 (2,3)	NS	
Obesidad	6 (3,1)	3 (2,3)	NS	

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media ± desviación estándar.
EG: edad gestacional. IC: intervalo de confianza. OR: Odds ratio. RCEU: restricción crecimiento extrauterino. RN: recién nacido.

4.5.2.4. Evolución de los pacientes RCEU dinámica a los 2 años.

Las prevalencias de talla baja, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en los pacientes con RCEU dinámica para peso, longitud y PC se muestran en las tablas XXX, XXXI y XXXII.

El grupo de pacientes que experimentaron RCEU dinámica para la longitud en IW-21 tuvieron un riesgo significativamente mayor de talla baja a los 2 años en comparación con los no-RCEU (22,2% vs 13,2 %, $p=0,007$). (Tabla XXXI).

Los pacientes con RCEU dinámica para el PC en IW-21 tuvieron un riesgo de microcefalia a los 2 años del 10,3 % vs 3,2% ($p=0,006$) (Tabla XXXII).

Tabla XXX. RCEU dinámica para peso (Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st): incidencia de talla baja, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en comparación con pacientes no-RCEU.

	Antecedente de RCEU dinámico vs no-RCEU dinámico para peso					
	Fenton			IW-21		
	RCEU N=236	No-RECU N=276	<i>p</i> <i>valor</i>	RCEU N=151	No-RCEU N= 361	<i>P</i> <i>valor</i>
Talla baja	46 (19,6)	42 (15,2)	NS	26 (17,2)	62 (17,2)	NS
Microcefalia	11 (4,7)	10 (3,7)	NS	7 (4,6)	14 (3,9)	NS
Desnutrición	22 (9,3)	9 (3,3)	0,004	12 (7,9)	19 (5,3)	NS
Obesidad	6 (2,5)	7 (2,5)	NS	3 (2)	10 (2,8)	NS

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media \pm desviación estándar.
RCEU: restricción crecimiento extrauterino.

Tabla XXXI. RCEU dinámica para la longitud (Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st): incidencia de talla baja, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en comparación con pacientes no-RCEU.

	Antecedente de RCEU dinámica vs no-RCEU dinámica para longitud					
	Fenton			IW-21		
	RCEU N=307	No-RCEU N=204	<i>p</i> <i>valor</i>	RCEU N=231	No- RCEU N=281	<i>p</i> <i>valor</i>
Talla baja	56 (18,3)	32 (15,7)	NS	51 (22,2)	37 (13,2)	0,007
Microcefalia	14 (4,6)	7 (3,5)	NS	12 (5,2)	9 (3,2)	NS
Desnutrición	23 (7,5)	8 (3,9)	NS	21 (9,1)	10 (3,6)	0,009
Obesidad	7 (2,3)	6 (2,9)	NS	4 (1,7)	9 (3,2)	NS

Los valores se expresan como número absoluto (%). RCEU: Restricción crecimiento extrauterino.

Tabla XXXII. RCEU dinámica para el perímetro craneal (Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st): incidencia de talla baja, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en comparación con pacientes no-RCEU.

	Antecedente de RCEU dinámica vs no-RCEU dinámica para PC					
	Fenton			IW-21		
	RCEU N= 70	No-RCEU N= 442	<i>p valor</i>	RCEU N= 68	No-RCEU N=445	<i>p valor</i>
Talla baja	10 (14,3)	78 (17,7)	NS	14 (20,6)	74 (16,7)	NS
Microcefalia	7 (10)	14 (3,2)	0,008	7 (10,3)	14 (3,2)	0,006
Desnutrición	4 (5,7)	27 (6,1)	NS	4 (5,9)	27 (6,1)	NS
Obesidad	2 (2,9)	11 (2,5)	NS	2 (2,9)	11 (2,5)	NS

Los valores se expresan como número absoluto (%).
RCEU: restricción crecimiento extrauterino. PC: perímetro craneal

4.5.2.5. Evolución de los pacientes RCEU verdadera dinámica a los 2 años.

Los pacientes que experimentaron RCEU verdadera dinámica en el peso en IW-21 tuvieron mayor riesgo de desnutrición a los 2 años en comparación con los pacientes que no experimentaron RCEU (7,5% vs 2%, $p= 0,015$).

No se estableció relación estadísticamente significativa entre la RCEU dinámica para el peso utilizando Fenton y el riesgo de talla baja, bajo peso, microcefalia o desnutrición a los 2 años (Tablas XXXIII y XXXIV).

Tabla XXXIII. Incidencia de talla baja, bajo peso, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en niños con antecedente de RCEU dinámica verdadera para el peso en comparación con No-RCEU según INTERGROWTH-21st.

INTERGROWTH-21 ST N=332				
	RCEU verdadera dinámica N=133	NO-RCEU dinámica N=199	<i>p valor</i>	OR (IC 95%)
EG	28,0±1,9	29,6±1,7	<0,0001	
Peso RN	1103±231	1228±211	<0,0001	
Duración ingreso (días)	78,5±29,2	54,0±17,8	<0,0001	
Talla baja	19 (14,4)	26 (13,1)	NS	
Bajo peso	20 (15)	12 (6)	0,006	2,75 (1,29-5,85)
Microcefalia	5 (3,8)	5 (2,5)	NS	
Desnutrición	10 (7,5)	4 (2)	0,015	3,94 (1,21-12,84)
Obesidad	3 (2,3)	8 (4)	NS	

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media ± desviación estándar.
EG: edad gestacional. IC: intervalo de confianza. OR: Odds ratio. RCEU: restricción crecimiento extrauterino. RN: recién nacido

Tabla XXXIV. Incidencia de talla baja, bajo peso, microcefalia, desnutrición y obesidad a los 2 años en niños con antecedente de RCEU dinámica verdadera para el peso en comparación con No-RCEU según Fenton 2013.

Fenton N=323			
	RCEU-verdadera dinámica N=177 (54,8)	NO-RCEU dinámica N= 146 (45,2)	<i>p valor</i>
EG	28,3±2,0	29,6±1,6	<0,0001
Peso RN	1113±226	1245±204	<0,0001
Duración ingreso (días)	73,1±25,3	52,7±16,4	<0,0001
Talla baja	24 (13,6)	17 (11,6)	NS
Bajo peso	21 (11,9)	9 (6,2)	NS
Microcefalia	6 (3,4)	3 (2,1)	NS
Desnutrición	10 (5,6)	4 (2,8)	NS
Obesidad	6 (3,4)	3 (2,1)	NS

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media ± desviación estándar.
EG: edad gestacional. RCEU: restricción crecimiento extrauterino. RN: recién nacido

4.5.3. Influencia Z-score al alta y al nacimiento en la somatometría a los 2 años.

4.5.3.1 Influencia Z-score peso al nacimiento en la somatometría a los 2 años.

El menor Z-score del peso al nacimiento se relacionó con un mayor riesgo de talla baja a los 2 años (IW-21: AUC= 0,629 [IC 95%: 0,566-0,692], $P < 0,0001$ y Fenton: AUC= 0,634 [IC 95%: 0,573-0,695] $P < 0,0001$) y con mayor riesgo de desnutrición a los 2 años (IW-21 AUC= 0,657 [IC 95%: 0,546-0,768], $P=0,003$; y Fenton AUC= 0,634 [IC 95%: 0,531-0,737], $P= 0,012$). No se observaron diferencias significativas entre los AUC utilizando Fenton o IW-21 (Figura 13).

No se encontró relación entre el menor Z-score del peso al nacimiento y el riesgo de microcefalia a los 2 años (IW-21 AUC = 0,625. [IC 95%: 0,510-0,739], $p=0,053$; y Fenton: AUC= 0,613. [IC 95%: 0,496-0,713], $p= 0,079$) ni entre el mayor Z-score del peso al nacimiento con el riesgo de obesidad a los 2 años (IW-21: AUC = 0,529. [IC 95%: 0,384-0,674] $P > 0,05$; y Fenton AUC=0,510. [IC 95%: 0,369-0,651], $P > 0,05$.) (Figura 13). Tampoco se relacionó con la obesidad el menor Z-score de peso al nacimiento ni el mayor Z-score de IMC (Olsen) al alta hospitalaria.

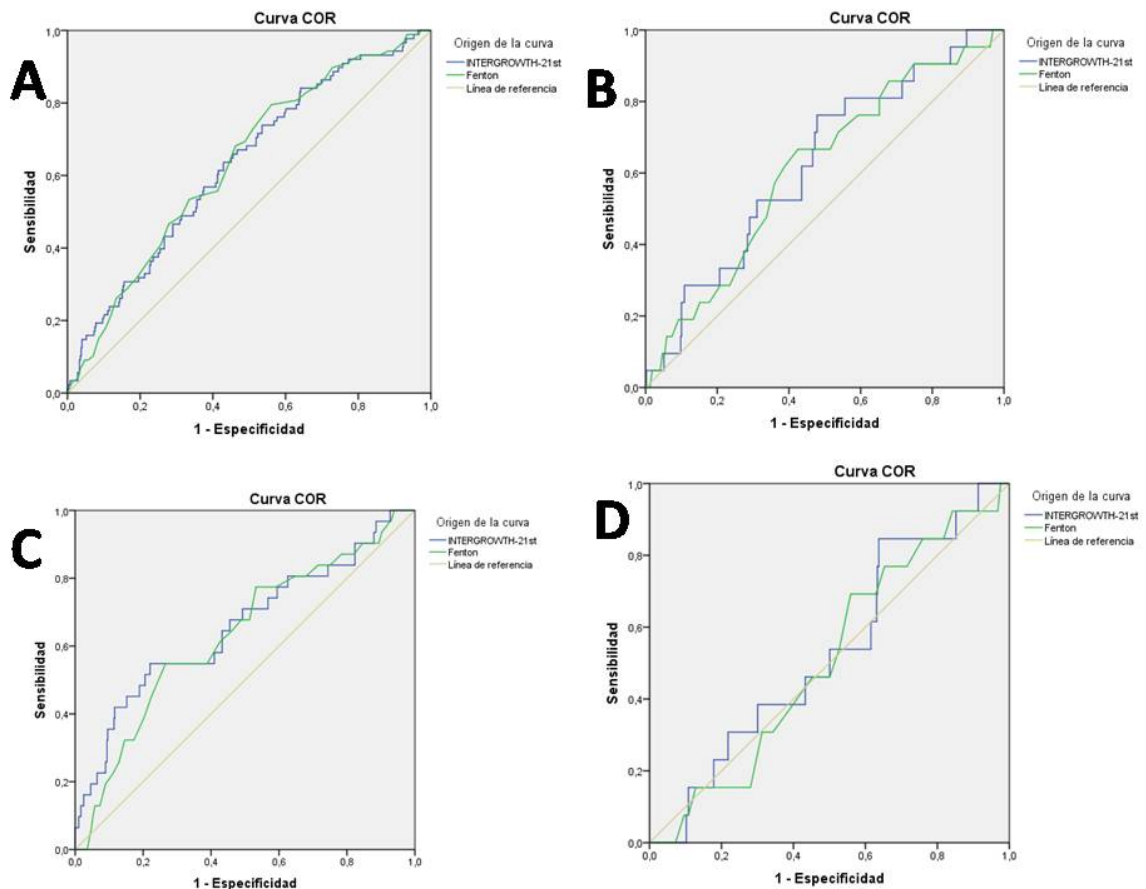


Figura 13: Curva ROC riesgo de talla baja (A), microcefalia (B), desnutrición (C) y obesidad (D) a los dos años en función del z score del peso al nacimiento (Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st).

4.5.3.2 Influencia Z-score del peso al alta en la somatometría a los 2 años.

La curva ROC muestra que el Z-score del peso al alta hospitalaria (utilizando tanto Fenton como IW-21) resulta útil para predecir el riesgo de talla baja, microcefalia y desnutrición a los 2 años.

Observamos mayor área bajo la curva utilizando IW-21 para el riesgo de talla baja (IW-21: AUC =0,650 [IC 95%: 0,587-0,714], $p < 0,0001$ y Fenton: AUC=0,643 [IC 95%: 0,579-0,714], $p < 0,0001$) y para el riesgo de microcefalia (IW-21: AUC= 0,693 [IC

95%: 0,567-0,820], $p=0,003$ y Fenton: $AUC= 0,690$ [IC 95%: 0,564-0,814] , $p= 0,003$), sin que existan diferencias estadísticamente significativas en el AUC entre ellas.

Las curvas ROC para predecir desnutrición a los 2 años tienen un valor igual para Fenton e IW-21 (IW-21: $AUC= 0,732$ [IC 95%: 0,639-0,825], $p < 0.0001$; y Fenton: $AUC= 0,732$. [IC 95%: 0,640-0,824], $p < 0.0001$). No encontramos relación con el riesgo de obesidad a los 2 años (IW-21: $AUC= 0,510$ [IC 95%: 0,368-0,652], $p=0,072$; y Fenton: $AUC 0,489$ [IC 95%: 0,345-0,634], $p= 0,074$) (Figura 14).

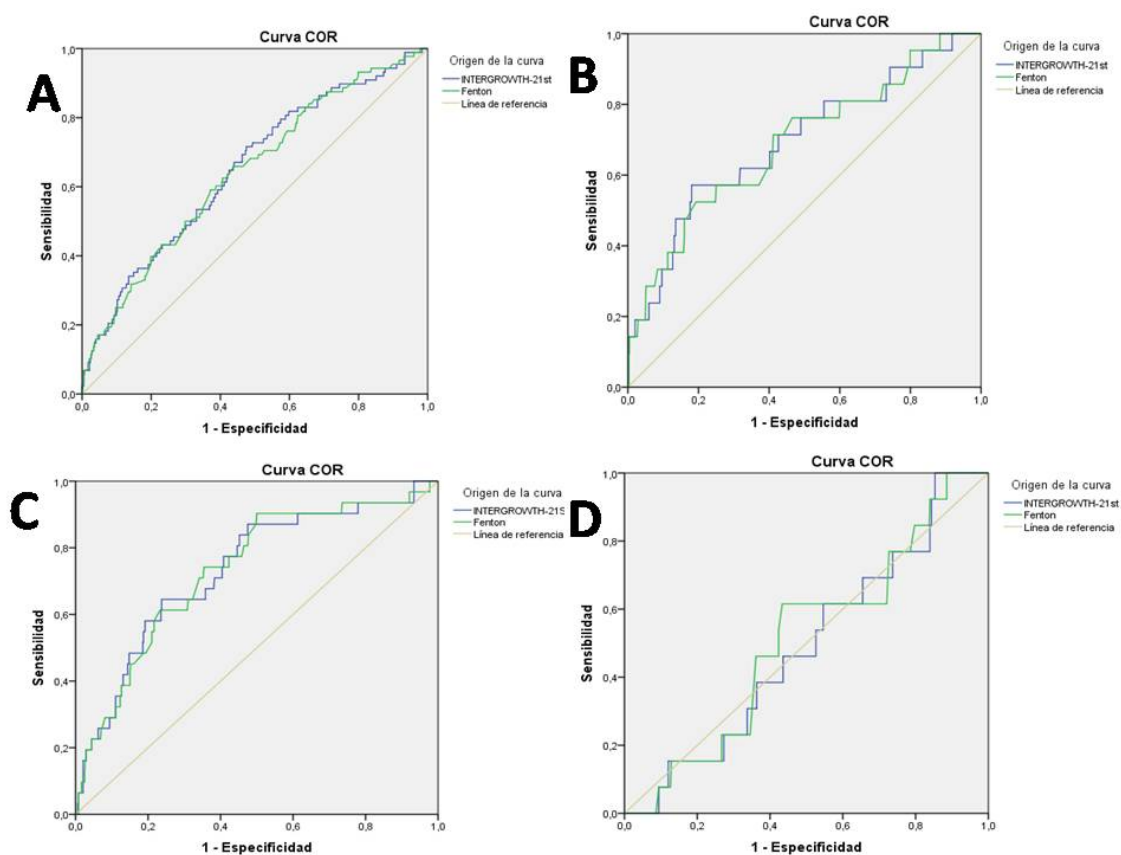


Figura 14: Curva ROC de relación entre el z score al alta para el peso según Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st y el riesgo de talla baja (A), microcefalia (B), desnutrición (C) y obesidad (D) a los 2 años.

4.5.3.3 Influencia del Z-score de la longitud al nacimiento y al alta en la somatometría a los 2 años.

La curva ROC muestra que el Z-score de la longitud al nacimiento (IW-21: AUC= 0,636 [IC 95%: 0,573-0,699], $p < 0,0001$; Fenton AUC=0,655 [IC 95%: 0,592-0,717], $p < 0,0001$) y al alta (IW-21 AUC=0,679 [IC 95%: 0,616-0,742], $p < 0,0001$; Fenton AUC=0,668 [IC 95%: 0,604-0,32], $p < 0,0001$) se relaciona con un mayor riesgo de talla baja a los 2 años, sin existir diferencias estadísticas al comprar el AUC de Fenton e IW-21 (Figura 15).

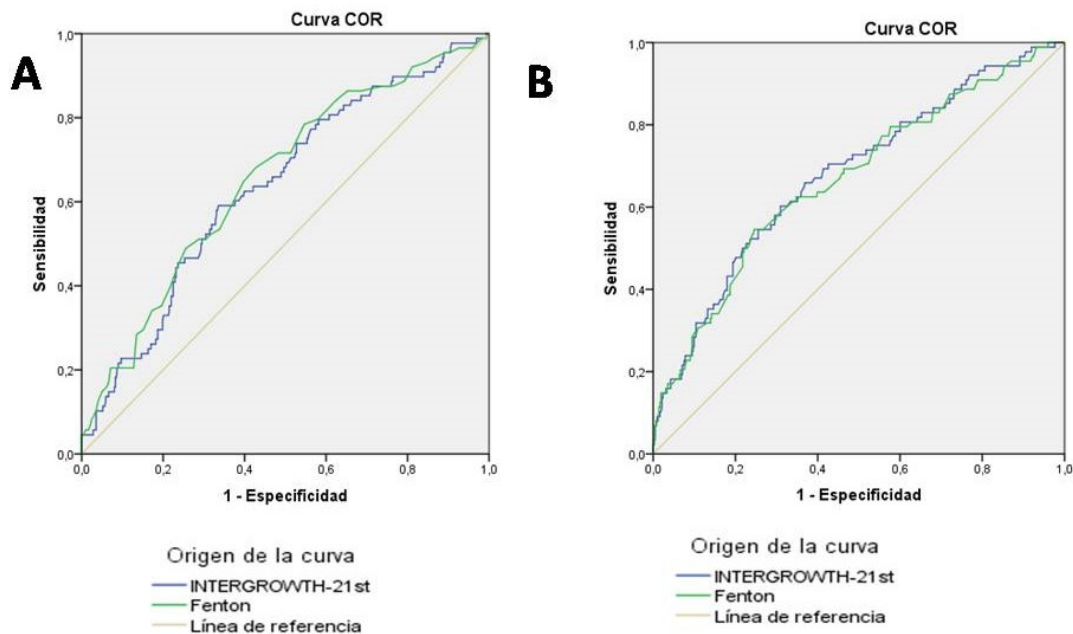


Figura 15: Curva ROC de relación entre el z score de la longitud al nacimiento (A) y al alta (B) según Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st y el riesgo de talla baja a los 2 años.

4.5.4. Correlación entre la somatometría neonatal y el Z-score en la talla a los 2 años edad corregida.

En la Tabla XXXV se pueden ver los coeficientes de correlación y significación estadística entre la somatometría al nacimiento y al alta para Fenton e IW-21 y la talla a los 2 años.

Se observa que el Z-score del peso y la longitud al nacimiento y al alta hospitalaria muestra una correlación positiva directa con el Z-score para la talla a los 2 años (coeficiente correlación 0,35 para el z score de la longitud al alta hospitalaria por Fenton o IW-21).

Tabla XXXV. Coeficientes de correlación entre la somatometría al nacimiento y al alta hospitalaria y la talla a los 2 años.

		Coeficiente correlación(r)	P
	Edad gestacional (semanas)	-0,04	0,32
Somatometría al nacimiento	Z-score peso IW-21	0,23	< 0,0001
	Z-score peso Fenton	0,24	< 0,0001
	Z-score longitud IW-21	0,28	< 0,0001
	Z-score longitud Fenton	0,29	< 0,0001
Somatometría al alta de neonatología	Z-score peso IW-21	0,26	< 0,0001
	Z-score peso Fenton	0,27	< 0,0001
	Z-score longitud IW-21	0,35	< 0,0001
	Z-score longitud Fenton	0,35	< 0,0001

Fenton: Fenton 2013. IW-21: INTERGROWTH-21st.

4.6. Talla baja a los 2 años de edad corregida.

El 17,2% de pacientes seguidos tuvieron talla baja a los 2 años.

Entre las características perinatales de los niños con talla baja a los 2 años se observó con más frecuencia peso al nacimiento < 1000 g (44% vs 25%, $p < 0,0001$), RCIU para peso (48,9% vs 32,5%, $p=0,004$) e hipotensión arterial (14,8% vs 6,6% $p=0,01$). Los pacientes con talla baja a los 2 años tuvieron con menos frecuencia SDR; sin embargo,

no hubo diferencias en el uso de ventilación mecánica ni en la duración de la misma ni de la oxigenoterapia (Tabla XXXVII).

En el análisis de regresión logística del riesgo de talla baja a los 2 años realizado introduciendo en el modelo las variables significativas en el análisis univariante (método introducir), muestra que las variables relacionadas de forma independiente fueron la duración total del ingreso y el RCIU peso por IW-21. El SDR se identificó como factor protector independiente (Tabla XXXVIII).

Tabla XXXVII. Características perinatales de los pacientes con talla baja a los 2 años en comparación con talla normal en niños con muy bajo peso al nacer.

	Talla baja	Talla normal	<i>p</i> valor	OR (IC 95%)
Sexo varón	40 (50)	204 (48,1)	NS*	
EG	30,1±2,6	30,0±2,5	NS**	
EG < 28 semanas	18 (20,5)	90 (21,2)	NS*	
Peso RN < 1000 g	39 (44,3)	106 (25)	< 0,0001*	2,38 (1,48-3,83)
RCIU peso (IW-21)	43 (48,9)	138 (32,5)	0,004*	1,98 (1,24-3,15)
RCIU peso (Fenton)	47 (53,4)	142 (33,5)	< 0,0001*	2,27 (1,43-3,62)
Apgar 5 min < 5	3 (3,4)	13 (3,1)	NS*	
SDR	35 (39,8)	218 (51,4)	0,047*	0,624 (0,391-0,996)
VM	45 (51,1)	241 (56,8)	NS*	
Duración VM (h)	10,5 (0-96)	18 (0-120)	NS***	
Duración oxigenoterapia (h)	43 (2,2-230)	50,5 (3-216)	NS***	
Sepsis < 72h	3 (3,4)	15 (3,5)	NS*	
Sepsis > 72h	33 (37,5)	134 (31,6)	NS*	
Nutrición parenteral a los 28 días de vida	7 (8)	39 (9,2)	NS*	
ECN	4 (4,5)	12 (2,8)	NS*	
DAP	24 (27,3)	103 (24,3)	NS*	
Anemia	26 (41,9)	119 (33,8)	NS*	
DRA	3 (4,8)	8 (2,3)	NS*	
Hipotensión	13 (14,8)	28 (6,6)	0,01*	2,45 (1,21-4,94)
ROP ≥ grado 2	11 (14,5)	43 (11,1)	NS*	
DBP	19 (21,6)	85 (20)	NS*	
LMPV	10 (11,4)	42 (9,9)	NS*	
HIV grado 3-4	4 (4,5)	18 (4,2)	NS*	
Duración ingreso	59 (46-88)	53,5 (43-72)	0,022***	

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media ± desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico).

Análisis estadístico: * = χ^2 ; ** = t- student; *** = U Mann-Withney

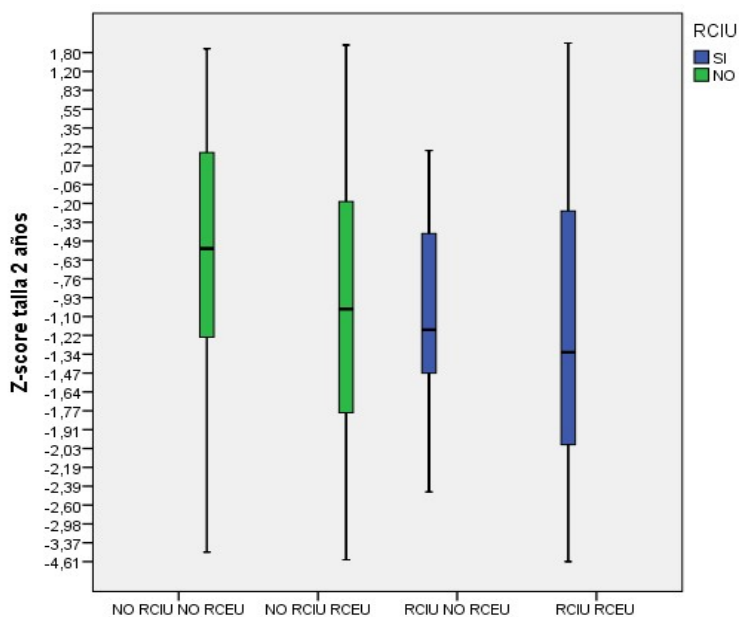
DAP: ductus arterioso persistente. DBP: displasia broncopulmonar. DRA: daño renal agudo. ECN: enterocolitis necrotizante. EG: edad gestacional. h: horas. HIV: hemorragia intraventricular. IC: intervalo de confianza. IMC: índice de masa corporal. LMPV: leucomalacia periventricular. OR: odds ratio. RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RN: recién nacido. ROP: retinopatía del prematuro. SDR: síndrome de distrés respiratorio. VM: ventilación mecánica invasiva.

Tabla XXXVIII. Análisis regresión logística de factores relacionados con talla baja a los 2 años en menores de 1500 g.

Variable	ORa (IC 95%)	P valor
< 1000 g peso al nacer	1,87 (0,97-3,59)	,059
Duración total del ingreso	1,01(1,00-1,02)	,047
Hipotensión	2,08(0,90-4,78)	,085
Síndrome distrés respiratorio	0,40(0,22-0,72)	,002
RCIU peso (INTERGROWTH-21 st)	1,69(1,00-2,84)	,047
Constante	,086	,000

IC: intervalo de confianza. ORa: odds ratio ajustada. RCIU: restricción crecimiento intrauterino para peso.

En la Figura 16 se muestra el Z-score para la talla a los 2 años en función de si hubo o no antecedente de RCIU de peso junto con la presencia o no de RCEU estática (utilizando IW-21). Como se puede ver en la figura 15, se observa una talla media similar a los 2 años entre los niños con RCIU que no experimentan RCEU y los niños sin antecedente de RCIU que experimentan RCEU.



RCEU: restricción del crecimiento extrauterino. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

Figura 16. Puntuación de Z-score (media \pm DE) para la talla a los 2 años en función de si los pacientes tuvieron antecedente RCIU (peso) vs no-RCIU (peso) y si desarrollaron RCEU estática (peso) vs no-RCEU estática (peso) utilizando las referencias INTERGROWTH-21st.

En la Tabla XXXIX se muestra el incremento en DE (expresado en media \pm DE) entre el nacimiento y los dos años de vida para peso, longitud/talla y PC en función de si existió o no RCEU al alta hospitalaria (estático o dinámico, según Fenton o IW-21). Se observa que los pacientes que experimentaron RCEU dinámica al alta hospitalaria en peso, longitud, o PC tenían a los 2 años un percentil inferior que al nacimiento (Δ DE < 0).

Tabla XXXIX. Incremento Δ DE (DE 24 meses – DE nacimiento) expresado en media \pm DE en los grupos RCEU y no-RCEU al alta hospitalaria para peso, longitud y perímetro craneal (utilizando Fenton 2013 e INTERGROWTH-21st).

	RCEU Peso		
	Si	No	P
ESTÁTICO			
Fenton 2013	0,28 \pm 1,43	0,01 \pm 1,93	0,024
IW-21	0,43 \pm 1,59	-0,22 \pm 1,02	< 0,0001
DINÁMICO			
Fenton 2013	-0,3 \pm 1,29	0,65 \pm 1,21	< 0,0001
IW-21	-0,63 \pm 1,41	0,46 \pm 1,27	< 0,0001
	RCEU Longitud		
	SI	NO	P
ESTÁTICO			
Fenton 2013	-0,21 \pm 1,45	-0,73 \pm 1,24	< 0,0001
IW-21	0,05 \pm 1,47	-0,43 \pm 1,25	< 0,0001
DINÁMICO			
Fenton 2013	-0,78 \pm 1,35	0,16 \pm 1,26	< 0,0001
IW-21	-0,46 \pm 1,32	0,11 \pm 1,41	< 0,0001
	RCEU PC		
	Si	No	P
ESTÁTICO			
Fenton 2013	0,99 \pm 1,45	1,06 \pm 1,33	NS
IW-21	0,94 \pm 1,45	1,16 \pm 1,31	NS
DINÁMICO			
Fenton 2013	-0,12 \pm 1,59	1,2 \pm 1,22	< 0,0001
IW-21	-0,09 \pm 1,5	1,29 \pm 1,22	<0,0001

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar.

DE: desviación estándar. IW-21: Intergrowth-21st. PC: perímetro craneal. RCEU: restricción crecimiento extrauterino.

4.7. Otros aspectos evolutivos a los 2 años.

4.7.1. Ingresos hospitalarios en los dos primeros años.

El 40,4% (207) de los niños reingresaron en los dos primeros años de vida.

La principal causa de ingreso fue la respiratoria (120 niños, 58%), principalmente por bronquiolitis (85 niños).

La mediana de ingresos por cada niño que ingresó fue de 1 (RIQ 1-2), siendo la mediana de la estancia media de 4 días (RIQ 2-6) y la mediana del número total de días de ingreso 6 (RIQ 2-12).

En la figura 17 se detallan los principales motivos de ingreso dentro de cada categoría durante los 2 primeros años.

El 1,8% (9) de los niños precisaron ingreso en UCI pediátrica.

Los niños con mayor riesgo de ingreso fueron los menores de 1000 g, los menores de 28 semanas y los pacientes que experimentaron RCEU dinámica (por Fenton o por IW-21) (Tabla XL).

En los 2 primeros años de edad cronológica, incluyendo el ingreso neonatal y los posteriores ingresos pediátricos, la mediana de días de ingreso de fue de 73 (RIQ 58-95). Los grupos de riesgo para presentar un número de días de ingreso más prolongado fueron el peso al nacer menor de 1000 g, la EG menor de 28 semanas, la RCEU estática según IW-21 y la RCEU dinámica (por Fenton o por IW-21) (Tabla XLI).

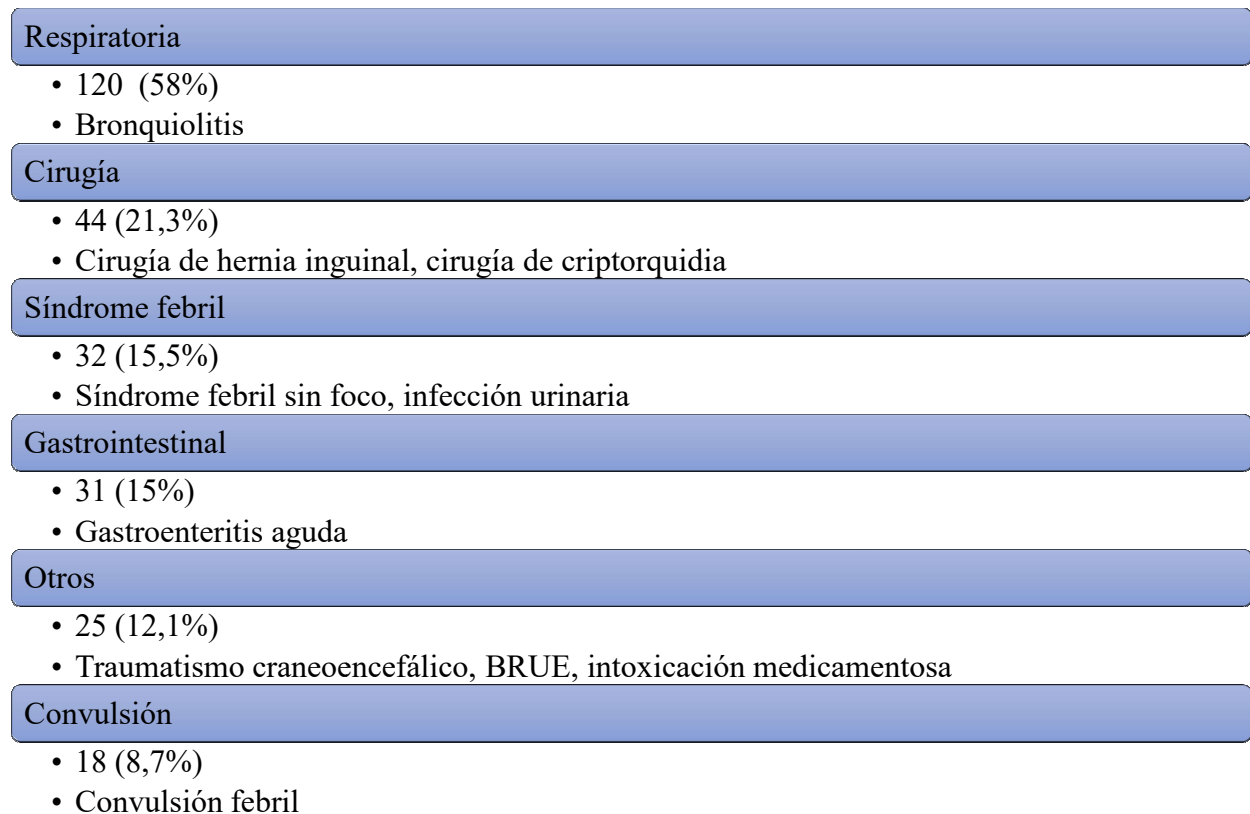


Figura 17. Motivos de ingreso más frecuentes en los 2 primeros años de edad corregida.

Tabla XL. Probabilidad de ingresar en los 2 primeros años en función de las características del paciente

Factor de riesgo	Si	NO	p	OR (IC 95%)
Sexo varón	111 (44,6)	96 (36,4)	NS (0,058)	
RCIU Fenton	71 (37,6)	136 (42)	NS	
RCIU IW-21	72 (39,8)	135 (40,7)	NS	
Peso < 1000 g	74 (51,4)	133 (36)	0,001	1,87 (1,27-2,77)
EG < 28 semanas	57 (52,8)	150 (37)	0,003	1,9 (1,23-2,91)
RCEU estática Fenton	153 (40,9)	53 (38,4)	NS	
RCEU estática IW-21	121 (42,6)	86 (37,6)	NS	
RCEU dinámica Fenton	110 (46,6)	96 (34,8)	0,007	1,63 (1,14-2,33)
RCEU dinámica IW-21	77 (50,7)	130 (36)	0,002	1,82 (1,24-2,67)

Los valores se expresan como número absoluto (%). EG: edad gestacional. Fenton: Fenton 2013. IC: intervalo de confianza. IW-21: Intergrowth-21st. OR: odds ratio. RCEU: restricción crecimiento extrauterino. RCIU: restricción crecimiento intrauterino.

Tabla XLI. Días totales del ingreso (incluyendo periodo neonatal) en los 2 primeros años de edad corregida en función de las características del paciente (medianas y RIQ).

Factor de riesgo	Si	NO	p
Sexo varón	66,5 (55-90,5)	78 (55-99,7)	NS
RCIU Fenton	65 (46-96)	74 (58-95)	NS
RCIU IW-21	65 (46-96)	73 (58-95,5)	NS
Peso < 1000 g	96 (81-113)	60 (51-74)	< 0,0001
EG < 28 semanas	97(83-114)	62 (52-79)	< 0,0001
RCEU estática Fenton	72,5 (54-99)	66,5(57-80,5)	NS
RCEU estática IW-21	80,5 (58,25-102)	61,5 (52-79)	< 0,0001
RCEU dinámica Fenton	86 (66-106)	56 (46-69)	< 0,0001
RCEU dinámica IW-21	90 (72,5-110,75)	60,5 (51-80,25)	< 0,0001

Los valores se expresan en mediana (rango intercuartílico). Comparación mediante U de Mann Withney. EG: edad gestacional. Fenton: Fenton 2013. IW-21: Intergrowth-21st. RCEU: restricción crecimiento extrauterino. RCIU: restricción crecimiento intrauterino.

4.7.2. Morbilidad asociada a los 2 años de vida.

4.7.2.1. Patología neurológica

En la revisión a los 2 años de vida, el 5,3% tenían parálisis cerebral infantil (27): 12 tipo diplejía, 10 hemiplejía, 4 cuadriplejía y 1 no clasificable. La clasificación funcional motora gruesa de los niños con parálisis cerebral infantil se muestra en la Figura 18.

El 5,9% (30) de los pacientes tenían alguna dificultad para caminar a los 2 años, el 2,4% (12) tenían dificultades para sentarse, el 2,8 % (14) tenían dificultades para el uso de las manos y el 1% (5) tenían alguna dificultad en el control de la cabeza.

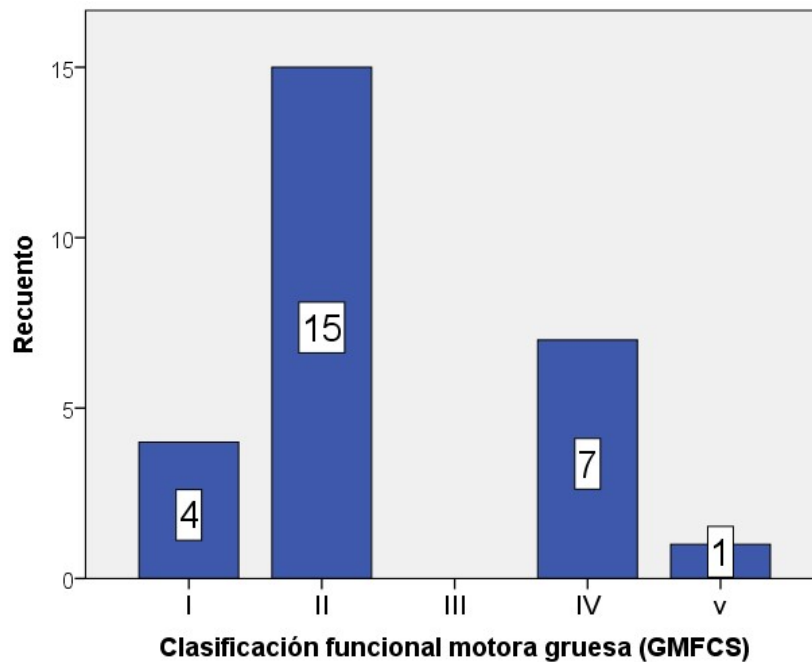


Figura 18. Clasificación funcional motora gruesa (GMFCS) en los pacientes con parálisis cerebral infantil

El 8,2% (42) tenían dificultad en la comprensión y el 30,5% (156) tenían dificultades en la expresión. Dentro de los pacientes con dificultades para la expresión el 45% (68) eran capaces de hacer una frase suelta de 2 palabras con un vocabulario de 10-20 palabras, el 43,7% (66) no eran capaces de hacer frases y tenían un vocabulario inferior a 10 palabras, el 8,6% (13) eran incapaces de producir más de 5 sonidos reconocibles y el 2,6% (4) no tenían vocalización.

A los 2 años el 5,5 % (28) tenían alguna dificultad visual, entre las que predominaba el estrabismo. Un paciente tenía ceguera bilateral y un paciente ceguera unilateral. El 0,6% (3 pacientes) tenían hipoacusia neurosensorial, siendo unilateral en 2 casos y bilateral en 1, siendo los 3 pacientes portadores de audífono y un implante coclear.

El 4,7% (24) habían tenido algún tipo de convulsión, el 3,7% (19) fueron convulsiones febriles.

4.7.2.2. Patología gastrointestinal.

Se observaron problemas gastrointestinales en el 8,1% (41): principalmente reflujo gastroesofágico en tratamiento, trastornos de conducta alimentaria e intolerancia a proteínas de leche de vaca. Dos pacientes eran portadores de gastrostomía.

4.7.2.3. Patología respiratoria.

El 20,1% (103) de los pacientes tenían episodios de asma/sibilantes recurrentes y el 9,7% (50) recibían profilaxis con corticoides inhalados. Ningún paciente utilizaba oxígeno domiciliario.

4.7.2.4. Patología nefrourológica.

Un paciente estaba diagnosticado de enfermedad renal crónica (sin precisar diálisis) a los 2 años (este paciente tenía a la vez parálisis cerebral infantil tipo cuadriplejía y estrabismo y precisaba gastrostomía para alimentación).

Hubo un caso de hidronefrosis izquierda, un caso de infección urinaria de repetición y un caso de hiperoxaluria.

5. DISCUSIÓN

5.1 Aportación de nuestro estudio.

Este estudio permite conocer el desarrollo somatométrico hasta los 2 años de edad corregida de una cohorte de niños con MBPN nacidos entre 2002 y 2017 en el Principado de Asturias e ingresados en el Hospital Universitario Central de Asturias. Nos centramos por una parte en la evolución somatométrica durante el ingreso neonatal, analizando la concordancia entre dos gráficas de crecimiento diferentes y por otra parte en su capacidad predictiva del crecimiento a los 2 años. Comparamos la concordancia de las gráficas de crecimiento Fenton 2013, basadas en el crecimiento intrauterino a diferentes edades gestacionales (corte transversal), utilizadas habitualmente en nuestro medio, y las referencias de crecimiento IW-21, realizadas en base al crecimiento longitudinal de prematuros sanos.

En la cohorte de niños con MBPN son frecuentes tanto la RCIU como la RCEU, contribuyendo estos dos factores al peor pronóstico de crecimiento de los niños con MBPN. Sin embargo, la prevalencia de RCIU y RCEU varía según las referencias de crecimiento utilizadas. Consideramos por tanto de suma importancia la comparación entre las gráficas de crecimiento neonatales para dilucidar que gráfica resulta más útil a la hora de definir RCIU, RCEU y analizar que gráfica se relaciona mejor con la somatometría a los 2 años.

5.2 Epidemiología y relevancia del nacimiento del niño con MBPN.

Los avances en la atención obstétrica, la administración de corticoides prenatales y surfactante así como a los nuevos métodos de ventilación y mejora en la nutrición neonatal, han llevado a un aumento en la supervivencia de los niños prematuros en las últimas décadas. Sin embargo, la morbimortalidad continua siendo alta, sobre todo en los niños con MBPN^[28,217].

Actualmente la prematuridad es causa de un tercio de las muertes infantiles, el 45% de los niños con parálisis cerebral, el 35% de los niños con discapacidad visual y el 25% de los niños con discapacidad cognitiva o auditiva^[218].

El parto prematuro supone un gasto importante a corto plazo (alto coste del ingreso en la UCIN) y a largo plazo, por las complicaciones que muchas veces se producen (gastos en colegios de educación especial, carga adicional de cuidados para la familia y comunidad en la que viven)^[220]. Estos gastos aumentan a medida que mejora la supervivencia de los prematuros con menor EG.

Los prematuros tendrán además una mayor tasa de mortalidad por todas las causas. En el estudio de Risnes *et al*^[220] que incluyó 6 millones de niños de diferentes países de todas las edades gestacionales hasta los 15 años, se observó en los niños prematuros una mayor tasa de mortalidad por todas las causas, con el doble de riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, diabetes o enfermedad pulmonar crónica.

En el periodo estudiado de 16 años ingresaron en el HUCA 792 niños con MBPN. La mortalidad (excluyendo malformados y menores de 24 semanas) fue del 16%. Dividiendo el periodo en octenios, no existieron diferencias en la prevalencia de RCIU (Fenton 34,2 vs 39%; IW-21 32,7 vs 37,7%), menores de 28 semanas (21,5% vs 17%) ni en la mortalidad (18,3 vs 13,4%, observándose una tendencia a una menor mortalidad en el último octenio, aunque estas diferencias no tienen significación estadística).

Shah *et al*^[221] analizaron la mortalidad y morbilidad mayor al alta de 58.004 niños con MBPN pertenecientes a 8 países miembros de la International Network for Evaluating Outcomes (iNEO). La mortalidad global fue del 10%, oscilando entre el 5% en Japón y el 17% en España (similar a la de nuestra serie).

En el periodo neonatal la mediana de días de ingreso incluyendo todo el periodo estudiado alcanzó una duración de aproximadamente 2 meses (54 días), ligeramente superior a la mediana de días de ingreso registrada en el informe de 2017 de la SEN 1500 (50 días)^[27], en probable relación con haber incluido para el cálculo pacientes nacidos de un periodo muy amplio de tiempo.

En los dos primeros años de vida requirieron un segundo ingreso el 40% de los niños, reingresando 1 de cada 2 niños menores de 28 semanas. Esto nos señala una secuencia lógica que a menor peso y/o EG mayor riesgo de morbilidad mayor y más probabilidad de reingreso. Así en nuestro estudio fueron factores de riesgo de reingreso el EBP, la prematuridad extrema y la RCEU dinámica. Kuint *et al*^[222] analizando una muestra de 6.386 niños con MBPN obtuvieron que el 62% reingresaran al menos una vez hasta los 18 años, sucediendo los ingresos principalmente en los 3 primeros años. El mayor riesgo de reingreso se asoció a la presencia de morbilidad mayor (DBP, ECN, HIV grado 3-4, ROP). Gäddlin *et al*^[223] estimaron que los niños con MBPN reingresan 3 veces más que los niños a término.

La principal causa de ingreso en los 2 primeros años en nuestra serie son las infecciones respiratorias y dentro de ellas, la bronquiolitis aguda, al igual que otras series^[33]. Esto indica que pese a realizar profilaxis frente al VRS con palivizumab es necesario realizar al alta neonatal una adecuada educación sanitaria a los cuidadores en la prevención de infecciones respiratorias, ya que se trata de una causa de ingreso potencialmente evitable y con margen de mejora. Sería interesante analizar si la implantación forzosa de medidas de higiene respiratoria a nivel poblacional y el confinamiento domiciliario durante unos meses en el último año en relación con la pandemia COVID19 han contribuido a disminuir la tasa de reingreso en los primeros años en niños con MBPN.

La prevalencia de parálisis cerebral infantil (causa importante de discapacidad en niños con MBPN) fue del 5,3%, similar, aunque ligeramente superior, a la publicada por García *et al*^[224] de los datos correspondientes a la red SEN1500 (4,5%). En esta publicación se recogen los datos de 10.456 niños nacidos entre 2002-2007, de los que solo el 49,7% fueron evaluados a los 2 años, a diferencia de nuestra serie, en la que el 80,8% de los niños completaron el seguimiento a los 2 años. Esta disparidad de pacientes en los que no se completó el seguimiento puede influir en la diferencia de prevalencia de parálisis cerebral infantil, no se puede descartar la influencia de las variaciones en la distribución de EG y/o pesos entre los distintos estudios. En otras series la prevalencia de parálisis cerebral infantil en niños con MBPN alcanza el 6%^[44].

La larga duración del ingreso neonatal (siendo la mayor parte de días en UCIN, con alto coste de la hospitalización por día), la morbilidad posterior asociada a la prematuridad y los ingresos frecuentes en los primeros años contribuyen al alto coste global del parto prematuro^[219]. Pese a que las mejoras en la atención obstétrica han contribuido a disminuir la tasa de parto prematuro, los cambios en la sociedad actual han llevado al aumento de otras causas de parto prematuro, como la obesidad y diabetes materna o al uso cada vez más frecuente de técnicas de reproducción asistida en relación a gestaciones en edades tardías, que a su vez aumentan las gestaciones múltiples, causa de parto prematuro^[18,21,22].

Las consecuencias de la prematuridad no finalizan en la infancia. Los niños con antecedente de prematuridad, tendrán con más frecuencia morbilidad en la edad adulta. En el estudio de Crump *et al*^[225] realizado con 2 millones de personas nacidas en Suiza y seguidas hasta los 30 años, se observó que utilizando el Índice de comorbilidad de Charlson, la probabilidad de ausencia de morbilidad era del 32% en prematuros extremos y del 81% en niños nacidos a término.

5.3. Valoración somatométrica al nacimiento de niños con MBPN.

La EG media de la cohorte fue de 30 semanas y el peso medio al nacimiento 1173 g, un tercio de los pacientes tenían RCIU. Para definir RCIU existen diferentes puntos de corte (P10, P3 o -2DE), en el estudio presente utilizamos el P10^[90].

La prevalencia al nacimiento de RCIU se analizó según las gráficas de Fenton e IW-21. Cuando utilizamos de forma simultánea ambas gráficas la RCIU fue del 33,2%, 25,4%, 30,4% para peso, longitud y PC respectivamente. La prevalencia de RCIU en nuestra serie fue superior a la de otros estudios (10-20%)^[226-228], probablemente debido en gran parte al uso del peso al nacer en lugar de la EG como criterio de selección de la cohorte. Utilizamos como criterio de inclusión el neonato con MBPN debido a que todos ellos habían sido incluidos al nacimiento en la red SEN1500 y se había indicado en todos ellos el mismo protocolo de seguimiento hasta los 2 años. La prevalencia de RCIU obtenida fue similar a la del total de la red SEN-1500 (33,3%)^[224].

Cuando analizamos los datos de RCIU de forma separada para cada gráfica de crecimiento, observamos que IW-21 y Fenton realizan una clasificación similar (IW-21: 35,1; 28,8; 34,8% vs Fenton: 36,5; 26,8; 34,8% para peso, longitud y PC respectivamente) con un alto nivel de concordancia ($Kappa > 0,8$). Lebrao *et al*^[189], en un estudio retrospectivo con prematuros de 26 a 33 semanas ($n = 173$) mostraron que IW-21 y Fenton son similares para clasificar la RCIU por peso (35,2 vs 39,2%). Por el contrario, Tuzun *et al*^[229], utilizando solo menores de 32 semanas, identifican más RCIU con IW-21 (15% vs 12%). En otro estudio, Barreto *et al*^[227], que incluye 2.489 RN entre 34 y 41 semanas, identifican menos pacientes con RCIU utilizando IW-21 (13% vs 8,7%). Sin embargo, cuando fragmentan la serie entre prematuros tardíos y a término la concordancia entre ambas tablas fue mucho mejor (10,9% IW-21 vs 11,3%

Fenton; kappa=0,793), indicando que la menor concordancia de la serie global se debe a los RN a término. Además, la gráfica de Fenton pierde el paralelismo con las curvas intrauterinas después de la 36 semana por lo que no se considera adecuado su uso en niños que nacen con una EG \geq 37 semanas^[229].

Cuando comparamos la morbilidad entre RCIU para ambas gráficas frente a no RCIU en ambas gráficas, observamos que los RCIU tenían menor morbilidad, probablemente relacionado con su mayor EG (32 vs 29 semanas, $p < 0,0001$). No se observaron diferencias significativas en la morbilidad en los que ambas gráficas difieren al definir RCIU.

5.4 Valoración somatométrica al alta de neonatología en niños con MBPN. Restricción de crecimiento postnatal.

La restricción postnatal del crecimiento es considerada un problema universal del RN con MBPN^[224]. García-Muñoz *et al*^[101] observaron que el Z-score del peso disminuye en todas las edades gestacionales 1,25 puntos en los primeros 28 días, y que este descenso se incrementa a las 36 semanas (-1,6).

Existe controversia sobre qué clasificación utilizar para definir RCEU en niños con MBPN o EG inferior a 32 semanas, y cuáles definen mejor su pronóstico a largo plazo: estático (peso inferior al P10) o dinámico (habitualmente descenso del peso mayor a 1 DE), valorado generalmente al alta, aunque también se utiliza como punto final las 36 y 40 semanas de EG. Más recientemente, con el fin de separar el factor de confusión que pueden ocasionar los niños con RCIU, cuyo crecimiento postnatal puede estar influenciado por factores prenatales, se introdujo el concepto de RCEU verdadera, la RCEU que ocurre en niños sin antecedente de RCIU.

En nuestra serie la prevalencia de RCEU estática (peso inferior al P10 al alta), varió ampliamente según la gráfica utilizada, 53,9% para IW-21 y 73,8% para Fenton. Sin embargo, la concordancia para RCEU de longitud y PC fue mejor: longitud 57,6% vs 63,6% (IW-21 vs Fenton) y PC 25,9% vs 23,5% (IW-21 vs Fenton).

La causa de estas amplias diferencias (más de 1 de cada 4 niños clasificados como RCEU para el peso por Fenton, no lo eran por IW-21) es que el límite de RCEU (p10 para el peso) para cada EG en la gráfica de Fenton es más alto que para IW-21, aumentando dicha diferencia a partir de la semana 34 y siendo más evidente en las niñas. En la figura 19, extraída de la comparación entre Fenton e IW-21 realizada por Reddy *et al*^[226] podemos observar estas diferencias.

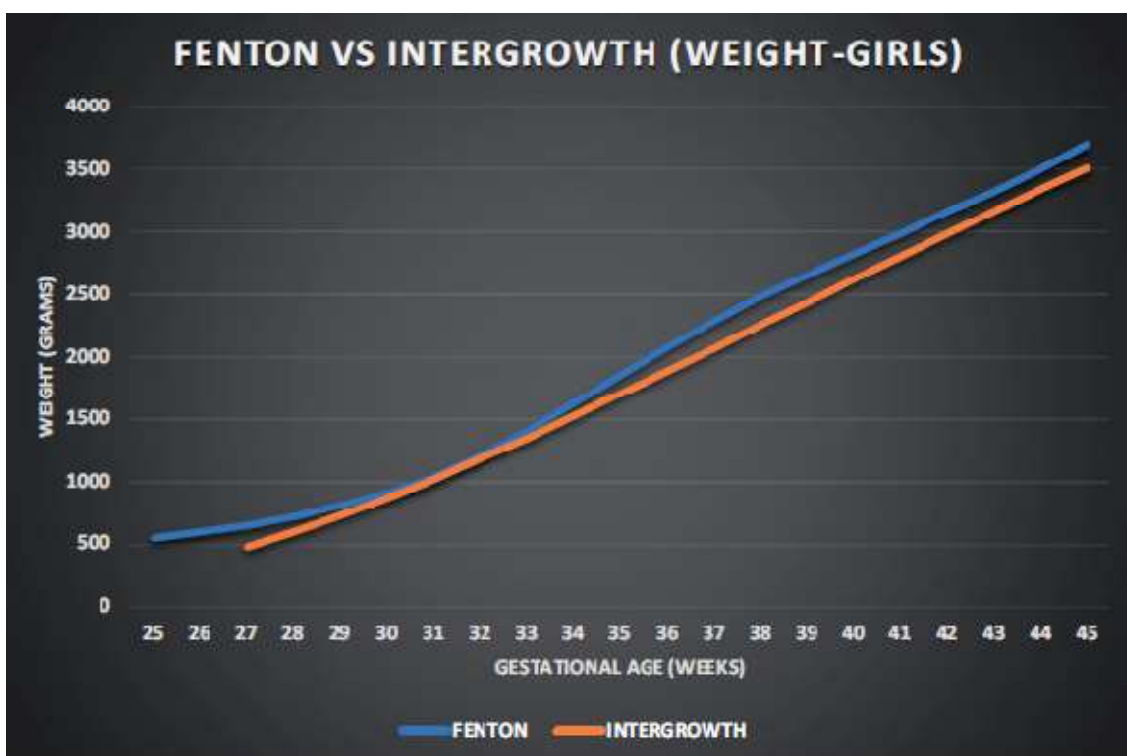


Figura 19. Comparación en el percentil 10 para el peso en niñas a diferentes edades gestacionales entre Fenton 2013 y las gráficas de crecimiento postnatal INTERGROWTH-21st. Extraído de Reddy *et al*^[226].

En el caso de la longitud, el P10 tiene un punto de corte más alto en Fenton que en IW-21 hasta la semana 33-34, igualándose posteriormente (figura 20). Respecto al PC, en mujeres el P10 en Fenton tiene un punto de corte más alto hasta la semana 29, igualándose posteriormente (figura 21). Sin embargo en varones el P10 del PC se iguala en las semanas 27-28, y posteriormente tiene un punto de corte más alto en IW-21 que en Fenton (figura 22).

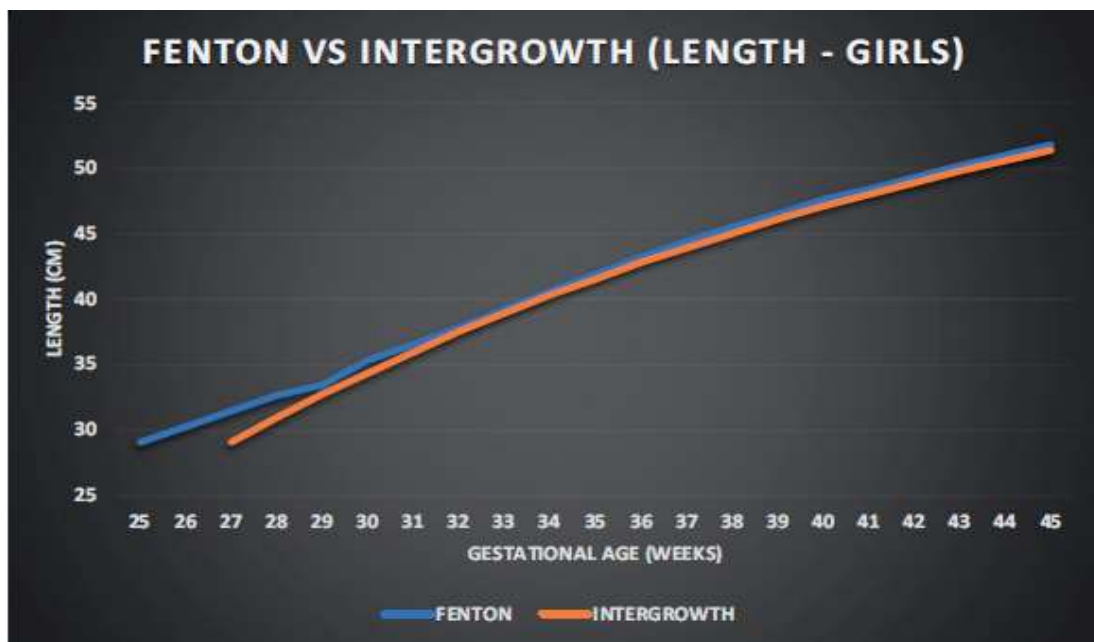


Figura 20. Comparación en el percentil 10 para la longitud en niñas a diferentes edades gestacionales entre Fenton 2013 y las gráficas de crecimiento postnatal INTERGROWTH-21st. Extraído de Reddy *et al*^[226].

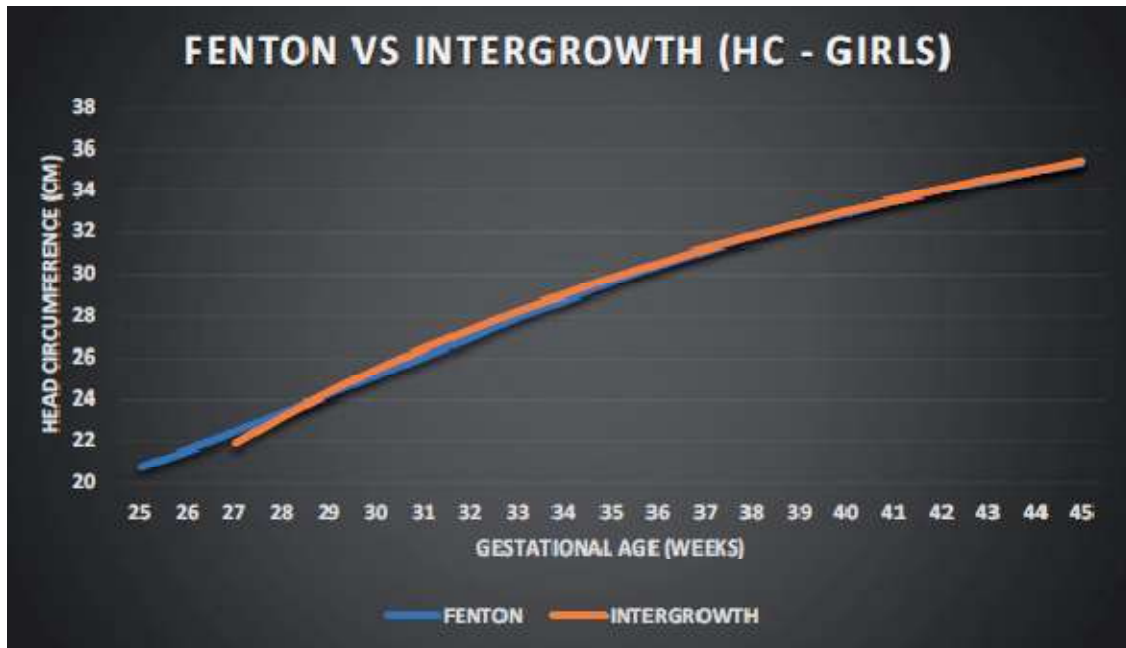


Figura 21. Comparación en el percentil 10 para el perímetro craneal en niñas a diferentes edades gestacionales entre Fenton 2013 y las gráficas de crecimiento postnatal INTERGROWTH-21st. Extraído de Reddy *et al*^[226].

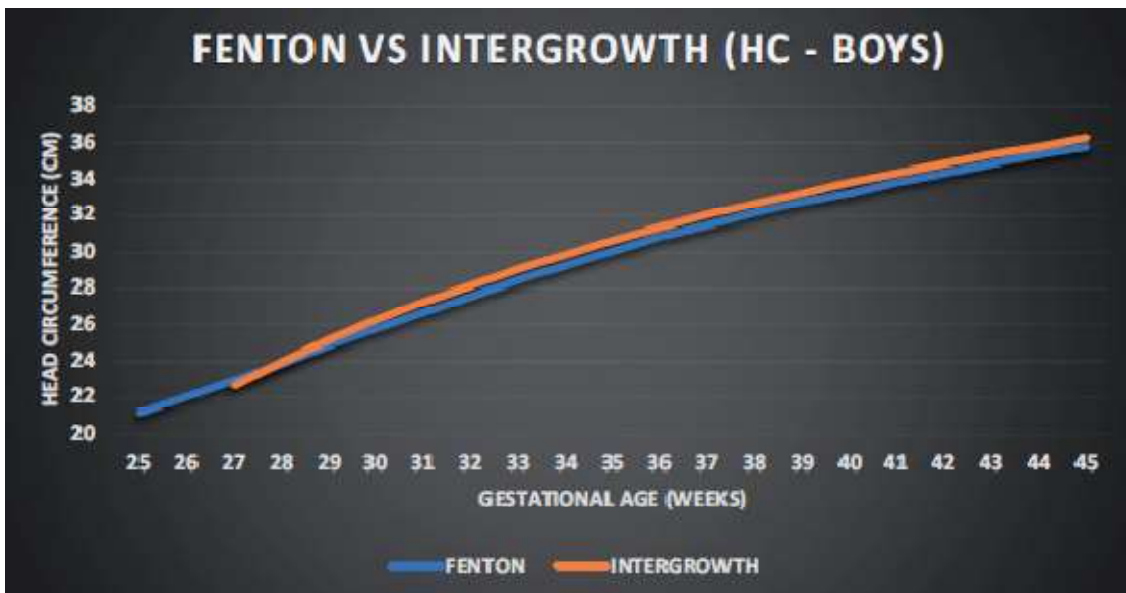


Figura 22. Comparación en el percentil 10 para el perímetro craneal en niños a diferentes edades gestacionales entre Fenton 2013 y las gráficas de crecimiento postnatal INTERGROWTH-21st. Extraído de Reddy *et al*^[226].

Uno de los motivos de la diferencia en el valor del P10 entre ambas gráficas probablemente esté en relación con que las gráficas de Fenton están construidas basándose en el crecimiento en el entorno intrauterino y las de IW-21 en el extrauterino. Además de las diferencias nutricionales que pueden existir entre un ambiente y otro, las gráficas de Fenton no tienen en cuenta la pérdida fisiológica del peso.

Ávila-Álvarez *et al*^[103] utilizaron las gráficas de Fenton para establecer la prevalencia de RCEU estática en una cohorte de 130 pacientes con MBPN nacidos entre los años 2013 y 2016; obteniendo una incidencia del 59,2%. Figueras-Aloy *et al*^[110] obtuvieron una incidencia de RCEU (peso inferior a P10 en las semanas 34-36) del 50% utilizando las referencias IW-21 en una cohorte de 479 menores de 32 semanas nacidos entre 2003 y 2014, situando la prevalencia de RCEU verdadera en el 42,7%.

Estos estudios realizados en nuestro entorno, muestran una frecuencia de RCEU inferior a la de nuestra serie, pero para su comparación es necesario considerar diferencias en el periodo temporal del estudio, en los criterios de inclusión y en el porcentaje de niños con RCIU (35,5% frente a 27,7 y 14,2% en las series mencionadas). Los cuales, en gran proporción serán RCEU.

Si nos centramos en la población menor de 1000 g de peso al nacer (N=161), solo lograron un peso al alta por encima del P10 el 23,8% utilizando IW-21 y el 13% utilizando Fenton. Se observan resultados superponibles en la serie de Mabhandi *et al*^[104], publicada en 2019, de 89 menores de 1000 g en donde a las 36 semanas el 22,4% logran un peso por encima de P10 utilizando IW-21 frente al 13% con Fenton.

El análisis dinámico del crecimiento posnatal refleja mejor cómo ha sido este, diferenciando el efecto protector de los RCIU y el efecto negativo de los no RCIU. Así, en los pacientes RCIU solo experimentaron RCEU dinámica el 10,8% en IW-21 y el

29,7% en Fenton, mientras que si utilizamos el criterio estático presentaron RCEU el 88 y 97%, respectivamente.

Cuando analizamos el conjunto total de la muestra (pacientes con o sin RCIU) de forma dinámica utilizando simultáneamente ambas gráficas, el 29,0%, 41,4% y 9,8% tuvieron RCEU dinámico para peso, longitud y PC respectivamente.

Cuando clasificamos a los niños utilizando ambas gráficas de forma independiente, la prevalencia de RCEU dinámica fue menor en IW-21: 29,3; 43,8; 12,6% vs Fenton: 44,3; 58,5; 13,7% para peso, longitud y PC respectivamente, sobre todo para el peso (15% de diferencia), siendo IW-21 más restrictivo para todos los parámetros, de forma similar al análisis estático tanto (excepto para PC en este último).

La prevalencia RCEU verdadera estática y dinámica para el peso fue respectivamente 35,7 y 39,6% para IW-21, 60,4 y 52,7% para Fenton. Los casos clasificados como No-RCEU por IW-21 fueron muchos menos que por Fenton (1 vs 98). La concordancia entre ambas gráficas para longitud y PC fue mejor que para el peso, especialmente para RCEU estática.

Cuando comparamos la prevalencia de RCEU verdadera estática de nuestra serie con la de Figueras-Aloy^[110], observamos que la nuestra es inferior (35,7 vs 42,7% IW-21), pero hay que tener en cuenta que en nuestro caso la evaluación de RCEU es al alta hospitalaria (a las 38,7 semanas de EG media) y en la de Figueras-Aloy a la 34-36 semanas y el criterio de inclusión es por EG y no por peso como en nuestro caso. Sin embargo, dicha prevalencia fue superior a la de Tuzun *et al*^[229], tanto para IW-21 como para Fenton (23,7 vs 35,7% y 32,7 vs 60,4 respectivamente). Estos autores utilizan como criterio de inclusión la EG y realizan la evaluación final a las 36 semanas o alta.

Los pacientes que experimentaron RCEU verdadera han tenido con más frecuencia morbilidad perinatal durante su ingreso respecto al correspondiente grupo no RCEU (sepsis tardía, SDR, anemia, hipotensión, DBP, ROP \geq grado 2, DAP, NP a los 28 días de vida y ECN) e ingreso neonatal más prolongado. Se observó un mayor riesgo relativo para estas patologías al utilizar el criterio dinámico para definir RCEU frente al criterio estático y, en ambos casos, mayor asociación estadística utilizando IW-21. Por tanto, la RCEU verdadera definida de forma dinámica con las referencias IW-21 se asocia a mayores complicaciones en el periodo neonatal y puede representar mejor la RCEU.

Entre los factores de riesgo independientes para el desarrollo de RCEU verdadera, encontramos, como Figueras-Aloy, sexo masculino, peso al nacer, EG y SDR^[110]. En nuestra serie, la DBP no resultó ser un factor de riesgo independiente.

Según el criterio y las gráficas que utilizemos para definir RCEU, la prevalencia varía sustancialmente dentro de la misma serie. Desde el 73,8% de los pacientes utilizando el criterio estático en las gráficas de Fenton hasta el 29,3% utilizando el criterio dinámico en las gráficas IW-21 como se mencionó previamente. Por tanto, hasta el doble de pacientes pueden ser diagnosticados de RCEU según el criterio que utilizemos, de ahí la importancia de dilucidar qué clasificación es mejor.

En nuestra serie IW-21 resulta más estricto que Fenton para clasificar RCEU (estática, dinámica y verdadera). Además, los pacientes diagnosticados por IW-21 como RCEU han tenido con mayor frecuencia morbilidad neonatal durante su ingreso.

Kim *et al*^[230] obtuvieron un resultado similar tras comparar la RCEU dinámica (descenso superior a 1 DE en el peso) y estática en ambas gráficas en una cohorte de 1356 prematuros con EG menor a 28 semanas, observando una mayor prevalencia de RCEU en Fenton que en IW-21.

Tuzum *et al*^[229] utilizaron también el criterio estático para definir RCEU y realizaron una comparación entre las gráficas de Fenton e IW-21, incluyendo 248 menores de 32 semanas con un porcentaje de RCIU del 12%, observando una menor prevalencia de RCEU utilizando IW-21 (31,5% vs 40%).

Reddy *et al*^[226] también obtuvieron una incidencia menor de RCEU con IW-21 frente a Fenton (48% vs 55%), tras analizar 603 menores de 32 semanas con una proporción de RCIU del 15%.

En un reciente estudio europeo^[107] en el que se comparaba la prevalencia de RCEU estática en menores de 32 semanas de EG se observó una amplia variación entre los 11 países analizados. Cuando se utilizan las gráficas de Fenton la prevalencia oscilaba del 24% (Suecia) al 60% (Portugal) frente al 13% (Suecia) y el 43% (Portugal) utilizando IW-21^[107]. La variación entre países se asoció fuertemente con el peso medio de nacimiento a las 40 semanas de EG del país. Este hallazgo apoya el uso de gráficas del propio país en vez de las internacionales para el diagnóstico de RCEU, aunque se precisan más investigaciones. Por otro lado, la amplia variación entre los países sin aparente justificación lleva a hacer preguntas sobre la variabilidad en la práctica clínica.

La RCEU sigue siendo un problema importante en los grandes prematuros, como nos muestran estos estudios. A pesar de las mejoras en los distintos factores que influyen en el desarrollo de RCEU el descenso de su prevalencia es lento. Se cree que esto es debido a que la rotura precoz de la unidad feto-placentaria-materna, no solo determina el cese del paso de nutrientes de la madre al feto, sino que también se produce una pérdida de factores endocrinos que el RN prematuro no es capaz de compensar inicialmente. Esta función endocrina anormal puede ser la que lleve a una ganancia

excesiva de grasa con un pobre crecimiento en longitud, que es lo que ocurre frecuentemente cuando el neonato se va de alta^[80].

El amplio periodo de estudio que utilizamos (16 años) nos ha permitido observar que en los últimos años en nuestra unidad se ha producido un descenso en la prevalencia de RCEU dinámica (comparando los años 2002-09 vs 2010-17: Fenton 51,5% vs 36,5%, IW-21 37,1% vs 21%). En el estudio realizado por Theile *et al*^[231] en niños con EBPN y DBP se observa una disminución en la RCEU en los nacidos en 2006-08 en comparación con los nacidos en 1997-2000 en relación con las mejoras en el soporte nutricional (prevalencia RCEU estática 72% vs 56,8%, p=0,034).

Este estudio, al igual que estudios anteriores, destaca la necesidad de estandarizar los criterios y el método de valoración de la RCEU, de forma que sea posible comparar resultados, generar hipótesis para la mejora de la nutrición neonatal y realizar estudios sobre su implicación a largo plazo.

En los últimos años, la RCEU ha adquirido gran relevancia al haberse relacionado, en diversos estudios, la restricción en el crecimiento postnatal con un desarrollo neurológico adverso a largo plazo, aunque esta asociación no está claramente demostrada^[155-158,164]. La morbilidad asociada con la prematuridad contribuye a la RCEU y al daño neurológico, pero no se puede olvidar el importante papel que juega la nutrición. Un aporte nutricional adecuado durante el ingreso hospitalario es fundamental para reducir la tasa de RCEU.

El crecimiento postnatal del prematuro, es habitualmente desproporcionado, presentando un peso elevado para su longitud aún siendo en muchas ocasiones de bajo peso para su edad gestacional. Para evaluar las proporciones corporales de los prematuros, el IMC resulta mejor parámetro que el índice ponderal o el peso para la

longitud^[232]. Utilizando las gráficas de Olsen *et al*^[211] (realizadas a partir de los datos de 391.681 nacidos entre las semanas 22 y 42), observamos que en nuestra muestra los niños con MBPN que experimentan RCEU verdadera presentan un menor Z-score de su IMC al alta en comparación con los que no experimentan RCEU (IW-21: $-1,18 \pm 0,87$ vs $-0,41 \pm 0,71$ y Fenton $-1,06 \pm 0,69$ vs $-0,17 \pm 0,68$). Johnson *et al*^[149] observaron que la composición corporal de los prematuros (EG media 30 semanas) en la edad postmenstrual a término y los RN a término era diferente, presentando los prematuros un menor porcentaje de masa magra y un porcentaje de grasa similar. La malnutrición postnatal que experimentan los prematuros lleva a un menor número de adipocitos, que en contexto de un aporte energético excesivo, favorece el aumento de grasa visceral y la insulinoresistencia^[233]. La RCEU se asocia tanto con un mayor riesgo de resistencia insulínica como con la hipertensión arterial y el perfil lipídico desfavorable en edad prepuberal^[234,235] así como con una menor talla a largo plazo^[96,155].

Aunque son necesarios más estudios, creemos que IW-21 podría ser el mejor estándar para evaluar el crecimiento posnatal, tanto en términos del método en el que se construyeron las gráficas como de su correlación con los factores de riesgo RCEU. También consideramos que el cambio en la puntuación Z refleja el crecimiento posnatal mejor que el análisis estático del crecimiento al alta

5.5 Importancia de la somatometría a los 28 días de vida en niños con MBPN.

En nuestro estudio, similar al estudio de García-Muñoz *et al*^[101] el mayor descenso o descanalización del Z-score de peso (Fenton o IW-21) en los primeros 28 días de vida se relacionó directamente con un mayor riesgo de RCEU estática o dinámica al alta hospitalaria. Esto implica que las primeras semanas de vida del prematuro suponen un periodo crítico del crecimiento, con alta probabilidad de morbilidad y dificultades en el

crecimiento, cuya repercusión en el crecimiento se mantendrá al alta hospitalaria. Es fundamental, por tanto, priorizar y enfatizar la nutrición en los primeros 28 días de vida.

5.6 Valoración somatométrica a los 2 años en niños con MBPN.

Los niños con antecedente de MBPN presentarán inicialmente un periodo de restricción de crecimiento postnatal (durante el ingreso neonatal) y posteriormente un periodo de crecimiento de recuperación o *catch-up* que sucederá principalmente en los 2-3 primeros años de vida^[64,236,237]. Sin embargo, el *catch-up* frecuentemente es incompleto y tiene además un coste a largo plazo, relacionándose con las enfermedades no transmisibles^[65]. Además aquellos niños que a los 2 años tengan desnutrición y experimenten una rápida ganancia de peso a partir de entonces, tendrán también un mayor riesgo de enfermedades no transmisibles^[238].

El 80,8% de los pacientes incluidos en el estudio en el periodo neonatal completaron el seguimiento a los 2 años. Observamos que los pacientes que se perdieron en el seguimiento tenían una mayor EG y un mayor peso, longitud y PC tanto al nacimiento como al alta hospitalaria. Es esperable, por tanto, que estos pacientes hubiesen tenido un pronóstico mejor a los 2 años respecto a los que completaron el seguimiento.

La prevalencia global de talla baja, desnutrición, microcefalia y obesidad a los 2 años en nuestra serie fue del 17,2%, 6%, 4%, y 2,5%, respectivamente. El 82,8% de los niños alcanzaron una talla en límites normales para la edad corregida, aunque ésta fue inferior a la media para la edad ($-0,88 \pm 1,19$ DE). Estos datos están en consonancia con otras series^[96,189,239] y son de forma potencial un factor de riesgo de talla baja en el adulto^[205,238,240,241].

5.7 Evolución de niños con antecedente de MBPN y RCIU a los 2 años.

Cuando analizamos cómo influye la RCIU en los parámetros somatométricos a los 2 años, observamos que estos niños eran más bajos, pesaban menos y tenían menor PC que los no RCIU, con valores similares para ambas gráficas. Tuvieron un riesgo significativamente mayor de tener talla baja (IW-21: 23,8% vs 13,6%, $p=0,004$. Fenton: 24,9% vs 12,7%, $p < 0,0001$) y desnutrición a los dos años (IW-21: 9,4% vs 4,2%, $p=0,019$. Fenton: 9,0 vs 4,3%, $p=0,032$), y los niños con antecedente de RCIU para el peso según Fenton tuvieron además un riesgo significativamente mayor de microcefalia a los dos años (6,4% vs 2,8%, $p=0,048$). Cuando analizamos cómo influye la evolución del peso durante el ingreso en la talla a los 2 años, observamos que la mayoría (94,2%) de los niños con RCIU que realizan *catch-up* (peso al alta $>P10$ para IW-21), alcanzaban a los 2 años una talla $\geq -2DE$, frente al 74,4% en los que no lo hacen. En el caso de utilizar las gráficas de Fenton, el porcentaje de niños que realizaban *catch-up* y alcanzaban una talla normal fue mucho menor (66,6%), mientras quienes no lo hacían, el 75,4% alcanzaban una talla $\geq -2DS$. Aunque estos datos parecen indicar que aquellos niños con RCIU que realizaban un crecimiento de recuperación antes del alta, según IW-21, tienen una muy alta probabilidad de tener una talla normal a los 2 años, es necesario tener en cuenta el escaso número de casos en este grupo de pacientes.

Aunque la prevalencia de talla baja es elevada, es similar a la esperable por otras cohortes estudiadas.

Arai *et al* ^[242] obtuvieron una prevalencia del 17% de talla baja a los 3 años (talla inferior a $< -2,5 DE$) en una cohorte de 217 niños con MBPN y RCIU, siendo el Z-score de la talla a los 2 años de edad corregida uno de los factores de riesgo de falta de *catch-up* a los 3 años. Takayanagui *et al* ^[96] siguiendo hasta los 6 años una cohorte de

niños con MBPN y RCIU (definida como peso o longitud al nacimiento $< -2DE$), obtuvieron una prevalencia de talla baja a los 6 años del 27%. Aunque los periodos de seguimiento son diferentes, nos indican que la probabilidad de *catch-up* en el prematuro con RCIU para el peso es menor que en el a término (10%), lo que ensombrece más el pronóstico de talla en el adulto^[242-245]. Diversos estudios ponen de manifiesto que el crecimiento alterado en la infancia temprana, especialmente en los 2 primeros años, tendrá repercusión en la talla final^[246,247].

5.8 Relación entre somatometría neonatal y somatometría a los 2 años.

En nuestro estudio los Z-score del peso al nacimiento y al alta resultaron útiles para predecir riesgo de talla baja y desnutrición a los 2 años en niños con MBPN, sin observar diferencias estadísticas al comparar las gráficas de Fenton e IW-21. El Z-score del peso al alta resultó útil además para predecir microcefalia, sin existir diferencias entre las dos gráficas. No se logró establecer relación entre el riesgo de obesidad a los 2 años y el mayor o el menor peso o IMC ni al nacimiento ni al alta. De la misma forma, los Z-score de la longitud al nacimiento o al alta resultaron útiles para predecir riesgo de talla baja a los 2 años (sin diferencias entre usar Fenton o IW-21). La asociación directa positiva entre la somatometría neonatal y la talla a los 2 años fue mayor utilizando la longitud respecto al peso y utilizando la somatometría al alta respecto a la del nacimiento. De la misma manera, Kim *et al*^[248] obtuvieron una mayor correlación utilizando la longitud en lugar del peso al nacimiento para pronosticar la talla a los 2 años en una población de 130 menores de 37 semanas.

Las gráficas de Fenton se utilizan de forma habitual en la práctica diaria para valorar el crecimiento longitudinal de los niños menores de 37 semanas de EG, a pesar de que estas gráficas se basan en crecimiento fetal intrauterino, en lugar de utilizar como

referencia el crecimiento longitudinal real de un prematuro sano como hace IW-21. Pese a las aparentes ventajas teóricas de IW-21, no resulta superior a la hora de predecir talla baja, desnutrición o microcefalia a los 2 años, en nuestra serie, cuando se utiliza la somatometría al nacimiento o al alta. Por otra parte, Lebrão *et al*^[189] relacionaron el percentil del peso al nacimiento según Fenton e IW-21 en prematuros con EG entre 26 y 33 semanas, con el crecimiento a los 12 meses. La curva ROC evidenció que IW-21 era ligeramente superior a Fenton para predecir hipocrecimiento y sobrepeso a los 12 meses de edad corregida. A los 12 meses, un 33,5% tenía talla baja, 11% desnutrición y 7,5% microcefalia. Estos últimos datos son claramente superiores a los de nuestra serie (17,2%, 6% y 4% respectivamente), lo que probablemente esté en relación con el menor tiempo de seguimiento, en un periodo en el que el *catch-up* puede ser significativo.

5.9 Factores relacionados con talla baja a los 2 años en niños con MBPN.

En el análisis univariante la talla baja a los 2 años se relaciona de forma significativa con el peso al nacimiento inferior a 1000 g, la RCIU para el peso, la mayor duración del ingreso y la hipotensión arterial. Por otra parte, en el análisis de regresión logística, la mayor duración del ingreso y la RCIU para el peso fueron factores de riesgo independientes de talla baja a los 2 años. Estos datos son concordantes con los de Durá-Travé *et al*^[249], que siguió una cohorte de 170 niños con MBPN hasta los 14 años encontrando que el peso al nacimiento < 1000 g se asociaba de forma independiente con talla baja a los 2, 4 y 10 años de edad. De igual manera, en el estudio de Kim *et al*^[248] la mayor duración del ingreso neonatal también demostró ser factor de riesgo independiente en la talla a los 2 años. Estos datos sugieren que el fallo en el *catch-up* se asocia no solo con la somatometría al nacer sino también con factores postnatales.

En el análisis univariante y en el análisis de regresión logística de talla baja a los 2 años, sorprende que el SDR sea un factor protector independiente. Este dato probablemente esté influido por el mayor número de neonatos con RCIU en el grupo talla baja. La selección de la muestra por peso al nacimiento en lugar de por EG determinó que los neonatos con RCIU tuvieran una mayor EG. Este grupo de pacientes (RCIU) tienen, aparte de una EG mayor, una menor prevalencia de SDR, que muy probablemente se deba a su mayor EG media^[25] y, en parte, a la maduración pulmonar acelerada por el estrés intrauterino prenatal^[250].

En el total de la muestra, el mayor riesgo de talla baja a los 2 años lo experimentaron los niños con RCEU estática para el peso o para longitud según IW-21 (22,5 y 22,1% vs 10,5 y 10,3%, respectivamente) o con RCEU dinámica para la longitud utilizando IW-21 (22,2 vs 13,2%) o con antecedente de RCIU para el peso (23,8% vs 13,6). En los pacientes no-RCIU se diferencian los que hicieron RCEU estática verdadera (Fenton) con una prevalencia de talla baja a los 2 años del 16,3% frente a los que no hicieron RCEU con un 7,5% de talla baja (el grupo con menor riesgo de talla baja). Por tanto, en la cohorte de niños con MBPN la prevalencia de talla baja a los 2 años variará de un 7,5% (en niños sin RCIU que no experimentan RCEU) hasta triplicarse en niños RCIU (24,9%), debiendo realizarse en estos casos un control más exhaustivo de la talla. Los datos obtenidos utilizando IW-21 son similares (riesgo de talla baja del 10,9% en niños sin RCIU que no experimentan RCEU vs 23,8% en niños RCIU).

Si consideramos de forma global el total de niños con talla baja a los 2 años, alrededor del 50% habían sido RCIU (53,4% Fenton; 48,9% IW-21) y del 50% restante un 48,9% (IW-21) y un 75,6% (Fenton), habían presentado RCEU (verdadero) al alta. Según esto, las gráficas de Fenton parecen tener más sensibilidad para detectar talla baja en los niños con RCEU verdadero, a costa de incluir más niños en el grupo de riesgo (59,1 vs

36,1%; Fenton vs IW-21, respectivamente). Estos datos se deben de valorar con precaución dado el escaso número de casos. Estos niños serían los que precisarían un control más exhaustivo del crecimiento.

Los prematuros con EG inferior a 33 semanas (y de forma más pronunciada los menores de 29 semanas) no suelen alcanzar la talla diana familiar^[97]. La talla baja en la edad adulta en niños con antecedente de MBPN se relaciona con resistencia insulínica y perfil lipídico desfavorable como describieron Sato *et al*^[251], independientemente de la talla diana familiar. Estos niños, además de tener menor talla final en la edad adulta, tienen con mayor probabilidad una composición corporal alterada presentando un mayor porcentaje de grasa corporal^[98,192,240].

Existen similitudes entre el patrón de crecimiento de los niños prematuros con antecedente de RCIU al nacimiento y de aquellos prematuros con peso adecuado pero que experimentan RCEU^[204]. Sin embargo, en caso de cumplir los criterios del Ministerio de Sanidad, solo los primeros serán candidatos a tratamiento con hormona de crecimiento bajo la indicación de talla baja/bajo peso al nacimiento ya que no se tiene en cuenta la somatometría en la EG a término, sino al nacimiento^[95].

Finken *et al*^[204] observaron que los niños muy prematuros que experimentaban RCEU tenían un patrón de crecimiento similar al de los muy prematuros con RCIU, con un crecimiento en la infancia y talla en la edad adulta similares.

Las similitudes en relación con los problemas de crecimiento que experimentan tanto los niños con MBPN con antecedente de RCIU como los que no tienen RCIU pero que experimentan RCEU, hacen que se cuestione si debe utilizarse el Z-score al nacimiento o en la EG a término a la hora de indicar el tratamiento con GH dentro de la indicación de talla baja/bajo peso al nacimiento en los niños que no realizan *catch-up*, como ya

propusieron Wit *et al*^[252] en 2006. La restricción de crecimiento postnatal que experimentan los prematuros sucede en el periodo correspondiente al tercer trimestre de gestación y podría equiparse a la restricción de crecimiento intrauterino que experimenta en el tercer trimestre de gestación un niño nacido a término que sufre insuficiencia placentaria.

A la hora de diferenciar que niños tendrán mayores probabilidades de alcanzar una talla final normal, cobra importancia la talla a los 2 años. La somatometría a los 2 años se relaciona con el pronóstico en la edad adulta: talla final, índice de masa corporal, tensión arterial, perfil lipídico, niveles de glucemia y peso al nacimiento de los descendientes^[238].

Trebar *et al*^[239] en una cohorte de RN con MBPN (N= 1320; RCIU N= 730; PAEG N= 590) analizaron los factores que predicen la altura a los 5 años y desarrollan 2 modelos de predicción. Los mejores predictores fueron la altura al primer año y el cambio en la DE entre el 1º y 2º año. Observaron un rápido *catch-up* en toda la cohorte durante el primer año, seguido por un incremento posterior gradual. El porcentaje de niños < -2DE fue de 14,1% a los 5 años y 11,1% a los 6 años (RCIU: 16,6% y 13,4%. PAEG: 10,9% y 8,3%, respectivamente). Los niños RCIU tienden a ser bajos a los 5-6 años si ganan poca altura durante el primer año de vida, ganan escaso peso durante este tiempo y si sus padres son relativamente bajos. Por otra parte, los niños con PAEG tienden a ser bajos a los 5-6 años si ganan poca altura/peso durante primeros 2 años de vida, y si sus padres son más bajos que sus contrapartes del estudio.

Takayanagui *et al*^[96], en una cohorte de 322 niños con MBPN obtiene a los 6 años una prevalencia del 11,8% para talla baja y desnutrición. La RCEU, definida a la EG a término, se asoció significativamente con ambas medidas, independientemente del

grado de RCIU. Estas diferencias en prevalencia de talla baja y desnutrición probablemente se relacionen con la falta de homogeneidad de los estudios y la duración del proceso de *catch-up*.

5.10 Factores relacionados con desnutrición a los 2 años en niños con MBPN.

En nuestro estudio, el mayor riesgo de desnutrición a los 2 años (6% en la muestra) lo experimentaron aquellos niños con RCEU (estática, dinámica, verdadera) frente a la población no-RCEU.

Takayanagui *et al*^[96] de forma similar, en una cohorte de niños con MBPN, encuentran una asociación significativa entre RCEU (definida como peso o talla al alta < -2DE) y desnutrición a los 6 años (prevalencia 11% para desnutrición).

Si consideramos de forma global el total de niños con desnutrición a los 2 años, el 54,8% habían sido RCIU (Fenton e IW-21) y, del 45,2% restante, el 71,4 y 78,6% (IW-21 vs Fenton, respectivamente) había presentado RCEU (verdadero) al alta. Como comentamos previamente, estos datos se deben de valorar con precaución dado el escaso número de casos.

5.11 Factores relacionados con microcefalia a los 2 años en niños con MBPN.

En nuestro estudio, cuya prevalencia de microcefalia fue del 4%, el mayor riesgo de la misma lo presentaron aquellos niños dados de alta con un PC < P10 por Fenton (13,2 vs 1,5%) o por IW-21 (11,1 vs 1,8%). Estos datos van a favor de la idea de que un crecimiento cerebral insuficiente en un periodo crítico del desarrollo (periodo neonatal) tendrá consecuencias a largo plazo, con una mayor dificultad para el *catch-up*. Lebrao *et al*^[189] obtuvieron en un estudio similar al nuestro una prevalencia de microcefalia (< -2DE) a los 12 meses del 7,5%, y Chiriboga *et al*^[253] una prevalencia de microcefalia (<

P5) a los 6 años y 8 meses en una cohorte de 198 niños con MBPN del 15%. Las diferencias observadas se explican por los diferentes periodos de seguimiento y la definición de microcefalia.

5.12 Factores relacionados con obesidad a los 2 años en niños con MBPN.

A los 2 años, 13 niños (2,5%), tenían un IMC > +2DE. Dado el número escaso de datos no se encontró ningún factor de riesgo. Sí se observó una tendencia de mayor frecuencia de obesidad en el grupo no RCIU (69,2 y 84,6%; Fenton e IW-21, respectivamente). No se observó relación entre un mayor Z-score del peso ni un mayor Z-score del IMC al alta hospitalaria y el riesgo de obesidad a los 2 años.

5.13 RCEU dinámica vs RCEU estática.

Peila *et al*^[254] analizaron en una cohorte de 803 neonatos con MBPN o EG < 30 semanas, si la RCEU dinámica (descenso del peso > 1 DE) o estática (peso < P10) en diferentes tiempos (36 semanas, 40 semanas, alta) predice la evolución auxológica a los 24-30 meses, utilizando las gráficas INeS (Italian Neonatal Study). La concordancia entre ambas definiciones fue baja. La RCEU dinámica se asoció con menor peso y PC al final del seguimiento que la definición estática, y no se observaron diferencias para la talla. Recomiendan por ello el uso del método longitudinal-dinámico.

En nuestra serie (tabla XXXIX) se observa que los pacientes que experimentaron RCEU dinámica (por Fenton o por IW-21) en peso, longitud o PC, tienen a los 2 años un Z-score inferior que al nacimiento, y los que no tuvieron RCEU dinámica tienen un mayor Z-score a los 2 años que al nacimiento; sin embargo, esto no siempre se produce en RCEU estática. Por tanto, la RCEU dinámica parece reflejar mejor la tendencia en crecimiento en los primeros años (pérdida de Z-score vs ganancia Z-score).

5.14 Limitaciones.

Entre las limitaciones de este estudio cabe mencionar que se trata de un estudio observacional retrospectivo, con datos procedentes de un único centro hospitalario. Abarca un periodo muy amplio de estudio (16 años) dada la baja incidencia de niños con MBPN en nuestra comunidad, con los cambios propios en las recomendaciones nutricionales inherentes a un periodo tan amplio de tiempo, en consonancia con las recomendaciones internacionales. Un estudio prospectivo multicéntrico podría ayudar a aclarar mejor la mejor forma de definir RCEU y qué gráfica de crecimiento utilizar.

Además, no se tiene en cuenta la talla de los padres por el carácter retrospectivo del estudio.

Dentro de los pacientes clasificados como RCIU para el peso en nuestra serie, incluimos a todos los nacidos con un peso inferior al P10, no diferenciando, por tanto, aquellos que sufrieron restricción de crecimiento intraútero de aquellos constitucionalmente pequeños, ya que no disponíamos de ese dato.

5.15 Fortalezas.

El tamaño de la muestra utilizado (513 niños seguidos hasta los 2 años) en este estudio creemos que le otorga relevancia a la hora de obtener conclusiones. Además, se realiza una comparación de la prevalencia de RCIU y RCEU, en función de las gráficas clásicas (Fenton) y las novedosas, aunque poco utilizadas en la práctica diaria, IW-21; incluyendo una comparación entre las diferentes formas de definir RCEU (estático, dinámico y verdadero) y sus factores asociados. Se analiza la repercusión en la somatometría a los 2 años de vida de los diagnósticos RCIU/RCEU por ambas gráficas.

6. CONCLUSIONES

- 1) Las gráficas y estándares de Fenton e IW-21 presentan un aceptable grado de concordancia y no encontramos grandes diferencias entre ellas a la hora de clasificar a los niños ni de pronosticar su talla a los 2 años.
- 2) El uso de los estándares IW-21 diagnostica menos RCIU que las gráficas de Fenton.
- 3) El uso de los estándares de crecimiento IW-21 en comparación con los gráficos de Fenton en RN de MBPN lleva a un menor diagnóstico de RCEU estático y dinámico. Sin embargo, los pacientes diagnosticados de RCEU por IW-21 tienen más probabilidades de haber tenido morbilidad neonatal, especialmente si usamos la definición dinámica de RCEU.
- 4) Los factores de riesgo independientes para el desarrollo de RCEU verdadera fueron el sexo masculino, el peso al nacer, la EG y el SDR.
- 5) Un mayor descenso en la puntuación Z-score en el peso en los primeros 28 días predice el riesgo de RCEU al alta en ambas gráficas de crecimiento.
- 6) El Z-score del peso al alta resulta útil para predecir el riesgo de talla baja, desnutrición y microcefalia a los 2 años, no habiendo diferencias estadísticas entre utilizar la gráfica de Fenton o IW-21. Por tanto, no se puede concluir que un gráfico sea mejor que otro.
- 7) La mayoría de los niños con MBPN logran realizar *catch-up* en su crecimiento a los 2 años. Sin embargo, una proporción significativa de los mismos, especialmente en el grupo RCIU, tienen talla baja a los 2 años de edad corregida.
- 8) La RCIU y la duración del ingreso neonatal se identificaron como factores de riesgo independientes para talla baja a los 2 años.
- 9) Los pacientes con RCIU tienen el doble de riesgo de talla baja a los 2 años que los pacientes sin RCIU.

10) La RCEU estática verdadera (Fenton) incrementa el riesgo de talla baja a los 2 años, sin llegar a alcanzar el riesgo de los pacientes RCIU.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247–53.
2. Marlow N. Full term; an artificial concept. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(3):F158-159.
3. Rellan Rodríguez S, Garcia de Ribera C, Aragón Garcia P. El recién nacido prematuro. [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. [citado el 26 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162–72.
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1(S1):S2
6. Geisler I, Rausch TK, Göpel W, Spiegler J. Extremely and very preterm-born children <1500 g show different weight development in childhood compared to their peers. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):2093–9.
7. Nacimientos por tipo de parto, tiempo de gestación y grupo de edad de la madre [Internet]. Ine.es. [citado el 26 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e301/nacim/a2017/10/&file=01011.px&L=0>
8. Ministerio de Sanidad. Indicadores de Salud 2020. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2020. [citado el 26 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores_de_Salud_2020.pdf
9. Obsaludasturias.com. [citado el 26 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://obsaludasturias.com/obsa/wp-content/uploads/Mortalidad_2017.pdf
10. Cheong JLY, Olsen JE, Lee KJ, Spittle AJ, Opie GF, Clark M, et al. Temporal trends in neurodevelopmental outcomes to 2 years after extremely preterm birth. *JAMA Pediatr.* 2021;175(10):1035–42.
11. Lawn JE, Davidge R, Paul VK, von Xylander S, de Graft Johnson J, Costello A, et al. Born too soon: care for the preterm baby. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1:S5.
12. Super User. SENEIO - Redes Neonatales [Internet]. Seneio.es. 2020 [citado el 26 de noviembre de 2021]. Disponible en:

<https://www.seneo.es/index.php/comisiones/comisiones/redes-neonatales/sen1500/sen1500-morbimortalidad/100-comisiones/redes-neonatales>

13. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75–84.
14. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010;362(6):529–35.
15. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM, GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1(S1):S2.
16. Lee SE, Romero R, Park C-W, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(6):633.e1-8.
17. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J, PERISTAT Study Group. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG*. 2006;113(5):528–35.
18. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 2005;112 Suppl 1:1-3.
19. Patel RR, Steer P, Doyle P, Little MP, Elliott P. Does gestation vary by ethnic group? A London-based study of over 122,000 pregnancies with spontaneous onset of labour. *Int J Epidemiol*. 2004;33(1):107–13.
20. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(12):773–82.
21. Kalra SK, Molinaro TA. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. *Semin Reprod Med*. 2008;26(5):423–35.
22. Felberbaum RE. Multiple pregnancies after assisted reproduction--international comparison. *Reprod Biomed Online*. 2007;15 Suppl 3:53–60.
23. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012;345(dec04 3):e7976.
24. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile L-A, 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. *Pediatrics*. 2001;107(1):e1–e1.
25. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–56.
26. Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20153757.

27. Figueras J, Guzmán J, García-Muñoz F, Díaz C, Ares S, Ordoñez MD, et al. y Grupo SEN1500. Análisis de morbi-mortalidad. Informe anual 2017.
28. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):147.e1-8.
29. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):285–91.
30. Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F240-4.
31. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039.
32. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1337–51.
33. Coathup V, Boyle E, Carson C, Johnson S, Kurinzcuk JJ, Macfarlane A, et al. Gestational age and hospital admissions during childhood: population based, record linkage study in England (TIGAR study). *BMJ.* 2020;371:m4075.
34. Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2013;309(17):1810-20.
35. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2005;352(1):9–19.
36. Kuban KCK, Joseph RM, O’Shea TM, Allred EN, Heeren T, Douglass L, et al. Girls and boys born before 28 weeks gestation: Risks of cognitive, behavioral, and neurologic outcomes at age 10 years. *J Pediatr.* 2016;173:69-75.e1.
37. Cheong JLY, Lee KJ, Boland RA, Spittle AJ, Opie GF, Burnett AC, et al. Changes in long-term prognosis with increasing postnatal survival and the occurrence of postnatal morbidities in extremely preterm infants offered intensive care: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(12):872–9.
38. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks’ gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017;358:j3448.
39. Synnes A, Luu TM, Moddemann D, Church P, Lee D, Vincer M, et al. Determinants of developmental outcomes in a very preterm Canadian cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(3):F235–F234.

40. van Noort-van der Spek IL, Franken M-CJP, Weisglas-Kuperus N. Language functions in preterm-born children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):745–54.
41. Luu TM, Vohr BR, Allan W, Schneider KC, Ment LR. Evidence for catch-up in cognition and receptive vocabulary among adolescents born very preterm. *Pediatrics*. 2011;128(2):313–22.
42. Chiorean A, Savoy C, Beattie K, El Helou S, Silmi M, Van Lieshout RJ. Childhood and adolescent mental health of NICU graduates: an observational study. *Arch Dis Child*. 2020;105(7):684–9.
43. Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D, et al. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(2):e249-57.
44. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):509–19.
45. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012;345(dec04 3):e7961.
46. Adams-Chapman I, Heyne RJ, DeMauro SB, Duncan AF, Hintz SR, Pappas A, et al. Neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants in the neonatal research network. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20173091.
47. Courchia B, Berkovits MD, Bauer CR. Cognitive impairment among extremely low birthweight preterm infants from 1980 to present day. *J Perinatol*. 2019;39(8):1098–104.
48. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ*. 2019;365:11346.
49. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study: The EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):237–45.
50. Saarenpää H-K, Tikanmäki M, Sipola-Leppänen M, Hovi P, Wehkalampi K, Siltanen M, et al. Lung function in very low birth weight adults. *Pediatrics*. 2015;136(4):642–50.
51. Hovi P, Vohr B, Ment LR, Doyle LW, McGarvey L, Morrison KM, et al. Blood pressure in young adults born at very low birth weight: Adults born preterm international collaboration: Adults born preterm international collaboration. *Hypertension*. 2016;68(4):880–7.

52. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää A-L, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med.* 2007;356(20):2053–63.
53. Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of preterm birth with risk of ischemic heart disease in adulthood. *JAMA Pediatr.* 2019;173(8):736–43.
54. Vohr BR, Heyne R, Bann CM, Das A, Higgins RD, Hintz SR, et al. Extreme preterm infant rates of overweight and obesity at school age in the SUPPORT neuroimaging and neurodevelopmental outcomes cohort. *J Pediatr.* 2018;200:132-139.e3.
55. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2019;210:69-80.e5.
56. Williams SM, Goulding A. Patterns of growth associated with the timing of adiposity rebound. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(2):335–41.
57. Cissé AH, Lioret S, de Lauzon-Guillain B, Forhan A, Ong KK, Charles MA, et al. Association between perinatal factors, genetic susceptibility to obesity and age at adiposity rebound in children of the EDEN mother-child cohort. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(8):1802–10.
58. Cameron N, Demerath EW. Critical periods in human growth and their relationship to diseases of aging. *Am J Phys Anthropol.* 2002;Suppl 35:159–84.
59. Morrison KM, Ramsingh L, Gunn E, Streiner D, Van Lieshout R, Boyle M, et al. Cardiometabolic health in adults born premature with extremely low birth weight. *Pediatrics.* 2016;138(4):e20160515–e20160515.
60. Fenton TR, Nasser R, Creighton D, Elmrayed S, Tang S, Gillis C, et al. Critical examination of relationships between early growth and childhood overweight in extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2021;1–8.
61. de Onis M, Branca F. Childhood stunting: a global perspective. *Matern Child Nutr.* 2016;12:12–26.
62. Fewtrell MS, Michaelsen KF, Eline Beek V der, van Elburg RM. Growth in early life: Growth trajectory and assessment, influencing factors and impact of early nutrition. 2017 [citado el 26 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://research.rug.nl/en/publications/growth-in-early-life-growth-trajectory-and-assessment-influencing>
63. Nichols, J. (2020). Normal growth patterns in infants and prepubertal children. *UpToDate.* Recuperado el 16 de septiembre de 2021, de; <https://www.uptodate.com/>
64. Tanner JM. Catch-up growth in man. *Br Med Bull* 1981;37(3):233-8.

65. Metcalfe NB, Monaghan P. Compensation for a bad start: grow now, pay later? *Trends Ecol Evol.* 2001;16(5):254–60.
66. Wit J-M, Boersma B. Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15 Suppl 5:1229–41.
67. Gillman MW. The first months of life: a critical period for development of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1587–9.
68. Lejarraga H. Perinatal origin of adult diseases. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(3):e232–42.
69. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990;301(6761):1111.
70. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595–601.
71. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr.* 1989;78(s350):70–94.
72. Pozo J, Muñoz MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral* 2015; 19 (6): 389-410.
73. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes (Lond).* 2006;30 Suppl 4(S4):S11-7.
74. Carrascosa A. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino. *An Pediatr (Barc).* 2003;58:55–73.
75. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res.* 1997;42(4):421–9.
76. Sánchez-Muniz FJ, Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez Bernal B, Bastida S. La nutrición de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):250–74.
77. Robinson JS, Hartwich KM, Walker SK, Erwich J, Owens JA. Early influences on embryonic and placental growth. *Acta Paediatr.* 1997;86(S423):159–63.
78. Fant M, Munro H, Moses AC. An autocrine/paracrine role for insulin-like growth factors in the regulation of human placental growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(2):499–505.
79. Lacroix M-C, Guibourdenche J, Frenzo J-L, Pidoux G, Evain-Brion D. Placental growth hormones. *Endocrine.* 2002;19(1):73–9.

80. Möllers LS, Yousuf EI, Hamatschek C, Morrison KM, Hermanussen M, Fusch C, et al. Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome. *Pediatr Res.* 2021;1–11.
81. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000343.
82. Gluckman PD. Clinical review 68: The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1047–50.
83. Sferruzzi-Perri AN, Owens JA, Pringle KG, Roberts CT. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *J Physiol.* 2011;589(Pt 1):7–20.
84. Massa G, de Zegher F, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Serum growth hormone-binding proteins in the human fetus and infant. *Pediatr Res.* 1992;32(1):69–72.
85. Bernal J. Hormonas tiroideas y sistema nervioso central. *An Pediatr (Barc).* 2002;56:38–41.
86. Audí L y Grupo de Trabajo sobre Anomalías de la Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Anomalías de la diferenciación sexual. *An Pediatr Contin.* 2011; 9(1): 15-30.
87. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine regulation of feto-placental growth. *Horm Res.* 2009;72(5):257–65.
88. Toro-Ramos T, Paley C, Pi-Sunyer FX, Gallagher D. Body composition during fetal development and infancy through the age of 5 years. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(12):1279–89.
89. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine growth restriction: Postnatal monitoring and outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):403–23.
90. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967;71(2):159–63.
91. Lee ACC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ.* 2017;358:j3677.
92. de Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52 Suppl 1:S5-15.
93. Palència L, Puig-Barrachina V, Marí-dell’Olmo M, Gotsens M, Rodríguez-Sanz M, Bartoll X, et al. Trends in small-for-gestational age before and after the economic crisis in Spain. *Eur J Public Health.* 2018;28(2):325–7.

94. Eduardo Sepúlveda S, Fátima Crispi B, Andrés Pons G, Eduard Gratacos S. Restricción de crecimiento intrauterino. *Rev médica Clín Las Condes*. 2014;25(6):958–63.
95. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Criterios para la utilización racional de hormona de crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGFI) humano en niños. [Citado 29 de Noviembre 2021]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/gl/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios_HC_IGF1_Ninos_octubre_2021.pdf
96. Takayanagi T, Shichijo A, Egashira M, Egashira T, Mizukami T. Extrauterine growth restriction was associated with short stature and thinness in very low birthweight infants at around six years of age. *Acta Paediatr*. 2019;108(1):112–7.
97. Ferguson EC, Wright NP, Gibson AT, Carney S, Wright A, Wales JK. Adult height of preterm infants: a longitudinal cohort study. *Arch Dis Child*. 2017;102(6):503–8.
98. Euser AM, de Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. *Horm Res*. 2008;70(6):319–28.
99. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol*. 2007;31(2):48–55.
100. 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.
101. García-Muñoz Rodrigo F, Figueras Aloy J, Saavedra Santana P, García-Alix A. Crecimiento posnatal hasta el alta hospitalaria en recién nacidos extremadamente prematuros españoles. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87(6):301–10.
102. Cardoso-Demartini AA, Bagatin AC, Silva RP, Boguszewski MC. Growth of preterm-born children. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):534–40.
103. Avila-Alvarez A, Solar Boga A, Bermúdez-Hormigo C, Fuentes Carballal J. Restricción del crecimiento extrauterino en recién nacidos de menos de 1.500 gramos de peso al nacer. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;89(6):325–32.
104. Mabhandi T, Ramdin T, Ballot DE. Growth of extremely low birth weight infants at a tertiary hospital in a middle-income country. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):231.
105. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):280–9.
106. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Pediatric Nutrition Handbook*. 6a ed. Elk Grove Village, IL, Estados Unidos de América: American Academy of Pediatrics; 2008.

107. El Rafei R, Jarreau P-H, Norman M, Maier RF, Barros H, Van Reempts P, et al. Variation in very preterm extrauterine growth in a European multicountry cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(3):316–23.
108. Fenton TR, Cormack B, Goldberg D, Nasser R, Alshaikh B, Eliasziw M, et al. “Extrauterine growth restriction” and “postnatal growth failure” are misnomers for preterm infants. *J Perinatol.* 2020;40(5):704–14.
109. Izquierdo Renau M, Aldecoa-Bilbao V, Balcells Esponera C, Del Rey Hurtado de Mendoza B, Iriondo Sanz M, Iglesias-Platas I. Applying methods for postnatal growth assessment in the clinical setting: Evaluation in a longitudinal cohort of very preterm infants. *Nutrients.* 2019;11(11):2772..
110. Figueras-Aloy J, Palet-Trujols C, Matas-Barceló I, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Extrauterine growth restriction in very preterm infant: etiology, diagnosis, and 2-year follow-up. *Eur J Pediatr.* 2020;179(9):1469–79.
111. McCallie KR, Lee HC, Mayer O, Cohen RS, Hintz SR, Rhine WD. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2011;31 Suppl 1(S1):S61-7.
112. Zhao T, Feng H-M, Caicike B, Zhu Y-P. Investigation into the current situation and analysis of the factors influencing extrauterine growth retardation in preterm infants. *Front Pediatr.* 2021;9:643387.
113. 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.
114. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000-2013. *Pediatrics.* 2015;136(1):e84-92.
115. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(1):F50-5.
116. Zozaya C, Avila-Alvarez A, Couce ML, García-Muñoz Rodrigo F, Arruza L, Fernandez-Perez C, et al. Cohort study showed that growth rate increment has not been enough to prevent growth retardation of preterm infants and raised concerns about unbalanced growth. *Acta Paediatr.* 2019;108(10):1793–800.
117. Ruth VA. Extrauterine growth restriction: a review of the literature. *Neonatal Netw.* 2008;27(3):177–84.
118. Klevebro S, Lundgren P, Hammar U, Smith LE, Bottai M, Domellöf M, et al. Cohort study of growth patterns by gestational age in preterm infants developing morbidity. *BMJ Open.* 2016;6(11):e012872.
119. 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.

120. Han J, Zhang L, Li S, Zhang Y, Jiang Y, Chen X, et al. Associations of early nutrition with growth and body composition in very preterm infants: a prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2021;1–8.
121. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O’Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009;124(2):649–57.
122. Ehrenkranz RA. Early nutritional support and outcomes in ELBW infants. *Early Hum Dev.* 2010;86 Suppl 1(1):21–5.
123. Ehrenkranz RA. Extrauterine growth restriction: is it preventable? *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(1):1–3.
124. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2004;93(12):1563–8.
125. 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.
126. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. 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(1):85–91.
127. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123(5):1337–43.
128. Bloom BT, Mulligan J, Arnold C, Ellis S, Moffitt S, Rivera A, et al. Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):8–14.
129. 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.
130. Mihatsch W, Shamir R, van Goudoever JB, Fewtrell M, Lapillonne A, Lohner S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Guideline development process for the updated guidelines. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2306–8.
131. Lapillonne A, Carnielli VP, Embleton ND, Mihatsch W. Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. *BMJ Open.* 2013;3(9):e003478.
132. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O’Connell LAF, Kuschel CA. Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(1):F56–61.

133. Stevens TP, Shields E, Campbell D, Combs A, Horgan M, La Gamma EF, et al. Statewide initiative to reduce postnatal growth restriction among infants <31 weeks of gestation. *J Pediatr.* 2018;197:82-89.e2.
134. Kuzma-O'Reilly B, Duenas ML, Greecher C, Kimberlin L, Mujsce D, Miller D, et al. Evaluation, development, and implementation of potentially better practices in neonatal intensive care nutrition. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 2):e461-70.
135. Hu F, Tang Q, Wang Y, Wu J, Ruan H, Lu L, et al. Analysis of nutrition support in very low-birth-weight infants with extrauterine growth restriction. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(3):436-43.
136. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2006;148(3):300-5.
137. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics.* 2014;133(1):e120-8.
138. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD000504.
139. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD001241.
140. Brown JVE, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD000343.
141. Shah SD, Dereddy N, Jones TL, Dhanireddy R, Talati AJ. Early versus delayed human milk fortification in very low birth weight infants—A randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2016;174:126-131.e1.
142. Abiramalatha T, Thomas N, Thanigainathan S. High versus standard volume enteral feeds to promote growth in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD012413.
143. Arslanoglu S, Boquien C-Y, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Fortification of human milk for preterm infants: Update and recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on human milk fortification. *Front Pediatr.* 2019;7:76.
144. Zozaya C, Avila-Alvarez A, Arruza L, García-Muñoz Rodrigo F, Fernandez-Perez C, Castro A, et al. The effect of morbidity and sex on postnatal growth of very preterm infants: A multicenter cohort study. *Neonatology.* 2019;115(4):348-54.

145. Pfister KM, Ramel SE. Linear growth and neurodevelopmental outcomes. *Clin Perinatol*. 2014;41(2):309–21.
146. De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Li L, Das A, Bell EF, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr*. 2013;163(1):55-60.e1-3.
147. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1):198–206.
148. Yamakawa T, Itabashi K, Kusuda S, Neonatal Research Network of Japan. Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants. *Early Hum Dev*. 2016;92:7–11.
149. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;130(3):e640-9.
150. Yumani DFJ, Lafeber HN, van Weissenbruch MM. IGF-I, growth, and body composition in preterm infants up to term equivalent age. *J Endocr Soc*. 2021;5(7):bvab089.
151. Hellström A, Ley D, Hallberg B, Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Ramenghi LA, et al. IGF-1 as a drug for preterm infants: A step-wise clinical development. *Curr Pharm Des*. 2018;23(38):5964–70.
152. Hansen-Pupp I, Hellström A, Hamdani M, Tocoian A, Kreher NC, Ley D, et al. Continuous longitudinal infusion of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in extremely preterm infants: Evaluation of feasibility in a phase II study. *Growth Horm IGF Res*. 2017;36:44–51.
153. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2015;104(10):974–86..
154. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Singhal A, Abbott RA, Isaacs E, et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics*. 2001;108(3):703–11.
155. Pampanini V, Boiani A, De Marchis C, Giacomozzi C, Navas R, Agostino R, et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. *Eur J Pediatr*. 2015;174(1):33–41.
156. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff MK. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology*. 2012;102(1):19–24.
157. Hsu C-T, Chen C-H, Lin M-C, Wang T-M, Hsu Y-C. Post-discharge body weight and neurodevelopmental outcomes among very low birth weight infants in Taiwan: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192574.

158. Fenton TR, Nasser R, Creighton D, Tang S, Sauve R, Bilan D, et al. Weight, length, and head circumference at 36 weeks are not predictive of later cognitive impairment in very preterm infants. *J Perinatol.* 2021;41(3):606–14.
159. 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.
160. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. 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.
161. Cordova EG, Cherkerzian S, Bell K, Joung KE, Collins CT, Makrides M, et al. Association of poor postnatal growth with neurodevelopmental impairment in infancy and childhood: Comparing the fetus and the healthy preterm infant references. *J Pediatr.* 2020;225:37-43.e5.
162. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics.* 2011;128(4):e899-906.
163. Samallahti S, Pyhälä R, Lahti M, Lahti J, Pesonen A-K, Heinonen K, et al. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J Pediatr.* 2014;165(6):1109-1115.e3.
164. Martínez-Jiménez MD, Gómez-García FJ, Gil-Campos M, Pérez-Navero JL. Comorbidities in childhood associated with extrauterine growth restriction in preterm infants: a scoping review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(8):1255–65.
165. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med.* 1991;325(4):231–7.
166. Nakano Y, Itabashi K, Sakurai M, Aizawa M, Dobashi K, Mizuno K. Preterm infants have altered adiponectin levels at term-equivalent age even if they do not present with extrauterine growth restriction. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):147–53.
167. Cheong JLY, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics.* 2008;121(6):e1534-40.
168. Hay WW, Ziegler EE. Growth failure among preterm infants due to insufficient protein is not innocuous and must be prevented. *J Perinatol.* 2016;36(7):500–2.
169. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res.* 2011;69(6):522–9.

170. Clark RH, Olsen IE, Spitzer AR. Assessment of neonatal growth in prematurely born infants. *Clin Perinatol.* 2014;41(2):295–307.
171. Fenton TR, Senterre T, Griffin IJ. Time interval for preterm infant weight gain velocity calculation precision. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(2):F218–9.
172. Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, Hoyos A, Ehrenkranz RA, Senterre T. An attempt to standardize the calculation of growth velocity of preterm infants- evaluation of practical bedside methods. *J Pediatr.* 2018;196:77–83.
173. Griffin IJ. (2020). Growth management in preterm infants. *Uptodate*. Recuperado el 29 de noviembre de 2021, de <https://www.uptodate.com/>
174. Boguszewski MC, Cardoso-Demartini AA. Management of endocrine disease: Growth and growth hormone therapy in short children born preterm. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(3):R111–22.
175. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1963;32:793–800.
176. Babson SG, Benda GI. Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestational age. *J Pediatr.* 1976;89(5):814–20.
177. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982;59(5):624–32.
178. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* 2010;125(2):e214-24.
179. Sinclair D, Dangerfield P. *Human Growth after Birth.* 6a ed. Londres, Inglaterra: Oxford University Press; 1998.
180. Delgado Beltrán P, Melchor Marcos JC, Rodríguez-Alarcón Gómez J, Linares Uribe A, Fernández-Llebrez del Rey L, Barbazán Cortés MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Longitud, perímetro cefálico e índice ponderal *An Esp Pediatr.* 1996;44(1):55–9.
181. Delgado Beltrán P, Melchor Marcos JC, Rodríguez-Alarcón Gómez J, Linares Uribe A, Fernández-Llebrez del Rey L, Barbazán Cortés MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). I. Peso. *An Esp Pediatr.* 1996;44(1):50–4.
182. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d’Hebron (Barcelona)(1997-2002. *An Pediatr (Barc).* 2004;60(5):406–16.
183. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. Estudio transversal

- español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):552–69.
184. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Zarco IAC, Rego MAS, Ochieng R, Gianni M.L, Rao S, Lambert A et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. *Pediatrics* 2018, 141, e20172467.
 185. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 1977;60(4):519–30.
 186. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):59.
 187. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-91.
 188. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH, et al. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016;387(10021):844–5.
 189. Lebrão CW, Suano-Souza FI, Sarni ROS. Is the intrauterine INTERGROWTH-21 growth curve better than fenton's for the classification at birth and prediction of postnatal growth in preterm infants? *Matern Child Health J*. 2020;24(12):1446–53.
 190. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1 Suppl):S15-26.
 191. Pallás Alonso C, García González P, Jimenez Moya A, Loureiro González B, Martín Peinador Y, Soriano Faura J, et al. Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor de 1.500 g o menor de 32 semanas de edad gestación. *An Pediatr (Barc)* 2018;88(4):229.e1-229.e10.
 192. Van de Pol C, Allegaert K. Growth patterns and body composition in former extremely low birth weight (ELBW) neonates until adulthood: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):757–71.
 193. Horemuzova E, Amark P, Jacobson L, Söder O, Hagenäs L. Growth charts and long-term sequelae in extreme preterm infants--from full-term age to 10 years. *Acta Paediatr*. 2014;103(1):38–47.
 194. de Carlos Castresana Y, Castro Laiz C, Centeno Monterrubio C, Martín Vargas L, Cotero Lavín A, Valls i Soler A. Crecimiento posnatal hasta los dos años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(4):312–9.
 195. Niklasson A, Engstrom E, Hard A-L, Wikland KA, Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study. *Pediatr Res*. 2003;54(6):899–905.

196. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics*. 2006;118(5):e1452-65.
197. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F108-14.
198. Pierrat V, Marchand-Martin L, Guemas I, Matis J, Burguet A, Picaud JC, et al. Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EPIPAGE study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(5):F348-54.
199. 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):579-86.
200. Brandt I, Sticker EJ, Gausche R, Lentze MJ. Catch-up growth of supine length/height of very low birth weight, small for gestational age preterm infants to adulthood. *J Pediatr*. 2005;147(5):662-8.
201. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr*. 2003;142(5):463-8.
202. del Moral T, Bancalari E. Evolución de la actitud frente al recién nacido prematuro. *Bol Pediatr*. 2010;50(1):39-42. [citado el 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: http://sccalp.org/documents/0000/1648/BolPediatr2010_50_sup11_39-42.pdf.
203. Roberts G, Cheong J, Opie G, Carse E, Davis N, Duff J, et al. Growth of extremely preterm survivors from birth to 18 years of age compared with term controls. *Pediatrics*. 2013;131(2):e439-45.
204. Finken MJJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM, Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2006;118(2):640-3.
205. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatr Res*. 2006;60(6):751-8.
206. Ni Y, Beckmann J, Gandhi R, Hurst JR, Morris JK, Marlow N. Growth to early adulthood following extremely preterm birth: the EPICure study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(5):496-503.
207. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Ford GW, Davis NM. Extremely low birth weight and body size in early adulthood. *Arch Dis Child*. 2004;89(4):347-50.
208. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics*. 2003;112(1):e30-8.

209. Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, Pérez Rodríguez J, Coll E, Doménech Martínez E, et al. SEN1500: diseño y desarrollo del registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(2):181–8.
210. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857–68.
211. Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, et al. BMI curves for preterm infants. *Pediatrics*. 2015;135(3):e572–81.
212. Grupo de Seguimiento de la Sociedad Española de Neonatología. Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor de 1.500g o menor de 32 semanas de gestación. Madrid: Sociedad Española de Neonatología; 2017. Disponible en: <https://www.seneo.es/>.
213. de Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(6):458–60.
214. de Onis M. 4.1 the WHO child growth standards. *World Rev Nutr Diet*. 2015;113:278–94.
215. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(10):744–50.
216. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–45.
217. Victora JD, Silveira MF, Tonial CT, Victora CG, Barros FC, Horta BL, et al. Prevalence, mortality and risk factors associated with very low birth weight preterm infants: an analysis of 33 years. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(3):327–32.
218. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1700–11.
219. Petrou S, Eddama O, Mangham L. A structured review of the recent literature on the economic consequences of preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(3):F225–32.
220. Risnes K, Bilsteen JF, Brown P, Pulakka A, Andersen A-MN, Opdahl S, et al. Mortality among young adults born preterm and early term in 4 Nordic nations. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2032779.
221. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: An international comparison. *J Pediatr*. 2016;177:144–152.e6.

222. Kuint J, Lerner-Geva L, Chodick G, Boyko V, Shalev V, Reichman B, et al. Type of re-hospitalization and association with neonatal morbidities in infants of very low birth weight. *Neonatology*. 2019;115(4):292–300.
223. Gäddlin P-O, Finnström O, Hellgren K, Leijon I. Hospital readmissions and morbidity in a fifteen-year follow-up of very low birthweight children in Southeast Sweden. *Acta Paediatr*. 2007;96(4):499–505.
224. García P, San Feliciano L, Benito F, García R, Guzmán J, Salas S, et al. Evolución a los 2 años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos con peso inferior o igual a 1.500 g de los hospitales pertenecientes a la red neonatal SEN1500. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(5):279–87.
225. Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Prevalence of survival without major comorbidities among adults born prematurely. *JAMA*. 2019;322(16):1580–8.
226. Reddy KV, Sharma D, Vardhelli V, Bashir T, Deshbotla SK, Murki S. Comparison of Fenton 2013 growth curves and Intergrowth-21 growth standards to assess the incidence of intrauterine growth restriction and extrauterine growth restriction in preterm neonates ≤ 32 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(16):2634–41.
227. Barreto CM, Pereira MAL, Rolim ACB, Abbas SA, Langhi Junior DM, Santos AMND. Incidence of small for gestational age neonates, according to the Fenton and Intergrowth-21st curves in a level ii maternity. *Rev Paul Pediatr*. 2021;39:e2019245.
228. Pritchard NL, Hiscock RJ, Lockie E, Permezel M, McGauren MFG, Kennedy AL, et al. Identification of the optimal growth charts for use in a preterm population: An Australian state-wide retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2019;16(10):e1002923.
229. Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;31(17):1–6.
230. Kim Y-J, Shin SH, Cho H, Shin SH, Kim SH, Song IG, et al. Extrauterine growth restriction in extremely preterm infants based on the Intergrowth-21st Project Preterm Postnatal Follow-up Study growth charts and the Fenton growth charts. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):817–24.
231. Theile AR, Radmacher PG, Anschutz TW, Davis DW, Adamkin DH. Nutritional strategies and growth in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia over the past 10 years. *J Perinatol*. 2012;32(2):117–22.
232. Ferguson AN, Grabich SC, Olsen IE, Cantrell R, Clark RH, Ballew WN, et al. BMI is a better body proportionality measure than the ponderal index and weight-for-length for preterm infants. *Neonatology*. 2018;113(2):108–16.

233. Nakano Y. Adult-Onset Diseases in Low Birth Weight Infants: Association with Adipose Tissue Maldevelopment. *J Atheroscler Thromb* 2020;27(5):397-405.
234. Ortiz-Espejo M, Pérez-Navero JL, Olza J, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera CM, Gil-Campos M. Changes in plasma adipokines in prepubertal children with a history of extrauterine growth restriction. *Nutrition* 2013;29(11-12):1321-5.
235. Ortiz Espejo M, Gil Campos M, Muñoz Villanueva MC, Pérez Navero JL. Alteraciones metabólicas en prepúberes con retraso del crecimiento extrauterino. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(4):247–53.
236. Gong Y-H, Ji C-Y, Shan J-P. A longitudinal study on the catch-up growth of preterm and term infants of low, appropriate, and high birth weight. *Asia Pac J Public Health*. 2015;27(2):NP1421-31.
237. Darendeliler F, Coban A, Baş F, Bundak R, Dişçi R, Sükür M, et al. Catch-up growth in appropriate- or small-for-gestational age preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2008;50(3):207–13.
238. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371(9609):340–57.
239. Trebar B, Traunecker R, Selbmann H-K, Ranke MB. Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW): results of a study of 1,320 children in Germany. *Pediatr Res*. 2007;62(2):209–14.
240. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013;10 Suppl 1:S2.
241. Roberts G, Cheong J, Opie G, Carse E, Davis N, Duff J, et al. Growth of extremely preterm survivors from birth to 18 years of age compared with term controls. *Pediatrics* 2013;131(2):e439-445.
242. Arai S, Sato Y, Muramatsu H, Yamamoto H, Aoki F, Okai Y, et al. Risk factors for absence of catch-up growth in small for gestational age very low-birthweight infants. *Pediatr Int* 2019;61(9):889-94.
243. van der Steen M, Hokken-Koelega ACS. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45(2):283-94.
244. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2019;10(1):104-11.
245. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Kwan CW, Chan FYS. Early spontaneous catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15 Suppl 5:1243–55.
246. Carrascosa A, Vicens-Calvet E, Yeste D, Espadero RM, Ulied A, SGA Spanish Collaborative Group. Children born small for gestational age (SGA) who fail to

achieve catch up growth by 2-8 years of age are short from infancy to adulthood. Data from a cross-sectional study of 486 Spanish children. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;4(1):15-27.

247. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born SGA with and without catch up growth. *Horm Res Paediatr*. 2003;59(1):129–129.
248. Kim S, Choi Y, Lee S, Ahn MB, Kim SH, Cho WK, et al. Growth patterns over 2 years after birth according to birth weight and length percentiles in children born preterm. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25(3):163-8.
249. Durá-Travé T, San Martín-García I, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Crecimiento recuperador y factores asociados en niños de muy bajo peso al nacer. *An Pediatr (Barc)* 2020;93(5):282-8.
250. Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ. Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1980;55(7):502-5.
251. Sato R, Maekawa M, Genma R, Shirai K, Ohki S, Morita H, et al. Final height and cardiometabolic outcomes in young adults with very low birth weight (<1500 g). *PLoS One* 2014;9(11):e112286.
252. Wit JM, Finken MJJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics* 2006;117(4):e793-795.
253. Chiriboga CA, Kuban KCK, Durkin M, Hinton V, Kuhn L, Sanocka U, et al. Factors associated with microcephaly at school age in a very-low-birthweight population. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(12):796-801.
254. Peila C, Spada E, Giuliani F, Maiocco G, Raia M, Cresi F, et al. Extrauterine Growth Restriction: Definitions and Predictability of Outcomes in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants or Preterm Neonates. *Nutrients* 2020;12(5):1224.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1. Consentimiento informado.

La Sociedad Española de Neonatología está interesada en crear un registro de los nacidos de bajo peso (menos de 1.500 g), con el fin de conocer mejor su evolución y estado de salud durante los dos primeros años de vida. Para ello, solicitamos la colaboración de los padres mediante la cumplimentación con carácter VOLUNTARIO de este cuestionario. La información que se extraiga del mismo se presentará siempre con carácter agrupado, nunca individual.

Los datos recogidos serán tratados con absoluta confidencialidad, según establece la *LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL 15 / 1999, DE 13 DE DICIEMBRE, modificada por la LEY 41 / 2002, BÁSICA REGULADORA DE LA AUTONOMÍA DEL PACIENTE Y DE DERECHOS Y OBLIGACIONES EN MATERIA DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA, DE 14 DE NOVIEMBRE.*

CÓDIGO (PP/HH/AA/Nº): ___ / ___ / ___ / ___

Fecha nacimiento (DD/MM/AAAA): ___ / ___ / ____

(A rellenar por el personal sanitario antes de entregarlo a los padres)

Firma de los padres o tutores del recién nacido

Anote la dirección y teléfono de una persona próxima:

Persona _____ de _____ contacto:
.....

Calle o plaza: nº: piso:
.....

Localidad..... Código postal Teléfono:
___ / _____

(Sigue detrás)

Muchas gracias por su colaboración

CÓDIGO (PP/HH/AA/Nº): __ / __ / __ / __

Fecha nacimiento (DD/MM/AAAA): __ / __ / ____

Nombre y apellidos: _____ **Historia:** _____

-----Recortar por esta línea antes de enviar (Solo para registro del hospital)-----

-

8.2 Anexo 2. Autorización Comité de Ética.

Gobierno del Principado de Asturias	Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias
CONSEJERÍA DE SALUD	Hospital Universitario Central de Asturias
Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento	Nº 1, SS 18 Avda. de Roma, s/n 33011 Oviedo

Oviedo a miércoles, 1 de julio de 2020

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias ha evaluado el Proyecto (Tesis doctoral) nº 2020.314, titulada: "Evolución a corto y largo plazo (dos años) del recién nacido de bajo peso para la edad gestacional.", Investigadora Principal, Dña. Lara Gloria González García, Hospital Álvarez Buylla.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y, en consecuencia, emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este Proyecto.

Secretario/a del Comité de Ética de la Investigación

del Principado de Asturias



8.3 Anexo 3. Publicaciones.



Extrauterine Growth Restriction in Very Low Birth Weight Infants: Concordance Between Fenton 2013 and INTERGROWTH-21st Growth Charts

Lara González-García, Enrique García-López, Belén Fernández-Colomer, Laura Mantecón-Fernández, Sonia Lareu-Vidal, Marta Suárez-Rodríguez, Rosa Patricia Arias-Llorente and Gonzalo Solís-Sánchez*

OPEN ACCESS

Edited by:

Jonathan L. Slaughter,
The Research Institute at Nationwide
Children's Hospital, United States

Reviewed by:

Jonathan Michael Davis,
Tufts University, United States
Sam Ebenezer Athikarisamy,
University of Western
Australia, Australia

*Correspondence:

Gonzalo Solís-Sánchez
solisgonzalo@uniovi.es

Specialty section:

This article was submitted to
Neonatology,
a section of the journal
Frontiers in Pediatrics

Received: 04 April 2021

Accepted: 20 May 2021

Published: 21 June 2021

Citation:

González-García L, García-López E, Fernández-Colomer B, Mantecón-Fernández L, Lareu-Vidal S, Suárez-Rodríguez M, Arias-Llorente RP and Solís-Sánchez G (2021) Extrauterine Growth Restriction in Very Low Birth Weight Infants: Concordance Between Fenton 2013 and INTERGROWTH-21st Growth Charts. *Front. Pediatr.* 9:690788. doi: 10.3389/fped.2021.690788

Central University Hospital of Asturias, Oviedo, Spain

Postnatal growth restriction has high prevalence in very low birth weight (VLBW) preterm neonates, and this could affect their long-term prognosis. Nowadays, there is no consensus on how to monitor growth in these neonates.

Objective: This study aimed to compare prevalence of intra- and extrauterine growth restriction (IUGR and EUGR) in a sample of VLBW infants according to the Fenton 2013 charts and INTERGROWTH-21st (IW-21) standards and to analyze concordance between both in the different EUGR definitions criteria (cross-sectional, dynamic, and true).

Patients and Methods: An observational retrospective study of 635 VLBW preterm was performed. The study was carried out in Central University Hospital of Asturias. Body measurements (weight, length, and head circumference) were collected at birth and at hospital discharge and expressed in z-scores for the two references (Fenton 2010 and IW-21). Kappa concordance was calculated.

Results: Kappa concordance between Fenton and IW-21 was 0.887 for IUGR and 0.580 for static EUGR. Prevalence was higher according to Fenton in IUGR (36.5 vs. 35.1%), in static EUGR (73.8 vs. 59.3%), and in dynamic EUGR (44.3 vs. 29.3%). Despite observing low prevalence of EUGR when IW-21 was used to define EUGR, a statistical association between neonatal morbidity and diagnosis of EUGR was observed.

Conclusion: The Fenton and IW-21 concordance for IUGR is good. IW-21 is more restrictive than Fenton in EUGR. Patients diagnosed by IW-21 as EUGR are more likely to have neonatal morbidity, especially if we use EUGR dynamic definition. In our study, we cannot conclude that one graph is better than the other.

Keywords: newborn, extrauterine growth restriction, intrauterine growth restriction, very low birth weight, nutrition

INTRODUCTION

Preterm infants are at risk of extrauterine growth restriction (EUGR) as a consequence of their own intrauterine growth restriction (IUGR), immaturity, and related morbidities, usually associated with food intolerance, inadequate nutrition, and elevated metabolic needs during their hospital admission (1, 2). These changes in growth could have short- and long-term consequences such as growth failure, cardiovascular risk, and developmental disabilities (3–6).

Today, there is no international consensus regarding how to monitor growth of premature infants, especially in those who are very low birth weight (VLBW) infants (7, 8), which in turn are the group of premature babies with the highest risk of growth disturbance. Doubts arise in two directions: what graphs or standards to use as normality reference and what criteria to use to classify IUGR and EUGR.

Since 1977, the American Academy of Pediatrics (AAP) has recommended the use of fetal growth charts during pregnancy to monitor postnatal growth. However, it is not usual for a premature infant to present the same postnatal growth pattern once born. With these references, a high percentage of VLBW infants will be classified as EUGR at discharge (9, 10). VLBW infants usually often fail to gain weight as expected based on intrauterine growth charts (7, 11).

By now, Fenton growth charts have been the most used references to monitor postnatal growth. They were made with somatometric data obtained at birth from fetus according to gestational age (GA) and sex from almost 4 million births from different countries, and they were updated back in 2013. The Fenton charts continue with the World Health Organization (WHO) growth charts at 50 weeks postmenstrual age (PMA). These charts have variability in the measurement methods and do not take into account the physiological loss of weight that occurs after delivery (12).

In recent years, a paradigm shift has emerged. It is preferred to use growth standards of healthy preterm infants than graphics based on cross-sectional somatometric data from fetus at birth (8). Based on these recommendations, the INTERGROWTH-21st Project (IW-21) was made prospectively with postnatal growth standards. IW-21 charts include patients from eight countries and overlap WHO growth charts at 64 PMA and are universally applicable (8, 13). In IW-21 growth standards, whose data were prospectively collected between 2009 and 2014, low-risk healthy women who conceived spontaneously with a reliable estimate GA from first trimester without IUGR were eligible

to participate. Standardized anthropometric measurements were made in preterm births from this cohort (13).

Although IW-21 charts seem to be better than Fenton, their use is not widespread in daily practice. Besides, the growth chart we use (Fenton vs. IW-21) will influence the prevalence of IUGR and EUGR because this varies widely according to the standards used to monitor postnatal growth (14, 15).

On the other hand, there is no consensus in how to define EUGR. It can be defined in two ways: transversal (cross-sectional) or longitudinal (dynamical). The cross-sectional definition uses a specific time (typically at time of discharge or at 36 weeks PMA) and includes those patients having a weight below the 10th percentile. The longitudinal (dynamical) definition includes those patients with a weight loss of more than 1 or 2 standard deviation (SD) from birth to discharge or at 36 weeks PMA. Some studies point out a better prognostic utility when dynamic definition is used (14). Recently, a new concept of “true EUGR” has started to be discussed: non-IUGR patients at birth are EUGR at 36 weeks or discharge. This new “true EUGR” avoids EUGR patients with IUGR at birth who probably does not have a growth problem of postnatal origin, maybe as a result of a continuation of impaired growth that began at fetal time (16).

Given the high incidence of EUGR during neonatal intensive care unit (NICU) stay in VLBW infants and its possible effect in long-term growth (17) and neurological development (5, 6), it is very important to define which growth chart must be used and how to better define EUGR to monitor the postnatal growth. For this reason, the objective of our study was to compare IUGR and EUGR (static, dynamic, and true) prevalence according to the Fenton and IW-21 standards, looking for concordance between both and analyzing neonatal factors associated with these classifications.

MATERIALS AND METHODS

A clinical retrospective study was designed. A total of 792 VLBW preterm neonates who weighed <1,500 g at birth were eligible to participate in the study during a period of 16 years, from January 2002 to December 2017. The study was carried out in the Neonatology Unit of the Central University Hospital of Asturias (Oviedo, Spain), a third-level hospital that is reference for a population of 1 million inhabitants and with about 5,000 deliveries a year. From the initial population, 635 patients were finally studied (**Figure 1** shows the flowchart of the included patients).

All patients were included at birth in a perinatal morbidity database (SEN1500) after an informed consent was given their parents or legal guardian (18). Exclusion criteria were as follows: GA <24 weeks, death before hospital discharge, major congenital malformations, chromosomopathies, and congenital embryopathies with growth impairment (such as congenital infection by cytomegalovirus).

The study has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and was approved by the Research Ethics Committee of Principado de Asturias (CEIm PA, SPAIN).

Abbreviations: AAP, American Academy of Pediatrics; BMI, body mass index; BPD, bronchopulmonary dysplasia; CRIB, Clinical Risk Index for Babies; EUGR, extrauterine growth restriction; GA, gestational age; HC, head circumference; IUGR, intrauterine growth restriction; IVH, intraventricular hemorrhage; IW-21, INTERGROWTH-21st; L, length; MV, mechanical ventilation; NEC, necrotizing enterocolitis; non-IUGR, non-intrauterine growth restriction; PDA, patent ductus arteriosus; PMA, postmenstrual age; PVL, periventricular leukomalacia; RDS, respiratory distress syndrome; ROP, retinopathy of prematurity; SD, standard deviation; VLBW, very low birth weight; W, weight; WHO, World Health Organization.

The recommendations of the Spanish Society of Neonatology were followed at all times regarding the early introduction of trophic and parenteral nutrition. It should be noted that the study took place in a period of 16 years, so nutrition recommendations have been changing, adapting to current international recommendations. Parenteral nutrition and trophic enteral nutrition were introduced in the first 24 h of life, fortifying breastfeeding when an enteral feeding volume reached 100 ml/kg/day.

Weight (W), length (L), and head circumference (HC) were expressed in mean and SDs (z-scores) using the Fenton 2013 and IW-21 references at birth, at 28 days, and at hospital discharge. In one male patient, the z-score for Fenton at discharge could not be calculated because he was discharged at 60 weeks GA (z-score unavailable). Neonates were classified as IUGR if their birth weight was below the 10th percentile. Body mass index (BMI) was calculated using the weight and length data using the following formula: $(\text{g}/\text{cm}^2) \times 10$. Subsequently, the z-score BMI was calculated using the Olsen references (19). Values were expressed as mean and SD.

EUGR was defined in a transverse-static way (weight at discharge below the 10th percentile using the Fenton and IW-21 references) and longitudinally dynamically (decrease >1 SD between birth and hospital discharge using Fenton and IW-21). “True EUGR” was defined as the EUGR (static or dynamic criteria) in non-IUGR patients.

Statistical Analysis

Data were analyzed using IBM SPSS statistical software, version 22.0 (IBM®). Quantitative variables were expressed as mean with SD, and qualitative variables as absolute number and percentage. Chi-square test was used for the comparison of qualitative variables, while for the quantitative variables, parametric tests (Student's *t*-test) were used when the sample followed a normal distribution. Kappa coefficient was used to see the concordance between the IW-21 and Fenton references.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to compare the discriminatory power of the decrease in z-score in the first 28 days of life in EUGR prediction. Area under the curve (AUC) was calculated for each decrease in z-score to diagnose the outcome variable (EUGR in its different definitions) in both graphs.

Multivariate logistic regression (enter method) analysis for dynamic and static “true EUGR” in weight was conducted in each growth chart to determine factors influencing “true EUGR.” The significance level adopted was 5%.

RESULTS

Mean GA was 30.2 ± 2.5 weeks. Mean W, L, and HC at birth were $1,173 \pm 239$ g, 38.1 ± 3 cm, and 26.4 ± 2.1 cm, respectively. Two hundred eight cases (32.8%) came from multiple births and 107 (16.9%) from *in vitro* fecundation gestation. A proportion of 57.8% (367) of the mothers completed a full dose of prenatal corticosteroids, and 72.9% (463) delivered by cesarean section. Morbidities during the neonatal period can be seen in **Table 1**.

TABLE 1 | Characteristics of the study population.

		Value
Gestational age	At birth (weeks)	30.2 ± 2.5
	<30 weeks at birth	284 (44.7)
	PMA at discharge (weeks)	38.7 ± 2.7
Somatometry at birth	Weight (g)	$1,173 \pm 239$
	Length (cm)	38.1 ± 3
	Head circumference (cm)	26.4 ± 2.1
	BMI (g/cm^2)	7.97 ± 0.91
Somatometry at discharge	Weight (g)	$2,416.2 \pm 307.5$
	Length (cm)	45.6 ± 2.1
	Head circumference (cm)	33.2 ± 1.5
	BMI (g/cm^2)	11.56 ± 1.09
Perinatal data	Male gender	306 (48.2)
	Prenatal corticosteroids (complete)	367 (57.8)
	Multiple gestation	208 (32.8)
	Cesarean section	463 (72.9)
	Apgar score 5 min <5	20 (3.1)
	Crib 1 score median (RIQ)	1 (1, 2)
	Intubation resuscitation	224 (35.4)
	Neonatal pathology	RDS
MV	345 (54.3)	
Pneumothorax	20 (3.1)	
Early-onset sepsis	24 (3.8)	
Late-onset sepsis	201 (31.7)	
Anemia (transfusion)	176 (33.6)	
NEC	21 (3.3)	
PDA	144 (22.7)	
Hypotension (inotropic support)	45 (7.1)	
Acute kidney injury	14 (2.2)	
Parenteral nutrition at 28 days of life	54 (8.5)	
ROP ≥ 2 stage	62 (9.8)	
BPD	125 (19.7)	
PVL	58 (9.1)	
HIV grade 3–4	27 (4.3)	

Values are expressed as number (%) or mean \pm standard deviation.

BMI, body mass index; CRIB, Critical Risk Index for Babies; RDS, respiratory distress syndrome; MV, mechanical ventilation; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PMA, postmenstrual age; PVL, periventricular leukomalacia; HIV, intraventricular hemorrhage.

The proportion of children identified as IUGR using the 10th percentile of the IW-21 references for W, L, and HC was 35.1, 29.8, and 34.8%, respectively, and was 36.5, 26.8, and 34.8%, respectively, using Fenton. Kappa concordance between both was 0.887 for W, 0.856 for L, and 0.806 for HC (**Table 2**).

Patients identified by Fenton and IW-21 (both) as IUGR compared with the rest of the patients (non-IUGR in both) had a significantly higher GA and presented fewer complications associated with prematurity [lower risk of respiratory distress syndrome (RDS), intubation in resuscitation at birth, bronchopulmonary dysplasia (BPD), need for parenteral nutrition at 28 days, intraventricular hemorrhage (IVH), and sepsis] (**Table 3**). Comparing the patients who were only

TABLE 2 | IUGR comparison using Fenton and IW-21 (weight, length, and head circumference).

		INTERGROWTH-21 st			Kappa	
		IUGR	Non-IUGR	Total		
Fenton 2013	Weight	IUGR	211 (33.2)	21 (3.3)	232 (36.5)	0.887
		Non-IUGR	12 (1.9)	391 (61.3)	403 (63.5)	
		Total	223 (35.1)	412 (64.9)	635	
	Length	IUGR	161 (25.4)	9 (1.4)	170 (26.8)	0.856
		Non-IUGR	28 (4.4)	436 (68.8)	464 (73.2)	
		Total	189 (29.8)	445 (70.2)	634	
	HC	IUGR	193 (30.4)	28 (4.4)	221 (34.8)	0.806
		Non-IUGR	28 (4.4)	386 (60.8)	414 (65.2)	
		Total	221 (34.8)	414 (65.2)	635	

Values are expressed as number (%).

IUGR, intrauterine growth restriction; HC, head circumference.

identified by Fenton with those who were only identified by IW-21, there were no significant differences except a predominance of male and a significantly lower W at birth in IW-21.

If we focus on IUGR, IUGR patients met the static EUGR criteria in 97% of cases using the Fenton graphs and in 87.9% using IW-21. However, IUGR was a protective factor for the development of dynamic EUGR, occurring only in 29% using Fenton and in 10.8% using IW-21.

Static Extrauterine Growth Restriction (<10th Percentile at Hospital Discharge)

With a cross-sectional cutoff point, the proportion of infants identified as EUGR according to Fenton and IW-21 with respect to W, L, and HC was 73.7 and 53.9%, 63.5 and 57.6%, and 23.5 and 25.9%, respectively. Furthermore, 20% (127 children) identified by Fenton as EUGR had no IW-21 EUGR. Kappa concordance between both classifications was 0.58 in W, 0.803 in L, and 0.852 in HC.

A third of all static EUGR patients (30.9% in IW-21 vs. 35.5% in Fenton) had previous history of IUGR.

Analyzing the subgroup of patients with birth weight <1,000 g ($N = 161$), we observed that only 23.6% (38) achieved a discharge weight above the 10th percentile using IW 21 vs. 13% (20) using Fenton, maintaining good concordance between both classifications (Kappa = 0.613) (Table 4).

Dynamic Extrauterine Growth Restriction (Decrease > -1 SD at Hospital Discharge)

Dynamic EUGR (decrease in more than 1 SD between birth and hospital discharge) according to Fenton and IW-21 for W, L, and HC was 44.3 and 29.3%, 58.3 and 43.8%, and 13.7 and 12.6%, respectively. We observed that 15.3% of children diagnosed as dynamic EUGR in the Fenton charts for W did not have dynamic EUGR according to IW-21. Kappa concordance in dynamic EUGR diagnosis was 0.672 for W, 0.619 for L, and 0.704 for HC.

TABLE 3 | Comparison of neonatal morbidity in IUGR and non-IUGR patients for both charts.

	IUGR for both charts (n = 211)	Non-IUGR in both charts (n = 424)	p
Male sex	103 (48.8)	203 (47.9)	NS
Gestational age (weeks)	32.3 ± 2.2	29.1 ± 2	<0.0001
Birth weight (g)	1,139 ± 266	1,189 ± 223	0.02
Weight 28 days (g)	1,569 ± 434	1,444 ± 363	<0.0001
Weight at discharge (g)	2,312 ± 168	2,468 ± 345	<0.0001
Length of stay (days)	52.7 ± 23.5	63.63 ± 27.2	<0.0001
Apgar score 5 min < 5	6 (2.8)	14 (3.3)	NS
Intubation resuscitation	50 (23.7)	175 (41.4)	<0.0001
RDS	49 (7.7)	258 (40.6)	<0.0001
MV	63 (29.9)	283 (66.7)	<0.0001
Pneumothorax	2 (0.9)	18 (4.2)	0.025
Early-onset sepsis	2 (0.9)	22 (5.2)	0.008
Late-onset sepsis	51 (24.2)	150 (35.4)	0.004
Anemia (transfusion)	46 (26.1)	130 (37.4)	0.01
NEC	5 (2.4)	16 (3.8)	NS
PDA	16 (7.6)	128 (30.2)	<0.0001
Hypotension (inotropic use)	10 (4.7)	37 (8.7)	NS
AKI	5 (2.8)	9 (2.6)	NS
Parenteral nutrition at 28 days	12 (5.7)	42 (10)	0.001
ROP ≥ stage 2	16 (9.5)	46 (11.5)	NS
BPD	21 (10.1)	104 (24.5)	<0.0001
PVL	17 (8.1)	41 (9.7)	NS
HIV grade 3–4	2 (0.9)	25 (5.9)	0.004

Values are expressed as number (%) or mean ± standard deviation.

IUGR, intrauterine growth restriction; RDS, respiratory distress syndrome; MV, mechanical ventilation; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus; AKI, acute kidney injury; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PVL, periventricular leukomalacia; HIV, intraventricular hemorrhage.

TABLE 4 | Static EUGR in weight (<10th percentile at hospital discharge) in <1,000g.

Fenton 2013	INTERGROWTH-21 st			Kappa
	EUGR	Non-EUGR	Total	
EUGR	122 (75.8)	18 (11.2)	140 (97)	0.613
Non-EUGR	1 (0.6)	20 (12.4)	21 (13)	
Total	123 (76.4)	38 (23.6)	161	

Value is expressed as number (%).

EUGR, extrauterine growth restriction.

Table 5 shows the prevalence of IUGR, EUGR (static and dynamic), and "true EUGR" (static and dynamic), expressing Kappa concordance.

True Extrauterine Growth Restriction

True static EUGR (EUGR prevalence in non-IUGR VLBW) was 35.7% using IW-21 standards and 60.4% using the Fenton curves.

Patients who experienced static true EUGR according to IW-21, in comparison with non-true EUGR, were more frequently male; had lower GA and lower birth weight;

TABLE 5 | Prevalence of IUGR, EUGR (static and dynamic), and “true EUGR” according to Fenton 2013 and INTERGROWTH-21st and Kappa concordance between both classifications.

	IUGR		EUGR		
	Static	Dynamic	True* static	True* dynamic	
Weight					
Fenton	36.5	73.8	44.3	59.2	52.8
IW-21	35.1	53.9	29.3	34.9	41
Kappa	0.887	0.58	0.672	0.539	0.746
Length					
Fenton	26.8	63.6	58.6	47.9	66.2
IW-21	29.8	57.6	43.8	42.8	45.6
Kappa	0.856	0.803	0.619	0.804	0.571
Head circumference					
Fenton	34.8	23.5	13.7	14.4	19.2
IW-21	34.8	25.9	12.6	15.9	15.4
Kappa	0.806	0.852	0.704	0.86	0.723

IUGR, Intrauterine growth restriction; EUGR, Extrauterine growth restriction; IW-21, INTERGROWTH-21st; Fenton, Fenton 2013.

*True EUGR excludes IUGR (denominator IW-21 and Fenton are $n = 412$ and $n = 402$, respectively).

had longer hospitalization stays; and frequently suffered from more retinopathy of prematurity (ROP) \geq stage 2, necrotizing enterocolitis (NEC), mechanical ventilation, BPD, late-onset sepsis, hypotension, anemia requiring transfusion, acute kidney injury (AKI), patent ductus arteriosus (PDA), and RDS; and had more parenteral use at 28 days of life; and their BMI was significantly lower. Patients who experienced static true EUGR using Fenton had experienced similar comorbidities, although no association was seen with hypotension, AKI, and parenteral nutrition use at 28 days of life (Table 6).

In dynamic true EUGR (decrease of more than 1 SD at discharge in non-IUGR patients), prevalence was 39.6% in IW-21 and 52.7% in Fenton. Patients with dynamic true EUGR using IW-21 have a higher risk of having comorbidities than when we used true static EUGR. In dynamic true EUGR, relative risks of presenting each complication are higher, and the relationship between the development of periventricular leukomalacia (PVL) and dynamic true EUGR is added.

Dynamic true EUGR according to IW-21 showed a history of significantly higher incidence of sex male, intubation during resuscitation at birth, RDS, mechanical ventilation, late sepsis, anemia requiring transfusion, NEC, PDA, hypotension, parenteral nutrition at 28 days, ROP \geq stage 2, BPD, PVL, and grade 3–4 IVH. In dynamic true EUGR according to Fenton, there was no association with male sex, hypotension, leukomalacia, and grade 3–4 IVH, but there was association with the rest of the morbidity levels.

Logistic regression analysis with the risk factors for the development of true EUGR (static and dynamic) is presented in Table 7. Independent variables related to the development of

static “true EUGR” using IW-21 were GA, birth weight, male sex, RDS, anemia, ROP \geq stage 2, and NEC. Independent variables related with static “true EUGR” according to Fenton were GA, birth weight, male sex, RDS, and anemia. Independent variables related to the development of dynamic “true EUGR” using IW-21 were lower GA, male sex, RDS, and anemia. In dynamic “true EUGR” according to Fenton, independent variables related were male sex, RDS, and ROP \geq stage 2.

Influence of the First 28 Days of life

Greater decrease in W z-score (IW-21 and Fenton) in the first 28 days of life was directly related with greater risk of static and dynamic EUGR at hospital discharge, more important with dynamic criteria and with IW-21 standards (Figure 2). In IW-21, ROC-AUC in dynamic EUGR was 0.849 (95% CI 0.816–0.882), and ROC-AUC in static EUGR was 0.610 (95% CI 0.566–0.654). In Fenton, ROC-AUC in dynamic EUGR was 0.805% (95% CI 0.764–0.835), and ROC-AUC in static EUGR was 0.566 (95% CI 0.514–0.617).

Changes Over Time

Dividing the period into octets (2002–2009 vs. 2010–2017), we observed that there were no significant differences in the prevalence of newborns <28 weeks (21.5 vs. 17%); neither in IUGR (Fenton 34.2 vs. 39%, IW-21 32.7 vs. 37.7%) nor in static EUGR (Fenton 75.2 vs. 72.4%, IW-21 56.7 vs. 51.1%).

However, we found a significantly lower prevalence of dynamic EUGR (Fenton 51.5 vs. 36.5%, IW-21 37.1 vs. 21%) ($p < 0.0001$).

DISCUSSION

In this retrospective study, we analyzed the prevalence of IUGR at birth and EUGR at discharge in VLBW infants using two different growth charts (IW-21 and Fenton 2013) and in EUGR using three different criteria. The use of these different classifications is important because of the medium- and long-term consequences that they can define. In our series, with the use of both graphs and a cutoff point in the 10th percentile, IUGR frequency was 33.2, 25.4, and 30.4% for W, L, and HC, respectively.

When we analyzed IUGR data independently with each growth chart, we observed that IW-21 and Fenton classify them similarly (IW-21: 35.1, 28.8, and 34.8% vs. Fenton: 36.5, 26.8, and 34.8%, for W, L, and HC, respectively) with a high level of agreement (Kappa > 0.8). When we compared the morbidity between IUGR for both vs. non-IUGR for both charts, we observed that IUGRs for both had less frequency of morbidities, probably related to having a higher GA (32.3 ± 2.2 vs. 29.2 ± 2.2 weeks, $p < 0.000$). No significant differences were observed in morbidities of patients in whom both graphs differ when defining IUGR. IUGR frequency in our series is higher than that of other studies (10–20%) (15, 20, 21), probably due in large part to the use of birth weight instead of GA as a selection criterion. This frequency is similar to the total of the SEN1500 network (33.3%) (22).

TABLE 6 | Static and dynamic “true” EUGR compared with “true” non-EUGR and their comorbidities for INTERGROWTH-21st and Fenton 2013.

	Static true EUGR		Dynamic true EUGR	
	IW-21 N = 147 (35.7)	Fenton N = 243 (60.4)	IW-21 N = 163 (39.6)	Fenton N = 212 (52.7)
Male sex	86 (58.5)	129 (53.1)	97 (59.5)	114 (53.8)
Gestational age (weeks)	28.76 ± 2.20	29.08 ± 2.1	28.21 ± 1.99	28.38 ± 1.96
Birth weight (g)	1,104 ± 236	1,144 ± 232	1,118.6 ± 230.3	1,121.46 ± 225.19
z-score BMI at birth	-0.56 ± 0.84	-0.42 ± 1.02	-0.08 ± 0.9	-0.15 ± 0.94
z-score BMI at discharge	-1.18 ± 0.87	-1.06 ± 0.69	-1.1 ± 0.76	-1.03 ± 0.75
Length of stay (days)	78.7 ± 34.3	69.3 ± 28.9	79.37 ± 31.59	74.46 ± 28.03
Intubation resuscitation	80 (54.4)	117 (48.1)	103 (63.2)	123 (58)
RDS	106 (72.1)	171 (70.4)	132 (81)	163 (76.9)
MV	117 (79.6)	178 (73.3)	144 (88.3)	177 (83.5)
Early-onset sepsis	7 (4.8)	14 (5.8)	10 (6.1)	11 (5.2)
Late-onset sepsis	71 (48.3)	102 (42)	74 (45.5)	91 (42.9)
Anemia (transfusion)	72 (59.5)	92 (45.8)	79 (59.8)	95 (54.3)
NEC	10 (6.8)	14 (5.8)	13 (8)	13 (6.1)
PDA	59 (40.1)	84 (34.6)	75 (46)	82 (38.7)
Hypotension (inotropic support)	19 (12.9)	24 (9.9)	23 (14.1)	22 (10.4)
Acute kidney injury	8 (6.7)	6 (3)	6 (4.5)	5 (2.9)
Parenteral nutrition at 28 days	24 (16.4)	30 (12.4)	33 (20.4)	36 (17.1)
ROP ≥ stage 2	30 (20.8)	34 (14.6)	32 (19.8)	39 (18.7)
BPD	53 (36.1)	75 (30.9)	66 (40.5)	78 (36.8)
PVL	16 (10.9)	23 (9.5)	22 (13.5)	25 (11.8)
HIV grade 3–4	12 (8.2)	14 (5.8)	16 (9.8)	17 (8)

Values are expressed as number (%) or mean ± standard deviation.

IW-21, INTERGROWTH-21st; Fenton, Fenton 2013. BMI, body mass index; EUGR, extrauterine growth restriction; RDS, respiratory distress syndrome; MV, mechanical ventilation; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PVL, periventricular leukomalacia; HIV, intraventricular hemorrhage.

*True EUGR excludes IUGR (denominator IW-21 and Fenton are n = 412 and n = 402 respectively).

Lebrao et al. (23) in a retrospective study with 26–33 weeks preterms (n = 173) showed that IW-21 and Fenton were similar for classifying IUGR by weight (35.2 vs. 39.2%). In Barreto's series, which included 2,489 newborns between 34 and 41 weeks, fewer patients were only identified as IUGR using IW-21 (13 vs. 8.7%) (21). However, Tuzun et al. (17), using newborns under 32 weeks GA, identified more IUGR (15 vs. 12%) with IW-21.

Today, there is great controversy about which classification to use to define EUGR in VLBW newborns and which one best defines their long-term prognosis. Classically, static definition has been used to define EUGR, which includes all patients below the 10th percentile at hospital discharge after neonatal admission. Recently, there has been talk of dynamic EUGR, including patients who, from birth to discharge, experienced a decrease in weight >1 SD. In addition, in order to isolate the confounding effect of IUGR, whose postnatal growth may be influenced by prenatal factors, the concept of true EUGR was introduced, defining patients EUGR without history of IUGR.

When we analyzed the frequency of static EUGR (less than the 10th percentile at discharge), using the IW-21 and Fenton charts, we observed a high disparity in weight but a good match in length and HC (IW-21: 53.9, 57.6, and 25.9% vs. Fenton: 73.8, 63.6, and 23.5% W, L, and

HC, respectively). These data are influenced by IUGR frequency, so that in our case, only 3 and 12% of them (Fenton and IW-21, respectively) reached a W 10th percentile at discharge.

Dynamic analysis of postnatal growth reflects better how this has been, isolating the positive effect of IUGRs and the negative effect of non-IUGRs. Thus, 69.3 and 89.2% of the IUGR, according to Fenton and IW-21, respectively, reached a weight >1 SD at discharge. Overall, 29.0, 41.4, and 9.8% of IUGRs had dynamic EUGRs for W, L, and HC, respectively, for both charts. The disparity between both charts was lower than with the static method (IW-21: 29.3, 43.8, and 12.6% vs. Fenton: 44.3, 58.5, and 13.7% for W, L, and HC, respectively), with IW-21 being more restrictive for all three measures. The percentage of misclassified cases was lower with IW-21 than with Fenton for all three: 0.3, 2.4, and 2.8% vs. 15.3, 17.1, and 3.9%, IW-21 vs. Fenton for W, L, and HC, respectively.

Ávila-Álvarez (24) used the Fenton curves in a cohort of 130 VLBW and obtained an 59.2% EUGR prevalence. Figueras-Aloy (16) obtained 50% EUGR prevalence (W below the 10th percentile in weeks 34–36) using IW-21 references in a cohort of 479 children under 32 weeks born between 2003 and 2014. In our series, with the use of these criteria, it would be 73.8% (Fenton)

TABLE 7 | Logistic regression analysis of risk factor for static and dynamic true EUGR with Fenton and IW-21.

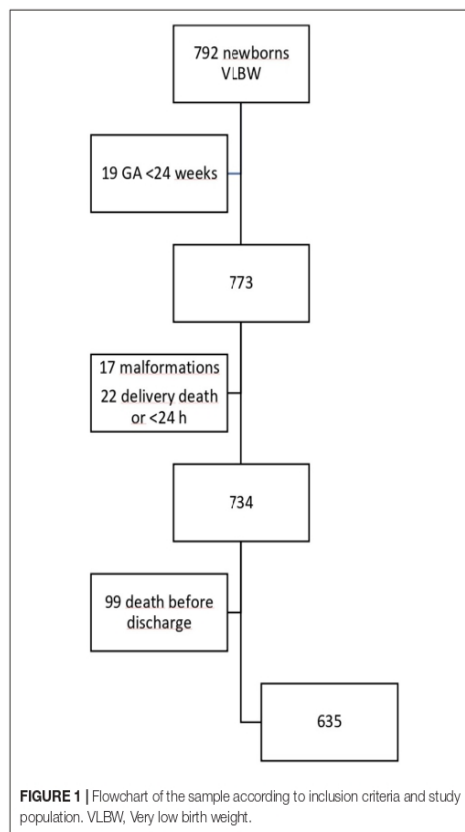
	B	Error standard	p value	OR	95% CI
Static true EUGR for INTERGROWTH-21st					
Gestational age (weeks)	0.944	0.162	<0.0001	2.57	1.87–3.52
Birth weight (g)	−0.008	0.001	<0.0001	0.992	0.989–0.994
Male sex	1.32	0.3	<0.0001	3.77	2.08–6.81
RDS	0.768	0.318	0.016	2.15	1.15–4.02
Anemia	1.34	0.322	<0.0001	3.83	2.04–7.2
ROP ≥ 2	0.951	0.473	0.045	2.58	1.02–6.54
NEC	2.62	1.15	0.023	13.85	1.43–133.96
Static true EUGR for Fenton 2013					
Gestational age (weeks)	1.16	0.16	<0.0001	3.21	2.33–4.43
Birth weight (g)	−0.01	0.001	<0.0001	0.99	0.987–0.993
Male sex	0.632	0.283	0.025	1.88	1.08–3.27
RDS	1.27	0.30	<0.0001	3.56	1.94–6.53
Anemia	0.87	0.328	0.008	2.38	1.25–4.53
ROP ≥ 2	0.201	0.501	0.688	1.22	0.45–3.26
NEC	1.68	1.12	0.134	5.37	0.59–48.36
Dynamic true EUGR for INTERGROWTH-21st					
Gestational age (weeks)	−0.45	0.13	0.001	0.63	0.49–0.828
Birth weight (g)	0.002	0.001	0.06	1.002	1–1.004
Male sex	0.983	0.271	<0.0001	2.67	1.57–4.54
RDS	0.848	0.304	0.005	2.33	1.28–4.23
Anemia	0.819	0.288	0.004	2.26	1.29–3.98
ROP ≥ 2	0.668	0.45	0.14	1.95	0.79–4.76
NEC	21.18	12,879.7	0.999	1.5E8	0.00–
Dynamic true EUGR for Fenton 2013					
Gestational age (weeks)	−0.23	0.12	0.059	0.791	0.62–1.009
Birth weight (g)	0.000	0.001	0.9	1	0.998–1.002
Male sex	0.518	0.259	0.045	1.67	1.01–2.78
RDS	0.79	0.27	0.003	2.22	1.3–3.79
Anemia	0.802	0.28	0.005	2.22	1.28–3.92
ROP ≥ 2	1.11	0.54	0.042	3.05	1.04–8.95
NEC	20.5	12,827.69	0.99	8.0E8	0.00–

RDS, respiratory distress syndrome; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity.

and 53.9% (IW-21) due to the high proportion of IUGR patients in our series.

If we focus on <1,000 g birth weight infants ($N = 161$), only 23.6% achieved a discharge W above the 10th percentile using IW-21 and 13% using Fenton. These results are very similar to those that had already been reported in another publication (25). We observed a good concordance between both classifications in this group ($\text{Kappa} > 0.6$).

When we exclude IUGR, static and dynamic true EUGR prevalence for W was, respectively, 35.7 and 39.6% for IW-21 and 60.4 and 52.7% for Fenton. The percentage of misclassified cases as non-EUGR by IW-21 was much lower than that by Fenton (1 vs. 98%). The agreement of both graphs for L and HC was much better, especially for the static calculation. In any case, our data are lower than those of Figueras-Aloy (16), who obtained a true

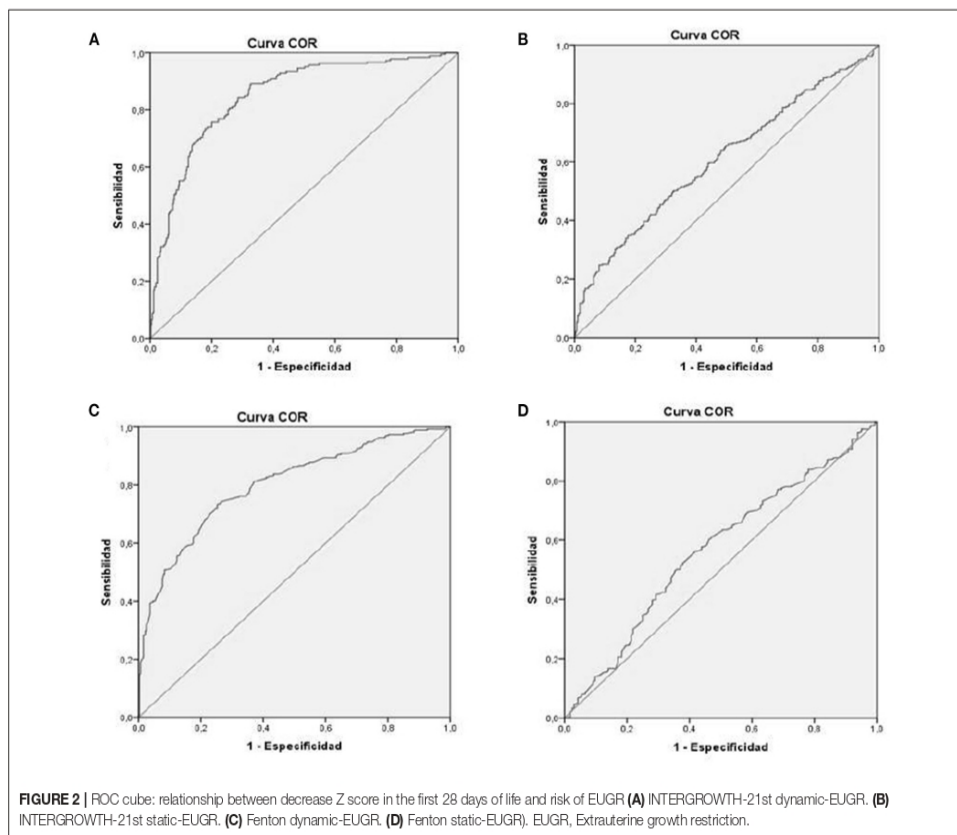


EUGR prevalence of 42.7% by IW-21, and higher than those of Tuzun et al. (17), who published 24 and 37.7% for IW-21 and Fenton, respectively.

Patients who experienced true EUGR have had more frequent perinatal morbidity during their admission (late-onset sepsis, RDS, anemia requiring transfusion, hypotension, BPD, ROP ≥ stage 2, PDA, parenteral nutrition at 28 days of life, and NEC) and longer neonatal admission. A greater relative risk is observed for having had these pathologies if we use dynamic criteria vs. static criteria to define EUGR, and in both cases greater statistical association using IW-21. Therefore, dynamic EUGR defined with IW-21 references is associated with greater complications in neonatal period and may better represent EUGR.

Among independent risk factors for the development of true EUGR, we found, as Figueras-Aloy did, male sex, birth weight, GA, and RDS (16). In our series, BPD was not found to be an independent risk factor.

In our study, greater decrease in the z-score in W (IW-21 and Fenton) in the first 28 days of life was directly related to a greater risk of static and dynamic EUGR at hospital discharge, but with



greater power of relation with dynamic criteria and with IW-21 standards. This implies that the first weeks of life of VLBW represent a critical period of growth, with a high probability of morbidity and difficulties in growth, and the repercussion on growth will continue at hospital discharge. Prioritizing and emphasizing nutrition in the first 28 days of life are essential.

According to the criteria and chart we use, EUGR prevalence in VLBW varies substantially within the same series: from 73.8% of patients using static criteria in the Fenton graphs to 29.3% using dynamic criteria with IW-21 standards. Therefore, up to twice as many patients can be diagnosed with EUGR according to the criteria we use; hence, the importance of determining which classification is better.

In our series, IW-21 seems stricter than Fenton for classifying EUGR (static, dynamic, and true EUGR). Furthermore, patients diagnosed by IW-21 as EUGR for W had more frequent neonatal morbidity during their admission.

Kim et al. (26) obtained a similar result after comparing the dynamic EUGR and static EUGR in both graphs in a cohort of 1,356 preterm infants with GA <28 weeks. Tuzun et al. (17) also used static criteria to define EUGR and made a comparison

between the Fenton and IW-21 curves, including 248 children under 32 weeks with an IUGR percentage of 12%, observing a lower prevalence of EUGR using IW-21 (31.5 vs. 40%). Reddy et al. (15) also obtained a lower incidence of EUGR with IW-21 compared with Fenton (48 vs. 55%), after analyzing 603 under 32 weeks with a proportion of IUGR of 15%. In a European multicountry cohort, EUGR (discharge weight <10th percentile) using the Fenton charts varied from 24% (Sweden) to 60% (Portugal) and using IW-21 from 13% (Sweden) to 43% (Portugal) (27). A wide variation in rate of EUGR is related to heterogeneity of inclusion criteria and used definition in different reports.

This study and other previous ones highlight the need to standardize criteria and the evaluation method of EUGR, which allow to compare results and to generate hypotheses to improve nutrition in neonatal units and to perform studies on its long-term implication.

Several studies link long-term EUGR with growth retardation and adverse neurodevelopmental, although this last association is not clearly demonstrated (28). Although morbidity associated with prematurity contributes to EUGR, nutrition is the most

significant determinant. Adequate nutritional support during the hospital stay is critical to reduce EUGR rate. However, if it is excessive, this can lead to an increase in fat mass and a higher future risk of non-communicable diseases such as obesity or metabolic syndrome (29).

Although more studies are necessary, we believe that IW-21 could be the best standard for assessing postnatal growth, in terms of both the method of construction and its correlation with EUGR risk factors. We also consider that the change in z-score reflects postnatal growth better than static analysis at discharge.

Among the limitations of our study, we should note the long-term recruiting time in order to include as much low VLBW infants as possible, having in count the low VLBW incidence we have in our unit. In this period of time, there were changes in neonatal management according to the latest recommendations. However, this study analyzes a very large sample of VLBW infants to evaluate IUGR and EUGR prevalence according to classic curves (Fenton) and new ones, although little used in daily practice (IW-21), including a comparison between different ways of defining EUGR (static and dynamic) and associated factors.

CONCLUSIONS

Concordance between the Fenton and IW-21 graphs for IUGR is good, but there is less agreement in EUGR, with IW-21 being more restrictive. However, patients diagnosed by IW-21 as EUGR are more likely to have had neonatal morbidities, especially if we

use the dynamic definition of EUGR. Greater decrease in z-score in W in first 28 days predicts EUGR (all types) risk at discharge in both growth charts. In our study, we cannot conclude that one graph is better than the other.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Research Ethics Committee of Principado de Asturias (CEIm PA, SPAIN). Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

GS-S, LG-G, and EG-L contributed to conception and design of the study. BF-C organized the database. LM-F and GS-S performed the statistical analysis. LG-G wrote the first draft of the manuscript. SL-V, MS-R, and RA-L wrote sections of the manuscript. All authors contributed to manuscript revision, read, and approved the submitted version.

REFERENCES

- Ruth VA. Extrauterine growth restriction: a review of the literature. *Neonatal Netw.* (2008) 27:177–84. doi: 10.1891/0730-0832.27.3.177
- 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. doi: 10.1542/peds.111.5.986
- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* (2013) 10(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2
- Pampanini V, Boiani A, De Marchis C, Giacomozzi C, Navas R, Agostino R, et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. *Eur J Pediatr.* (2015) 174:33–41. doi: 10.1007/s00431-014-2361-z
- Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff MK. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology.* (2012) 102:19–24. doi: 10.1159/000336127
- Hsu C-T, Chen C-H, Lin M-C, Wang T-M, Hsu Y-C. Post-discharge body weight and neurodevelopmental outcomes among very low birth weight infants in Taiwan: a nationwide cohort study. *PLoS ONE.* (2018) 13:e0192574. doi: 10.1371/journal.pone.0192574
- Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000–2013. *Pediatrics.* (2015) 136:e84–92. doi: 10.1542/peds.2015-0129
- Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Coronado Zarco IA, Rego MAS, et al. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: a paradigm change. *Pediatrics.* (2018) 141: e20172467. doi: 10.1542/peds.2017-2467
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* (1977) 60:519–30.
- Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* (1999) 104(2 Pt 1):280–9. doi: 10.1542/peds.104.2.280
- Griffin JJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* (2016) 101:F50–5. doi: 10.1136/archdischild-2014-308095
- Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* (2013) 13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59
- Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the preterm postnatal follow-up study of the INTERGROWTH-21(st) project. *Lancet Glob Health.* (2015) 3:e681–91. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1
- Izquierdo Renau M, Aldecoa-Bilbao V, Balcells Esponera C, Del Rey Hurtado de Mendoza B, Iriondo Sanz M, et al. Applying methods for postnatal growth assessment in the clinical setting: evaluation in a longitudinal cohort of very preterm infants. *Nutrients.* (2019) 11:2772. doi: 10.3390/nu11112772
- Reddy KV, Sharma D, Vardhelli V, Bashir T, Deshbota SK, Murki S. Comparison of Fenton 2013 growth curves and Intergrowth-21 growth standards to assess the incidence of intrauterine growth restriction and extrauterine growth restriction in preterm neonates ≤32 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med.* (2019) 1–8. doi: 10.1080/14767058.2019.1670795
- Figueras-Aloy J, Palet-Trujols C, Matas-Barceló I, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Extrauterine growth restriction in very preterm infant: etiology, diagnosis, and 2-year follow-up. *Eur J Pediatr.* (2020) 179:1469–79. doi: 10.1007/s00431-020-03628-1
- Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* (2017) 31:1–6. doi: 10.1080/14767058.2017.1339270
- Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, Pérez Rodríguez J, Coll E, Doménech Martínez E, et al. SEN1500: diseño y desarrollo del

- registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España. *An Pediatr.* (2008) 68:181–8. doi: 10.1157/13116235
19. Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, et al. BMI curves for preterm infants. *Pediatrics.* (2015) 135:e572–81. doi: 10.1542/peds.2014-2777
20. Pritchard NL, Hiscock RJ, Lockie E, Permezel M, McGauren MFG, Kennedy AL, et al. Identification of the optimal growth charts for use in a preterm population: an Australian state-wide retrospective cohort study. *PLoS Med.* (2019) 16:e1002923. doi: 10.1371/journal.pmed.1002923
21. Barreto CM, Pereira MAL, Rolim ACB, Abbas SA, Langhi Junior DM, Santos AMND. Incidence of small for gestational age neonates, according to the Fenton and Intergrowth-21st curves in a level ii maternity. *Rev Paul Pediatr.* (2021) 39:e2019245. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2019245
22. García P, San Feliciano L, Benito F, García R, Guzmán J, Salas S, et al. Evolución a los 2 años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos con peso inferior o igual a 1.500 g de los hospitales pertenecientes a la red neonatal SEN1500. *An Pediatr.* (2013) 79:279–87. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.03.017
23. Lebrão CW, Suano-Souza FI, Sarni ROS. Is the intrauterine INTERGROWTH-21 growth curve better than fenton's for the classification at birth and prediction of postnatal growth in preterm infants? *Matern Child Health J.* (2020) 24:1446–53. doi: 10.1007/s10995-020-02988-2
24. Ávila-Alvarez A, Solar Boga A, Bermúdez-Hormigo C, Fuentes Carballal J. Restricción del crecimiento extrauterino en recién nacidos de menos de 1.500 gramos de peso al nacer?. *An Pediatr.* (2018) 89:325–32. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.02.004
25. Mabhandi T, Ramdin T, Ballot DE. Growth of extremely low birth weight infants at a tertiary hospital in a middle-income country. *BMC Pediatr.* (2019) 19:231. doi: 10.1186/s12887-019-1568-6
26. Kim Y-J, Shin SH, Cho H, Shin SH, Kim SH, Song IG, et al. Extrauterine growth restriction in extremely preterm infants based on the Intergrowth-21st project preterm postnatal follow-up study growth charts and the Fenton growth charts. *Eur J Pediatr.* (2021) 180:817–24. doi: 10.1007/s00431-020-03796-0
27. El Rafei R, Jarreau P-H, Norman M, Maier RE, Barros H, Van Reempts P, et al. Variation in very preterm extrauterine growth in a European multicountry cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* (2020) 106:316–23. doi: 10.1136/archdischild-2020-319946
28. Fenton TR, Nasser R, Creighton D, Tang S, Sauve R, Bilan D, et al. Weight, length, and head circumference at 36 weeks are not predictive of later cognitive impairment in very preterm infants. *J Perinatol.* (2021) 41:606–14. doi: 10.1038/s41372-020-00855-0
29. Moore BF, Harrall KK, Sauder KA, Glueck DH, Dabelea D. Neonatal adiposity and childhood obesity. *Pediatrics.* (2020) 146:e20200737. doi: 10.1542/peds.2020-0737

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 González-García, García-López, Fernández-Colomer, Mantecón-Fernández, Lareu-Vidal, Suárez-Rodríguez, Arias-Llorente and Solís-Sánchez. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



ORIGINAL

Predicción del crecimiento a los dos años utilizando las gráficas de Fenton e Intergrowth-21 en menores de 1.500 g

Lara González García^{a,*}, Enrique García López^b, Belén Fernández Colomer^b,
Laura Mantecón Fernández^b, Sonia Lareu Vidal^b, Marta Suárez Rodríguez^b,
Rosa Arias Llorente^b y Gonzalo Solís Sánchez^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital Vital Álvarez-Buylla, Mieres, Asturias, España

^b ACG Pediatría, Neonatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

Recibido el 20 de mayo de 2021; aceptado el 14 de septiembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Muy bajo peso al nacer;
Prematuridad;
Catch up;
Gráfica de crecimiento

Resumen

Introducción: No existe consenso sobre qué gráfica neonatal es mejor utilizar en niños con muy bajo peso al nacer (MBPN). El objetivo del estudio fue comparar las gráficas de Fenton 2013 e Intergrowth-21st (IW-21) con base en su capacidad predictora de la somatometría a los dos años, así como analizar factores relacionados con talla baja a los dos años.

Material y métodos: Cohorte de niños con MBPN nacidos entre 2002-2017. Se analizó la asociación entre la somatometría neonatal (z-score por Fenton e IW-21) y el riesgo de talla baja (< -2 desviación estándar [DS]), perímetro craneal < -2 DS y desnutrición a los 2 años (IMC < -2 DS) (gráficas OMS).

Resultados: Se incluyeron 513 niños con una edad gestacional media de 30,05 ± 2,5 semanas. El z-score del peso al nacimiento y al alta por Fenton y por IW-21 resultaron útiles para predecir riesgo de talla baja y desnutrición a los dos años (sin diferencias en el AUC de las curvas ROC), siendo el z-score al alta útil además para predecir perímetro craneal < -2D. A los dos años, la prevalencia de talla baja, perímetro craneal < -2 DS, y desnutrición fue del 17,2, 4,1 y 6,1%, respectivamente. El bajo peso para la edad gestacional y la duración del ingreso neonatal se identificaron como factores de riesgo independientes para talla baja a los dos años.

Conclusiones: El z-score peso al alta resulta útil para predecir riesgo de talla baja, desnutrición y perímetro craneal < -2 DS a los dos años en niños con muy bajo peso al nacer, sin diferencias estadísticas entre utilizar las gráficas de Fenton o IW-21.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: laraglezg@gmail.com (L. González García).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.09.005>

1695-4033/© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: L. González García, E. García López, B. Fernández Colomer et al., Predicción del crecimiento a los dos años utilizando las gráficas de Fenton e Intergrowth-21 en menores de 1.500 g, Anales de Pediatría, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.09.005>

KEYWORDS

Very low birth weight;
Preterm birth;
Catch up;
Growth chart

Growth outcome at 2 years using Fenton and Intergrowth-21st charts in infants less than 1500 g

Abstract

Introduction: There is no consensus on which neonatal chart is best to use in very low birth weight (VLBW) infants. The aim of the study was to compare the Fenton 2013 and Intergrowth-21st (IW-21) charts based on their predictive ability for somatometry at 2 years, as well as to analyze factors related to short stature at 2 years.

Material and methods: Cohort of children with VLBW born in 2002–2017. Association between neonatal somatometry (z-score by Fenton and IW-21) and risk of short stature (< -2 DS), head circumference < -2 DS and malnutrition at 2 years (BMI < -2 DS) was analyzed (WHO charts).

Results: 513 children with a mean gestational age of 30.05 ± 2.5 weeks were included. Birth and discharge weight z-score by Fenton and IW-21 were useful for predicting risk of short stature and malnutrition at 2 years (without differences in the AUC of the ROC curves). Weight z-score at discharge was also useful for predicting head circumference < -2 DS. At 2 years, prevalence of short stature, head circumference < -2 DS, and malnutrition was 17.2, 4.1, and 6.1%, respectively. Low weight for gestational age and length of stay were identified as independent risk factors for short stature at 2 years.

Conclusions: Discharge weight z-score is useful for predicting risk of short stature, malnutrition and head circumference < -2 DS at 2 years in very low birth weight children, with no statistical difference between using Fenton or IW-21 charts.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los niños con muy bajo peso al nacer (MBPN) constituyen un problema de salud reseñable actualmente. En nuestra sociedad, las gestaciones en edades tardías, las madres con enfermedades crónicas o las gestaciones múltiples tras procesos de reproducción asistida son cada vez más frecuentes¹⁻⁴, contribuyendo estos factores al nacimiento de niños con MBPN. Aunque la mortalidad perinatal en prematuros es cada vez menor, la morbilidad sigue siendo elevada^{5,6}. El crecimiento del prematuro de MBPN se caracteriza por un periodo de restricción del crecimiento en el periodo posnatal inmediato, seguido de un periodo de «catch up» que tiene mayor impacto en los dos a tres primeros años. Habitualmente el «catch up» es incompleto y los niños prematuros presentan menor talla y peso en la edad adulta que sus pares nacidos a término, además de una alteración en la composición corporal asociada con un mayor riesgo cardiovascular⁷⁻¹². Al alta hospitalaria, los recién nacidos con MBPN tienen habitualmente percentiles menores que los esperados respecto a las referencias de crecimiento intrauterino, habitualmente por debajo del percentil 10¹³. En España, la prevalencia de bajo peso para su edad gestacional (BPEG) en niños con MBPN se sitúa en el 27% y son dados de alta con un peso inferior a p10 en el 77% de las ocasiones¹⁴.

Para clasificar el crecimiento posnatal en niños con MBPN se pueden utilizar gráficas de crecimiento intrauterino o extrauterino. Clásicamente, desde 1977, la Academia Americana de Pediatría ha recomendado utilizar como referencia del crecimiento extrauterino del prematuro las gráficas de crecimiento intrauterino, siendo las más utilizadas las de Fenton, aunque es excepcional que alcancen este mismo patrón de crecimiento^{15,16}. Las gráficas de Fenton, actualizadas en 2013, se basan en la somatometría fetal al nacer para

cada edad gestacional, diferenciada por sexos. Se hicieron con los datos de casi cuatro millones de prematuros procedentes de Alemania, EE. UU., Italia, Australia, Escocia y Canadá, y a partir de la semana 50 posmenstrual se continúan con las gráficas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁷.

En los últimos años se ha propuesto el uso de gráficas hechas utilizando como referencia el crecimiento longitudinal de recién nacidos prematuros sanos¹⁸. Con base en esto, se publicaron los datos del proyecto Intergrowth-21 (IW-21), donde se dispone tanto de gráficas para la antropometría neonatal como para el crecimiento posnatal. Se recogieron datos de forma prospectiva entre 2009 y 2014 de 4.607 niños, de los cuales, solo 224 (5%) eran prematuros, cumpliendo los siguientes ítems: mujeres sanas que concibieron de forma espontánea, gestaciones controladas sin evidencia de retraso del crecimiento intrauterino, estimación fiable de edad gestacional desde el primer trimestre, medidas estandarizadas desde el nacimiento y uso de un protocolo nutricional con base en las últimas recomendaciones¹⁹. Son de uso universal, incluyendo pacientes de ocho países: Brasil, Italia, Omán, Gran Bretaña, EE. UU., China, India y Kenia y se solapan a partir de la semana 64 posmenstrual con las gráficas de crecimiento de la OMS^{18,19}. La OMS recomienda que IW-21 y las curvas de la OMS guíen el crecimiento en niños prematuros²⁰.

La mayor variación en la ganancia de peso tiene lugar en los dos primeros años de vida y es cuando los niños pueden hacer un «catch up» más significativo. A partir de esta edad el crecimiento habitualmente sigue una trayectoria dependiente de la genética. Un «catch up» precoz se asocia con mayor riesgo de obesidad en la niñez y a un riesgo potencial de enfermedad en el adulto²¹. La somatometría posnatal en el prematuro es un parámetro importante

para valorar el riesgo de evolución adversa a largo plazo. Clasificar a estos niños adecuadamente tiene trascendencia no solo para valorar cómo es su crecimiento, sino también para establecer una adecuada nutrición post-alta.

Existe controversia sobre qué gráfica es mejor utilizar en el periodo neonatal y cuál resulta más útil a la hora de identificar los niños con más riesgo de presentar problemas en el crecimiento a los dos años. A nivel teórico, las referencias IW-21, con datos recogidos de forma prospectiva de prematuros con las mínimas morbilidades, deberían reflejar mejor el crecimiento que las de Fenton, basadas en el crecimiento intrauterino. El objetivo de este estudio fue comparar las gráficas de Fenton 2013 (Fenton) e IW-21 en el periodo neonatal en menores de 1.500 g en relación con el riesgo de talla baja, desnutrición, perímetro craneal < -2 DS y obesidad a los dos años de edad corregida, así como identificar los factores relacionados con talla baja a los dos años.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte que incluye a todos los neonatos nacidos con un peso menor a 1.500 g nacidos entre los años 2002 y 2017 en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) de Oviedo, España. Todos fueron incluidos en la base de datos sobre morbilidad perinatal y seguimiento a dos años SEN1500 previa firma de consentimiento informado por sus progenitores²². El HUCA, hospital de tercer nivel, es el hospital de referencia de una población de un millón de habitantes con unos 5.000 partos al año. Los criterios de exclusión fueron: edad gestacional inferior a 24 semanas, *exitus*, malformaciones congénitas mayores, cromosomopatías, embriopatías congénitas o falta de seguimiento en consulta externa hasta los 24 ± 6 meses de edad corregida (indicado seguimiento al alta en todos los pacientes).

El peso, la longitud y el perímetro craneal se expresaron en z-score utilizando las referencias de Fenton e IW-21, al nacimiento y al alta hospitalaria. Los neonatos se clasificaron como BPEG si el peso al nacimiento era inferior al percentil 10 y como no BPEG en caso contrario. Con los datos de peso y longitud se calculó el índice de masa corporal (IMC) utilizando la fórmula: $(g/cm^2) * 10$, posteriormente se calculó el z-score para el IMC utilizando las referencias de Olsen²³.

A los dos años de edad corregida se calcularon los z-score de peso, talla, perímetro craneal e IMC utilizando las referencias de la OMS²⁴. El IMC se calculó con la fórmula (kg/m^2) . A los dos años se definió talla baja si era inferior a -2 DS, bajo peso si era inferior a -2 DS, desnutrición si el IMC era inferior a -2 DS y obesidad si el IMC era superior a +2 DS^{25,26}.

Análisis estadístico

Se empleó el paquete informático SPSS V24.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Las variables cualitativas se muestran como número absoluto y porcentaje; las cuantitativas como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico. Se utilizó para la comparación de variables cualitativas el test de χ^2 y para cuantitativas la prueba de la t de Student o la prueba de U de Mann-Whitney. La concordancia se estableció mediante el coeficiente kappa. Las

curvas ROC se utilizaron para estimar el poder de predicción de talla baja, desnutrición, perímetro craneal < -2 DS y obesidad a los dos años en función del z-score de peso o longitud al nacer y al alta hospitalaria.

Se utilizó el programa Epidat 3.1 (licencia libre, Consellería de Sanidade [Xunta de Galicia] y Organización Panamericana de la Salud [OPS-OMS]) para la comparación de las áreas bajo la curva (AUC) de las curvas ROC mediante la prueba de Delong²⁷ o método no paramétrico empírico. Con estos métodos, considerando una desviación típica de 0,01 y asumiendo un error de tipo I del 0,05, se podrían detectar diferencias superiores a 0,025 en el 80% de las ocasiones (potencia de 0,8).

Los estudios de correlación se realizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

El análisis de regresión logística multivariante (método introducir) para el riesgo de talla baja a los dos años se llevó a cabo introduciendo en el modelo las variables significativas en el análisis univariante.

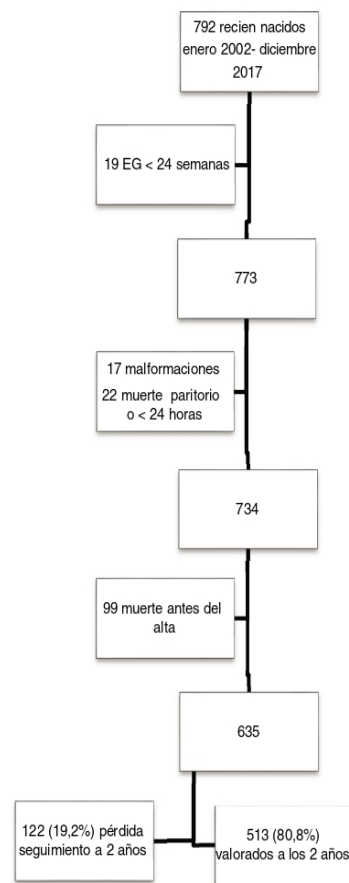


Figura 1 Diagrama de flujo de la población de estudio en función de los criterios de inclusión. EG: edad gestacional.

La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (n° 2020.314).

Resultados

De un total de 792 niños con MBPN, 513 cumplieron los criterios de inclusión y completaron el seguimiento hasta los dos años de edad cronológica. En la [figura 1](#) se muestra el diagrama de flujo con los pacientes incluidos.

La edad gestacional media fue de $30,0 \pm 2,5$ semanas, con un peso medio al nacer 1.155 ± 244 g. El porcentaje de BPEG fue del 36,8% en Fenton y del 35,3% en IW-21 ($\kappa = 0,882$). La prevalencia de BPEG no varió significativamente a lo largo del estudio cuando este se divide en dos octenios (Fenton 35,5 vs. 38,2%, $p = 0,53$; IW-21 34,4 vs. 36,2%, $p = 0,66$). Las características de la población estudiada, así como la morbilidad neonatal se describen en la [tabla 1](#).

A los dos años de edad corregida se observó talla baja, perímetro craneal < -2 DS, desnutrición y obesidad en el 17,2, 4, 6 y 2,5%, respectivamente ([tabla 2](#)).

Tabla 1 Características de la población de estudio comparando los pacientes seguidos frente a los perdidos a los dos años de edad corregida

	Seguidos n = 513	Perdidos n = 122	p
<i>Edad gestacional</i>			
Menores 28 semanas	108 (21,1)	15 (12,3)	0,028
Alta (semanas)	$38,7 \pm 2,6$		0,147
<i>Datos perinatales</i>			
Sexo varón	249 (48,5)	57 (46,7)	0,718
Corticoides prenatales (completo)	296 (58,3)		
Gestación múltiple	160 (31,2)		
Cesárea	379 (73,9)		
Apgar a los 5 min < 5	16 (3,1)		
BPEG (Fenton 2013)	189 (36,8)	43 (35,2)	0,742
BPEG (Intergrowth-21st)	181 (35,3)	42 (34,4)	0,859
<i>Patología neonatal</i>			
Enfermedad membrana hialina	254 (49,5)		
Ventilación mecánica	285 (55,6)		
Sepsis < 72 h vida	18 (3,5)		
Sepsis > 72 h vida	167 (32,6%)		
Nutrición parenteral a los 28 días de vida	46 (9)		
Enterocolitis necrotizante	16 (3,1)		
Ductus arterioso persistente	127 (24,8)		
Anemia (transfusión)	145 (34,9)		
Daño renal agudo	11 (2,7)		
Hipotensión (inotrópicos)	41 (8)		
Retinopatía prematuro \geq estadio 2	54 (11,7)		
Displasia broncopulmonar	104 (20,3)		
Leucomalacia periventricular	52 (10,1)		
HIV grado 3-4	22 (4,3)		
Duración ingreso	54 (43-74)	50 (38-66)	0,047
<i>Somatometría al nacimiento</i>			
Peso (g)	1.155 ± 244	1.248 ± 204	$< 0,0001$
Longitud (cm)	$37,9 \pm 3,1$	$38,8 \pm 2,7$	0,04
Perímetro craneal (cm)	$26,4 \pm 2,2$	$27,0 \pm 1,8$	0,001
IMC (g/cm^2)	$7,90 \pm 0,87$	$8,25 \pm 1$	$< 0,0001$
<i>Somatometría al alta</i>			
Peso (g)	2.400 ± 285	2.484 ± 380	0,023
Longitud (cm)	$45,5 \pm 2,1$	$46,2 \pm 2,3$	0,01
Perímetro craneal (cm)	$33,2 \pm 1,5$	$33,3 \pm 1,6$	0,632
IMC (g/cm^2)	$11,55 \pm 1,09$	$11,62 \pm 1,12$	0,499
RCEU (Fenton 2013)	374 (73)	94 (77)	0,366
RCEU (Intergrowth-21st)	284 (55,4)	59 (48,4)	0,16

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media \pm desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico).
IMC: índice de masa corporal; BPEG: bajo peso para la edad gestacional; RCEU: restricción del crecimiento extrauterino (peso al alta $<$ percentil 10); HIV: hemorragia intraventricular.
Análisis estadístico: χ^2 , t de Student y U de Mann-Whitney.

Tabla 2 Clasificación de la somatometría a los dos años de edad corregida en función del z-score para talla, peso, perímetro craneal e IMC en menores de 1.500 g

	n	%
z-score talla 2 años n = 512		
≤ -2 DS	88	17,2%
z-score: media ± DS	-0,88 ± 1,19	
z-score peso 2 años n = 513		
≤ -2 DS	71	13,8%
z-score: media ± DS	-0,68 ± 1,18	
z-score PC 2 años n = 510		
≤ -2 DS	21	4,1%
z-score: media ± DS	0,28 ± 1,26	
Z-score IMC 2 años n = 512		
≤ -2 DS	31	6,1%
> -2 hasta + 1 DS	412	80,5%
+ 1 hasta + 2 DS	57	11,1%
> + 2 DS	13	2,5%
z-score: media ± DS	-0,17 ± 1,18	

DS: desviación estándar; PC: perímetro craneal; IMC: índice de masa corporal.

Influencia del z-score al nacimiento y al alta en la somatometría a los 2 años

Influencia del z-score del peso:

La curva ROC muestra que el z-score del peso al nacimiento se relacionó con un mayor riesgo de talla baja a los dos años (IW-21 AUC = 0,629 [intervalo de confianza (IC) 95% 0,566-0,692], $p < 0,0001$; Fenton AUC = 0,634 [IC 95% 0,573-0,695], $p < 0,0001$), y con un mayor riesgo de desnutrición a los dos años (IW-21 AUC = 0,657 [IC 95% 0,546-0,768], $p = 0,003$; Fenton AUC = 0,634 [IC 95% 0,531-0,737], $p = 0,012$). Sin embargo, no se relacionó con un mayor riesgo de perímetro craneal < -2 DS (IW-21 AUC = 0,625 [IC 95% 0,510-0,739] $p = 0,053$; Fenton AUC = 0,613 [IC 95% 0,496-0,713], $p = 0,079$).

El z-score del peso al alta hospitalaria se relacionó con un mayor riesgo de talla baja (IW-21 AUC = 0,650 [IC 95% 0,587-0,711], $p < 0,0001$; Fenton AUC = 0,643 [IC 95% 0,579-0,714], $p < 0,0001$), perímetro craneal < -2 DS (IW-21 AUC = 0,693 [IC 95% 0,567-0,820], $p = 0,003$; Fenton AUC = 0,690 [IC 95% 0,564-0,814], $p = 0,003$) y desnutrición a los dos años (IW-21 AUC = 0,732 [IC 95% 0,639-0,825], $p < 0,0001$; Fenton AUC = 0,732 [IC 95% 0,640-0,824], $p < 0,0001$).

Tras realizar la comparación entre las AUC de las curvas ROC no se observaron diferencias estadísticas en el AUC entre utilizar Fenton o IW-21, ni al nacimiento ni al alta.

No se encontró relación entre el z-score del peso y el riesgo de obesidad a los dos años ni en Fenton ni en IW-21 (fig. 2).

Influencia del z-score de la longitud.

La curva ROC mostró que el z-score de la longitud al nacimiento (IW-21 AUC = 0,636 [IC 95% 0,573-0,699], $p < 0,0001$; Fenton AUC = 0,655 [IC 95% 0,592-0,717], $p < 0,0001$) y al alta (IW-21 AUC = 0,679 [IC 95% 0,616-0,742], $p < 0,0001$;

Fenton AUC = 0,668 [IC 95% 0,604-0,732], $p < 0,0001$) se relacionan con un mayor riesgo de talla baja a los dos años, sin existir diferencias estadísticas al comparar el AUC de Fenton e IW-21 (fig. 3).

Factores que tienen impacto en la talla a los dos años

En la tabla 3 se pueden ver los coeficientes de correlación y significación estadística entre la somatometría al nacimiento y al alta, para Fenton e IW-21 y la talla a los dos años.

Entre las características perinatales de los niños con talla baja a los dos años se observó con más frecuencia peso al nacimiento < 1.000 g (44 vs. 25%, $p < 0,0001$), BPEG (IW-21: 48,9 vs. 32,5%, $p = 0,004$ y Fenton: 53,4 vs. 33,5%, $p < 0,0001$) e hipotensión arterial (14,8 vs. 6,6% $p = 0,01$). Los pacientes con talla baja a los dos años tuvieron con menos frecuencia enfermedad de membrana hialina y, sin embargo, no hubo diferencias en el uso de ventilación mecánica ni en la duración de la misma ni de la oxigenoterapia (tabla 4).

El análisis de regresión logística del riesgo de talla baja muestra que las variables relacionadas de forma independiente fueron la duración total del ingreso y el BPEG por IW-21. El diagnóstico de enfermedad de membrana hialina se identificó como factor protector independiente (tabla 4).

Los niños con BPEG tuvieron con más frecuencia talla baja y tenían un menor IMC, peso, talla y perímetro craneal a los dos años (Tabla suplementaria).

Discusión

En nuestro estudio, los z-score del peso al nacimiento y al alta resultaron útiles para predecir riesgo de talla baja y desnutrición a los dos años en niños con MBPN, sin observar diferencias estadísticas al comparar las gráficas de Fenton

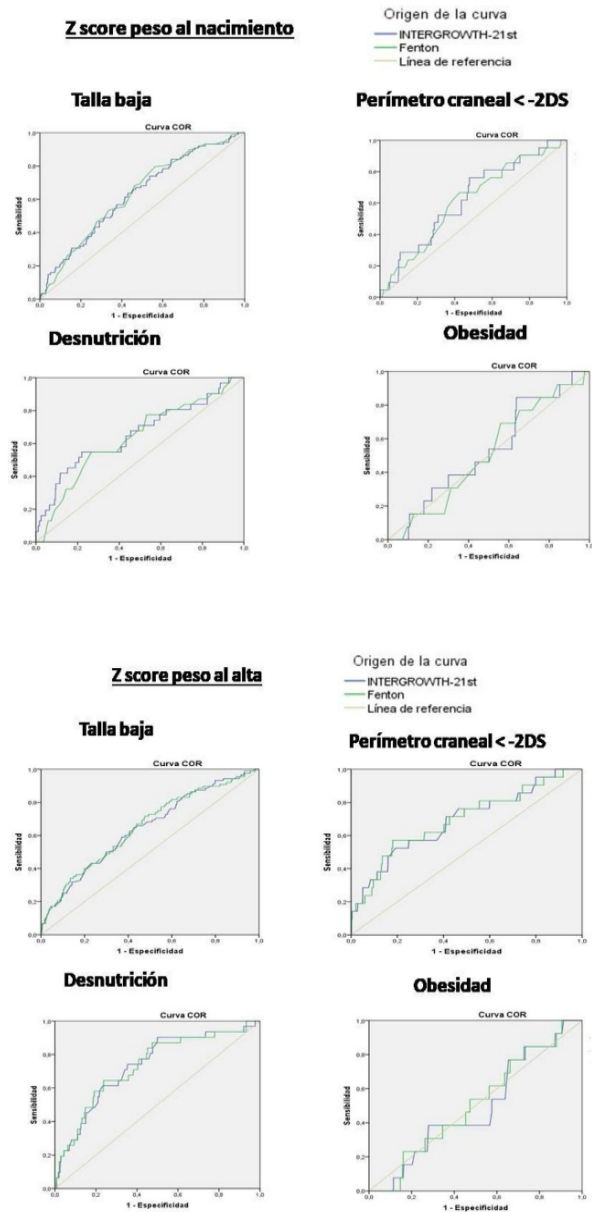


Figura 2 Curva ROC riesgo de talla baja, perímetro craneal < -2 DS, desnutrición y obesidad a los dos años en función del z-score del peso al nacimiento y al alta hospitalaria, utilizando Fenton 2013 e Intergrowth-21st.

e IW-21. El z-score del peso al alta resultó útil además para predecir perímetro craneal (PC) < -2 DS, sin existir diferencias entre las dos gráficas. No se observó relación con riesgo de obesidad a los dos años. De la misma forma, los z-score de la longitud al nacimiento o al alta resultaron útiles para predecir riesgo de talla baja a los dos años (sin diferencias entre usar Fenton o IW-21). El BPEG y la mayor duración del

ingreso fueron factores de riesgo independientes para talla baja a los dos años.

El 82,8% de los niños alcanzaron una talla en límites normales para la edad corregida a los dos años, aunque esta fue inferior a la media para la edad. Estos datos están en consonancia con otras series y son de forma potencial un factor de riesgo de talla baja en el adulto.

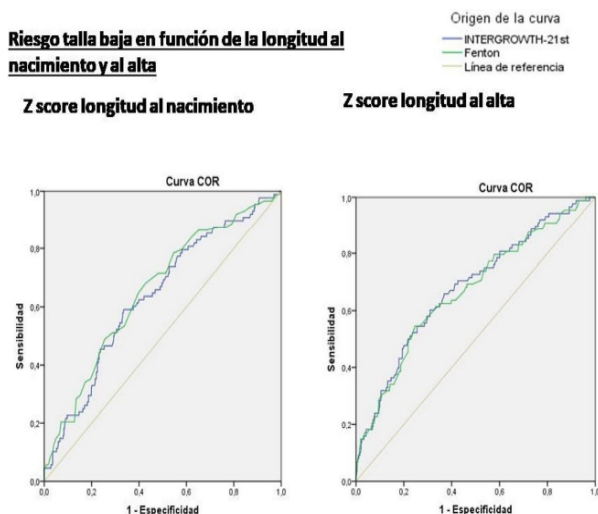


Figura 3 Curva ROC riesgo de talla baja a los dos años en función del z-score de la longitud al nacimiento y al alta hospitalaria, utilizando Fenton 2013 e Intergrowth-21st.

Tabla 3 Factores asociados con el z-score de la talla a los dos años de edad corregida en menores 1.500 g (coeficiente de correlación)

	Coefficiente correlación (r)	Valor p
Edad gestacional (semanas)	-0,04	0,32
<i>Somatometría al nacimiento</i>		
z-score peso IW-21	0,23	< 0,0001
z-score peso Fenton	0,24	< 0,0001
z-score longitud IW	0,28	< 0,0001
z-score longitud Fenton	0,294	< 0,0001
<i>Somatometría al alta de neonatología</i>		
z-score peso IW-21	0,264	< 0,0001
z-score peso Fenton	0,273	< 0,0001
z-score longitud IW-21	0,354	< 0,0001
z-score longitud Fenton	0,354	< 0,0001

IW-21: Intergrowth-21st; Fenton: Fenton 2013.

Lebrão et al.²⁸ realizaron una comparación entre el percentil del peso al nacimiento según Fenton e IW-21 en prematuros con edad gestacional entre 26 y 33 semanas, y lo relacionaron con el crecimiento a los 12 meses. Observó que IW-21 era ligeramente superior a Fenton a la hora de pronosticar sobrepeso y talla baja a los 12 meses de edad corregida. En esta serie, observan a los 12 meses un 33,5% de talla baja, 11% desnutrición y 7,5% PC < -2 DS. Por el contrario, en nuestros datos, con similar edad gestacional y peso medio al nacimiento, la prevalencia a los dos años de talla baja, desnutrición y PC < -2 DS fue menor (17,2, 6 y 4%, respectivamente). Por otra parte, Takayanagi et al.²⁹, en una cohorte de 322 < 1.500 g obtiene a los seis años una prevalencia del 11,8% de talla baja y desnutrición, que se asocia de forma significativa con retraso del crecimiento extrauterino. Todas estas diferencias probablemente se relacionen con la falta de homogeneidad de los estudios y la duración del proceso de *catch up*.

La prevalencia de talla baja en los pacientes BPEG fue significativamente mayor (23,8 vs. 13,6%, $p = 0,004$), presentando además menor peso, IMC y PC a los dos años. Aunque la prevalencia de talla baja es elevada, es similar a la esperable por otras cohortes estudiadas. Así, en la serie de Arai et al.³⁰ la prevalencia de talla baja (< -2,5 DS) fue del 17% en una cohorte de 217 niños de MBPN con BPEG seguidos durante tres años y en la de Takayanagi et al.²⁹ del 27%. Aunque los periodos de seguimiento son diferentes, nos indican que la probabilidad de *catch up* en el prematuro BPEG es menor que en el a término (10%), lo que ensombrece más el pronóstico de talla en el adulto³⁰⁻³³. Diversos estudios ponen de manifiesto que el crecimiento alterado en la infancia temprana, especialmente en los dos primeros años, tendrá repercusión en la talla final^{34,35}. Debe mencionarse la limitación de la definición estática del BPEG, en la que se incluyen aquellos niños que son pequeños de forma constitucional y los

Tabla 4 Características perinatales de los pacientes con talla baja a los dos años de edad corregida, en comparación con talla normal en niños con muy bajo peso al nacer

	Talla baja n = 88	Talla normal n = 424	P	OR (IC 95%)	ORa (IC 95%)	p
Sexo varón	40 (50)	204 (48,1)	0,747			
Edad gestacional	30,1 ± 2,6	30,0 ± 2,5	0,759			
Edad gestacional < 28 semanas	18 (20,5)	90 (21,2)	0,872			
Peso recién nacido < 1.000 g	39 (44,3)	106 (25)	< 0,0001	2,38 (1,48-3,83)	1,87 (0,97-3,59)	,059
BPEG (Intergrowth-21st)	43 (48,9)	138 (32,5)	0,004	1,98 (1,24-3,15)	1,69(1,00-2,84)	,047
BPEG (Fenton 2013)	47 (53,4)	142 (33,5)	< 0,0001	2,27 (1,43-3,62)		
Apgar 5 min < 5	3 (3,4)	13 (3,1)	0,745			
Enfermedad membrana hialina	35 (39,8)	218 (51,4)	0,047	0,624 (0,391-0,996)	0,40(0,22-0,72)	,002
Ventilación mecánica	45 (51,1)	241 (56,8)	0,327			
Duración ventilación mecánica (h)	10,5 (0-96)	18 (0-120)	0,747			
Duración oxigenoterapia (h)	43 (2,2-230)	50,5 (3-216)	0,788			
Sepsis precoz	3 (3,4)	15 (3,5)	1,0			
Sepsis tardía	33 (37,5)	134 (31,6)	0,283			
Nutrición parenteral a los 28 días de vida	7 (8)	39 (9,2)	0,701			
Enterocolitis necrotizante	4 (4,5)	12 (2,8)	0,496			
Ductus arterioso persistente	24 (27,3)	103 (24,3)	0,556			
Anemia (transfusión)	26 (41,9)	119 (33,8)	0,216			
Daño renal agudo	3 (4,8)	8 (2,3)	0,220			
Hipotensión (inotrópicos)	13 (14,8)	28 (6,6)	0,01	2,45 (1,21-4,94)	2,08 (0,90-4,78)	,085
Retinopatía del prematuro ≥ grado 2	11 (14,5)	43 (11,1)	0,408			
Displasia broncopulmonar	19 (21,6)	85 (20)	0,743			
Leucomalacia periventricular	10 (11,4)	42 (9,9)	0,680			
Hemorragia intraventricular grado 3-4	4 (4,5)	18 (4,2)	0,899			
Duración ingreso	59 (46-88)	53,5 (43-72)	0,022		1,01 (1,00-1,02)	,047

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media ± desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico). BPEG: bajo peso para la edad gestacional (peso al nacimiento < percentil 10); h: horas; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustada. Análisis estadístico: χ^2 , prueba exacta de Fisher, *t* de student, *U* de Mann-Whitney y regresión logística multivariante.

que experimentaron restricción de crecimiento intrauterino.

Encontramos una asociación directa positiva entre el *z-score* del peso y la longitud al nacimiento y al alta y el *z-score* para la talla a los dos años, siendo esta mayor para la longitud que para el peso y para la somatometría al alta respecto a la del nacimiento. De la misma manera, Kim et al.³⁶ obtuvieron una mayor correlación utilizando la longitud en lugar del peso al nacimiento para pronosticar la talla a los dos años en una población de 130 menores de 37 semanas.

En el análisis univariante, la talla baja a los dos años se relacionó de forma significativa con el peso al nacimiento inferior a 1.000 g, el BPEG, la mayor duración del ingreso y la hipotensión arterial. Por otra parte, en el análisis de regresión logística, la mayor duración del ingreso y el BPEG se relacionaron con la talla baja a los dos años. Estos datos son concordantes con los de Durá-Travé et al.³⁷, que siguió una cohorte de 170 niños con MBPN hasta los 14 años, encontrando que el peso al nacimiento < 1.000 g se asociaba de forma independiente con talla baja a los 2, 4 y 10 años de edad. De igual manera, en el estudio de Kim et al.³⁶, la mayor duración del ingreso neonatal también demostró ser

factor de riesgo independiente en la talla a los dos años. Estos datos sugieren que el fallo en el *catch up* se asocia no solo con la somatometría al nacer, sino también con factores posnatales.

Las gráficas de Fenton se utilizan de forma habitual en la práctica diaria, sin embargo, se basan en crecimiento fetal intrauterino; en lugar de utilizar como referencia el crecimiento longitudinal real de un prematuro sano como hace IW-21. Pese a las aparentes ventajas teóricas de IW-21, no resulta superior a la hora de predecir talla baja, desnutrición o perímetro craneal < -2 DS a los dos años en nuestra serie. Encontramos una buena concordancia ($k = 0,88$) entre Fenton e IW-21 a la hora de definir BPEG (36,8 vs. 35,8%, respectivamente). Por otra parte, IW-21 fue más estricta para retraso de crecimiento posnatal (peso al alta < p10; IW 55%, Fenton 73%).

Entre las limitaciones de este estudio cabe mencionar que se trata de un estudio observacional retrospectivo, con datos procedentes de un único centro. Abarca un periodo muy amplio de estudio, con los cambios propios en las recomendaciones nutricionales inherentes a un periodo tan amplio, en consonancia con las recomendaciones

internacionales. Además, no se tiene en cuenta la talla de los padres por el carácter retrospectivo del estudio. Sin embargo, creemos que el tamaño de la muestra le otorga relevancia a la hora de obtener conclusiones.

Conclusiones

El *z-score* del peso al alta resulta útil para predecir el riesgo de talla baja, desnutrición y PC < -2 DS a los dos años, no habiendo diferencias estadísticas entre utilizar la gráfica de Fenton o IW-21. La mayoría de los niños con MBPN logran realizar *catch up* en su crecimiento a los dos años. Sin embargo, una proporción significativa de los mismos, especialmente en el grupo BPEG tienen talla baja a los dos años de edad corregida. El BPEG y la duración del ingreso neonatal se identificaron como factores de riesgo independientes para talla baja a los dos años.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.09.005>.

Bibliografía



1. Kalra SK, Molinaro TA. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. *Semin Reprod Med.* 2008;26:423-35.
2. Felberbaum RE. Multiple pregnancies after assisted reproduction-international comparison. *Reprod Biomed Online.* 2007;15 Suppl 3:53-60.
3. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J, PERISTAT Study Group. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG.* 2006;113:528-35.
4. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010;362:528-9353.
5. Victora JD, Silveira MF, Tonial CT, Victora CG, Barros FC, Horta BL, et al. Prevalence, mortality and risk factors associated with very low birth weight preterm infants: an analysis of 33 years. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96:327-32.
6. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196, 147.e1-1478.e.
7. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1:52.
8. Euser AM, de Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. *Horm Res.* 2008;70:319-28.
9. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2013;131:e1240-63.
10. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;130:e640-9.
11. Finken MJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM, Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2006;118:640-3.
12. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics.* 2003;112(1Pt1):e30-8.
13. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:F50-5.
14. Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol A, Iglesias Platas I, Moro Serrano M, Fernández Pérez C, et al. 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;68:206-12.
15. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1977;60:519-30.
16. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999;104 2 Pt 1:280-9.
17. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
18. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Zarco IAC, Rego MAS, et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. *Pediatrics [Internet].* 2018;141(2.) [consultado 15 Jun 2020]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/141/2/e20172467>.
19. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health.* 2015;3:e681-91.
20. Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, Salomon LJ, Langer A, Victora C, et al. Monitoring human growth and development: a continuum from the womb to the classroom. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:494-9.
21. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet (Lond Engl).* 2008;371:340-57.
22. Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, Pérez Rodríguez J, Coll E, Doménech Martínez E, et al. SEN1500: diseño y desarrollo del registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España. *An Pediatr.* 2008;68:181-8.
23. Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, et al. BMI Curves for Preterm Infants. *Pediatrics.* 2015;135:e572-81.
24. WHO. Child Growth Standards [Internet]. [consultado 13 May 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>.
25. de Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes.* 2010;5:458-60.
26. De Onis M. 4.1 The WHO Child Growth Standards. *World Rev Nutr Diet.* 2015;113:278-94.
27. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44:837-45.

L. González García, E. García López, B. Fernández Colomer et al.

28. Lebrão CW, Suano-Souza FI, Sami ROS. Is the Intrauterine INTERGROWTH-21 Growth Curve Better Than Fenton's for the Classification at Birth and Prediction of Postnatal Growth in Preterm Infants? *Matern Child Health J.* 2020;24:1446–53.
29. Takayanagi T, Shichijo A, Egashira M, Egashira T, Mizukami T. Extrauterine growth restriction was associated with short stature and thinness in very low birthweight infants at around six years of age. *Acta Paediatr.* 2019;108:112–7.
30. Arai S, Sato Y, Muramatsu H, Yamamoto H, Aoki F, Okai Y, et al. Risk factors for absence of catch-up growth in small for gestational age very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2019;61:889–94.
31. van der Steen M, Hokken-Koelega ACS. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45:283–94.
32. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2019;10:104–11.
33. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Kwan CW, Chan FYS. Early spontaneous catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15 Suppl 5:1243–55.
34. Carrascosa A, Vicens-Calvet E, Yeste D, Espadero RM, Ulied A, SGA Spanish Collaborative Group. Children born small for gestational age (SGA) who fail to achieve catch up growth by 2-8 years of age are short from infancy to adulthood. Data from a cross-sectional study of 486 Spanish children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;4:15–27.
35. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born SGA with and without catch up growth. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:129.
36. Kim S, Choi Y, Lee S, Ahn MB, Kim SH, Cho WK, et al. Growth patterns over 2 years after birth according to birth weight and length percentiles in children born preterm. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25:163–8.
37. Durá-Travé T, San Martín-García I, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. [Catch-up growth and associated factors in very low birth weight infants]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;93:282–8.

Article

Neuropsychological Development and New Criteria for Extrauterine Growth Restriction in Very Low-Birth-Weight Children

Leticia Alcántara ¹, Cristina Fernández-Baizán ², Lara González-García ¹, Enrique García-López ¹, Clara González-López ¹, Jorge Luis Arias ², Marta Méndez ²  and Gonzalo Solís Sánchez ^{1,*} 

¹ Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, 33003 Oviedo, Spain; Leticia.alcantara@sespa.es (L.A.); laraglezg@gmail.com (L.G.-G.); garcial.enrique@gmail.com (E.G.-L.); claragonlo93@gmail.com (C.G.-L.)

² Faculty of Psychology, Universidad de Oviedo, 33003 Oviedo, Spain; fernandezcristina@uniovi.es (C.F.-B.); jarias@uniovi.es (J.L.A.); mendezlmarta@uniovi.es (M.M.)

* Correspondence: solisgonzalo@uniovi.es



Citation: Alcántara, L.; Fernández-Baizán, C.; González-García, L.; García-López, E.; González-López, C.; Arias, J.L.; Méndez, M.; Sánchez, G.S. Neuropsychological Development and New Criteria for Extrauterine Growth Restriction in Very Low-Birth-Weight Children. *Children* **2021**, *8*, 955. <https://doi.org/10.3390/children8110955>

Received: 15 August 2021

Accepted: 22 October 2021

Published: 23 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Controversy between short-term neonatal growth of very low birth-weight preterm (VLBW) and neurodevelopment may be affected by criteria changes of extrauterine growth restriction (EUGR). Objective: to determine if new EUGR criteria imply modifications in the relationship between old criteria and results of neuropsychological tests in preterm children. Patients and methods: 87 VLBW at 5–7 years of age were studied. Neuropsychological assessment included RIST test (Reynolds Intellectual Screening Test) and NEPSY-II (NE neuro, PSY psychology assessment) tests. The relationships between these tests and the different growth parameters were analyzed. Results: RIST index was correlated with z-score Fenton's weight ($p = 0.004$) and length ($p = 0.003$) and with z-score IGW-21's (INTERGRWTH-21 Project) weight ($p = 0.004$) and length ($p = 0.003$) at neonatal discharge, but not with z-score difference between birth and neonatal discharge in weight, length, and HC for both. We did not find a statistically significant correlation between Fenton or IGW-21 z-scores and scalar data of NEPSY-II subtasks. Conclusion: In our series, neonatal growth influence on neuropsychological tests at the beginning of primary school does not seem robust, except for RIST test. New EUGR criteria do not improve the predictive ability of the old ones.

Keywords: newborn; prematurity; growth; neurodevelopment; postnatal growth

1. Introduction

Brain development of newborns with very low birth weight (VLBW) depends largely on correct nutritional intake during the immediate postnatal period. Nutrition and, therefore, body and brain growth in the first weeks of life may be of great importance for the neuropsychological development of these children [1].

Postnatal growth rate of VLBW and its relationship with neuropsychological development has been studied by many authors with different conclusions [1–9]. Such result variabilities are given by the different growth parameters analysed, different neurodevelopmental tests used, and different ages studied. Indeed, neurodevelopment is influenced by many other factors, pre- and postnatal, organic (gestational age, Apgar score, newborn morbidity, brain injuries . . .) and social (early care, parent social level, education . . .) that can confuse or modify this relationship [10–12].

Nevertheless, several studies show that the neuropsychological development of preterm infants can affect functions, for instance, memory [13,14], visuospatial skills [15,16], or executive functions [17,18], although these have not been considered in previous literature with respect to postnatal growth.

When we analyse growth of premature infants in the first weeks of life, two important questions arise: what is the ideal growth of these infants and what measure is the most appropriate to verify it? [19–21].

Since 1977, the American Academy of Pediatrics recommended using foetal growth as an ideal postnatal growth in preterm infants [22]. For this reason, most hospitals have employed reference curves based on cross-sectional measurements of neonatal weight of neonates at birth with different gestational ages (GA). In the last 20 years, Olsen and Fenton's charts [23–25], with their progressive modifications, have been basics in calculations and classifications of preterm infants, especially in high-income countries.

With these curves, neonates are classified in percentiles or z-scores, allowing to label neonates as small (IUGR), normal, or large for their GA, in weight, length, and cranial perimeter. Additionally, such curves are used to label children's growth from birth, during their stay in neonatal units, until 28 days, 36 weeks of GA or discharge, in order to assess so-called extrauterine growth restriction (EUGR).

However, in recent years, several changes in these concepts have been postulated. It is advocated not to use curves created with data from cross-sections at birth, but rather ones that define how a healthy premature infant should grow, without prenatal or postnatal complications throughout their first months of life [21,26]. This reasoning has changed 1997 AAP's (American Academy of Pediatrics) paradigm to a new approach based on standards such as those of INTERGROWTH-21st Project (IGW-21), which provides data of preterm infants' growth from birth to week 64 of postmenstrual age [27,28]. Besides, these IGW-21 data couple with the WHO curves at this age (WHO Child Growth Standards [29]).

Articles have been published comparing both strategies, recalculating percentages of IUGR preterm infants (weight below the 10th percentile at birth) and static EUGR (weight below the 10th percentile at discharge, or at 36 weeks of corrected GA), differing according to graphs/standards used [30].

Another change that arises with this publication is whether we should call EUGR to all neonates who are below the 10th percentile at discharge or at 36 weeks of corrected GA, or only those who are born above this percentile (non-IUGR) and are below it at discharge, what some authors call true EUGR [31]. To end this discussion, other authors prefer to use the dynamic concept of loss of 1 or 2 standard deviation (SD) in the z-score from birth to discharge to speak of EUGR, what we could call dynamic EUGR.

In any case, debate remains open and discussion on the classification of premature children, with static or dynamic criteria, creates new fronts in the effect of growth on the neuropsychological development of these children [2].

For all the above, our aim was to analyse neuropsychological functions at 5–7 years, (beginning of primary education) in a cohort of children under 1500 g at birth, and to determine if new EUGR criteria imply modifications in the relationship between old criteria and results of neuropsychological tests in preterms. That is, if new criteria are more precise than the previous ones in labelling those cases with the lowest neuropsychological outcomes at 5–7 years of age.

2. Materials and Methods

An observational study was conducted, including 87 VLBW (less than 1500 g) who were born in the Neonatology Service of the Central University Hospital of Asturias (region of northern Spain, with one million inhabitants) between 1 January 2009 and 1 January 2012.

In this period, 181 initial cases were born in our hospital, of which 34 died before discharge and 147 survivors were invited to participate in this study, responding affirmatively 87 cases (51 males and 36 females). All of them were set a date for a clinical assessment a neuropsychological study in our hospital between February 2016 and 6 May 2017. Comparing the studied cases (87) and those that were not studied (60 lost cases), we did not find statistically significant differences neither in neonatal variables, nor in neurological evolution at medium-long term (Table 1).

Table 1. Comparison between studied cases and survivors not studied (lost) for the perinatal and neonatal variables.

	Studied Cases (n = 87)	Survivors Lost (n = 60)	Statistical Significance
Weight (g): median (IQR)	1220 (430)	1163 (413)	0.682 #
Gestational age (weeks) mean (CI 95%)	29.6 (29.0–30.2)	29.8 (29.0–30.6)	0.774 &
Sex: male/female (n)	51/36	31/29	0.404 @
Multiple birth (n)	30	15	0.220 @
Type of delivery: Vaginal/Caesarean (n)	27/60	23/37	0.359 @
Apgar test (n)			
1 min: 0–3/4–6/>6	9/16/62	4/10/46	0.689 @
5 min: 0–3/4–6/>6	1/5/81	2/0/58	0.115 @
Neonatal resuscitation (n)			
Oxygen	74	49	0.585 @
Ambu with mask	57	32	0.137 @
CPAP nasal	26	18	0.737 @
Intubation	35	18	0.204 @
Heart massage and/or Drugs	7	2	0.188 @
Respiratory support:			
Oxygen	78	51	0.397 @
Non-invasive ventilation (IMVn)	46	33	0.799 @
Conventional ventilation	47	37	0.357 @
High frequency ventilation	2	2	0.705 @
Diagnoses:			
Hyaline membrane disease	43	31	0.789 @
Patent ductus arteriosus	21	16	0.728 @
Necrotizing enterocolitis	4	1	0.335 @
Early sepsis	1	2	0.357 @
Transfusable anaemia	35	23	0.678 @
Late sepsis	23	18	0.636 @
Intracranial haemorrhage	21		
I or II	2	15	0.562 @
III or IV		4	
Periventricular leukomalacia	9	6	0.774 @
Retinopathy of prematurity			
I	13	8	0.985 @
II or III	15	9	
Fundus not performed	4	3	
Neurological development:			
- Neurological disorders of any kind	19	14	0.831 @
- Major neurological disorders	7	8	0.297 @
- Congenital alterations not related	2	2	0.704 @
- Cerebral palsy	5	5	0.540 @
- Severe developmental disorders	3	2	0.969 @
- Language disorders	12	4	0.172 @
- Behavioural disorders and/or attention deficit hyperactivity disorder	3	2	0.969 @

= Mann–Whitney U-Test; & = T-Student; @ = Chi-square. Major neurological disorders: cerebral palsy or severe development disorder or blindness or deafness or epilepsy.

In the 87 studied cases, the assessment protocol was completed with anthropometry at birth, anthropometry at discharge from neonatal admission, and anthropometry at 2 years of chronological age corrected for GA, all of them obtained from medical records. The birth and discharge data were analysed with Fenton and IGW-21 graphs and standards, while 2 years data was analysed with WHO graphs.

We have considered as IUGR those cases born below the 10th percentile for GA. We have defined static (or cross-sectional) EUGR as cases that were below the 10th percentile for GA at neonatal discharge. We have considered as true EUGR the cases that, having been born above the 10th percentile (not IUGR), were discharged below the 10th percentile for their GA. Finally, we have defined dynamic (or longitudinal) EUGR those cases that lost more than 1 or more than 2 SD from birth to discharge, regardless of their initial or final percentiles.

During the clinical assessment (study visit), a neuropsychological evaluation was performed by psychologists, including an estimation of IQ and an assessment of the inhibitory control capacity, the verbal and visuospatial memory and the visuospatial abilities, using the RIST test and four tasks from NEPSY-II battery.

The RIST (Reynolds Intellectual Screening Test) provides an IQ estimation score for children and adults between 3 and 94 years old by employing two tasks: “guess what” for the verbal score and “odd-item” for the non-verbal score. On “guess what” (verbal task), the examiner reads some definitions, and the child has to answer with the appropriate word. On “odd-item” (non-verbal task), the child is shown several pictures, and s/he has to point to the different or incongruent one. Its reliability coefficient varies between 0.89 and 0.91 depending on the age of child and the task [32].

The NEPSY II battery [11,33] allows us to obtain a neuropsychological profile in children from 3 to 16 years old. The following subtests were used in the present study: inhibition, memory for names, memory for designs, and route finding.

The “inhibition” subtest was used to measure inhibitory control. In this task, the child is shown several black and white geometric shapes (circle and square) or black and white arrows, and s/he has to say the correct (denomination) and opposite (inhibition) shape or direction of the arrow.

The “memory for designs” subtest was employed to assess short- and long-term visual and spatial memory. In the short-term assessment, the child is shown a grid containing from 4 to 10 meaningless picture cards per page. Then, the examiner removes the page, and the child must select the designs s/he has seen from a set of target cards and distractors and place them on a grid in the same location s/he was previously shown. This procedure is repeated 15–25 min later for the long-term evaluation.

The “memory for names” subtest was used for short- and long-term verbal memory evaluation. To assess short-term memory, the child is shown 6–8 cards containing pictures of children while the examiner reads the name of each child on the cards. Then, the cards are shown again, and the examinee is asked to remember the name of the child on each card. To assess long-term memory, the same test is applied after about 25–35 min.

The “route finding” subtest was employed for directionality, spatial relation, and map interpretation assessment. The child is shown a schematic map indicating how to reach a house. The child is then asked to find the house on a larger map with more roads and houses available. For the NEPSY-II battery, scalar scores from all these tests are reported.

Variables with normal distribution were compared with Student’s *t* test. We used non-parametric test for Birth Weight (Z Kolmogorov–Smirnov test 1.320, $p = 0.06$), and for neuropsychological test comparisons, because these tests were value like scaled scores (Mann–Whitney U test). Comparisons of percentages were made with the Chi-square test (using Fisher’s exact test if expected were less than 5). To establish correlations between z-scores, Spearman Rho test was used. Finally, Kappa concordance test was used to compare Fenton and IWG-21 classifications. Statistical significance was maintained throughout the study for p -value < 0.05 .

Parents were informed about the aims of the study and provided their written informed consent before the study began. The study was conducted in accordance with the Helsinki declaration for research in human subjects, and it was approved by the regional ethics committee (Research Ethics Committee of Principado de Asturias, Spain, study number 144/15).

3. Results

3.1. Description of the Growth of 87 Cases Studied

Anthropometric data at birth, at discharge from neonatal admission, and at 2 years of age are shown in Table 2, while Table 3 contains the classifications at birth, at neonatal discharge, and at 2 years according to Fenton, IGW-21, and WHO graphs and standards, with their Kappa concordance.

Table 2. Anthropometry at birth, neonatal discharge, and at 2 years of the 87 neonates followed.

	Weight (g)	Length (cm)	Head Circumference (cm)
Birth			
Mean (CI 95%)	1153 (1101–1204)	37.8 (37.1–38.5)	26.2 (25.7–26.7)
Median (IQR)	1220 (430)	38.0 (5)	27.0 (4)
Neonatal discharge			
Mean (CI 95%)	2325 (2277–2372)	45.4 (45.0–45.8)	33.2 (32.9–33.5)
Median (IQR)	2260 (225)	45.0 (2.5)	33.0 (1.5)
2 years			
Mean (CI 95%)	11403 (11030–11775)	86.0 (84.9–87.1)	48.4 (48.0–49.8)
Median (IQR)	11425 (2100)	86.0 (6.5)	48.5 (2.0)

Table 3. Classification at birth, neonatal discharge, and at 2 years, by Fenton, Intergrow-21, and WHO (n,%).

		Weight	Length	Head Circumference
Birth	IUGR			
	Fenton less than P10	33 (37.9%)	23 (26.4%)	29 (33.3%)
	IGW-21 less than P10	34 (39.1%)	28 (32.2%)	34 (39.1%)
	Kappa concordance	0.879	0.807	0.826
Neonatal discharge	Static EUGR (cross-sectional)			
	Fenton less than P10	78 (89.7%)	68 (78.2%)	25 (28.7%)
	IGW-21 less than P10	66 (75.9%)	63 (72.4%)	28 (32.2%)
	Kappa concordance	0.532	0.785	0.81
	Fenton less than −2 SD	50 (57.5%)	41 (47.1%)	11 (12.6%)
	IGW-21 less than −2 SD	41 (47.1%)	42 (48.3%)	15 (17.2%)
	Kappa concordance	0.795	0.839	0.82
	True EUGR			
Neonatal discharge	For Fenton	46 (52.8%)	45 (51.7%)	9 (10.3%)
	For IGW-21	32 (36.8%)	38 (43.6%)	10 (11.5%)
	Kappa concordance	0.683	0.748	0.705
	Dynamic EUGR (logitudinal)			
	More than -1 SD Fenton	54 (62.1%)	56 (64.4%)	17 (19.5%)
	More than -1 SD IGW-21	41 (47.1%)	45 (48.3%)	17 (19.5%)
	Kappa concordance	0.705	0.605	0.781
	More than −2 SD Fenton	23 (26.4%)	26 (29.9%)	8 (9.2%)
More than −2 SD IGW-21	19 (21.8%)	26 (29.9%)	8 (9.2%)	
Kappa concordance	0.875	0.89	0.862	
2 years	OMS less than −2 SD	12 (15.2%)	7 (8.9%)	4 (5.1%)

IUGR: intrauterine growth restriction. EUGR: extrauterine growth restriction.

3.2. Description of Results of Neuropsychological Tests

Median (interquartile range) IQ for RIST was 91 (78.7–101). Median scalar score (interquartile range) for Inhibition was 9 (7–11), for Memory for names was 10 (7–11), for Memory for designs was 10 (8–12), and for Route finding was 2 (1–4). In Figure 1, we can see the results of neuropsychological assessment grouped into categories.

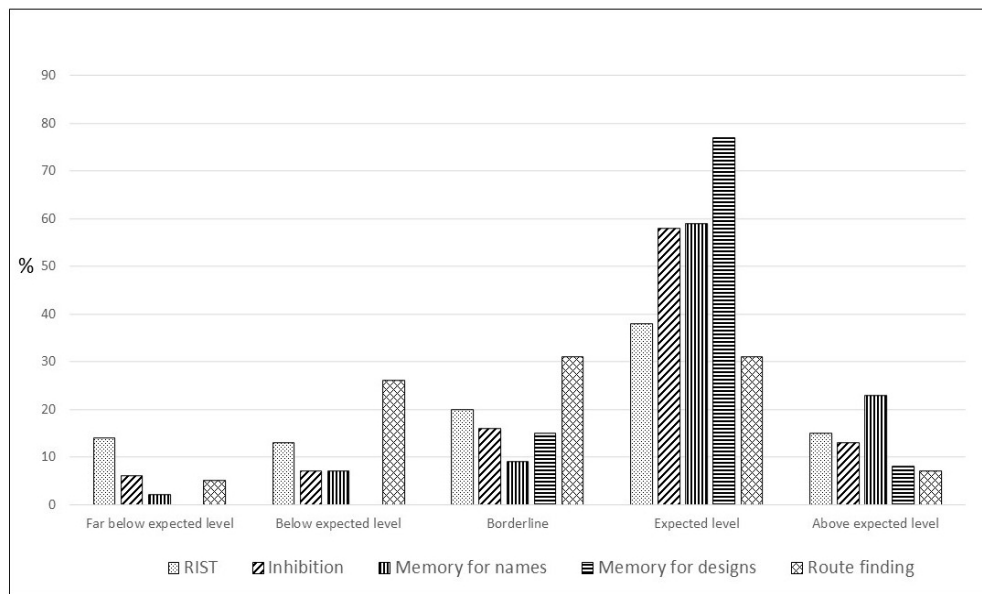


Figure 1. Results of neuropsychological assessment grouped into categories.

Comparing scalar scores or IQ scores of different tests between cases with and without clinical neurological alterations diagnosed during development, we found statistically significant differences in Inhibition and in Route finding (Table 4).

Table 4. Comparison of scalar scores for Inhibition, Memory for names, Memory for designs, and Route finding, and of IQ for RIST, between cases with and without diagnosed clinical neurological disorders.

	Diagnosed Clinical Neurological Disorders (n = 19)	Not Diagnosed Clinical Neurological Disorders (N = 68)	Est Sig # (p)
RIST (median (IQR))	89 (42)	91 (18)	0.426
Inhibition (median (IQR))	7 (5)	10 (4)	0.002
Memory for names (median (IQR))	9 (7)	10 (4)	0.492
Memory for designs (median (IQR))	10 (3)	10 (4)	0.630
Route finding (median (IQR))	1 (1)	3 (4)	0.010

* Mann–Whitney U-Test.

3.3. Relationship between Growth and Neurological Clinical Development and Neuropsychological Tests

There were no significant associations between growth disturbances and to have a clinical neurological development disorder, except for the loss of 2 SD in length between birth and neonatal discharge for Fenton.

We found statistically significant correlations between RIST index and z-score for Fenton at birth (weight, length, and HC), for IGW-21 at birth (length), for Fenton at discharge (weight and length), and for IGW-21 at discharge (weight and length) (Figures 2 and 3). We did not find any statistically significant correlation between RIST and z-scores at 2 years, nor between RIST and z-score difference between birth and neonatal discharge. In the NEPSY-II test, we did not find any statistically significant correlation.

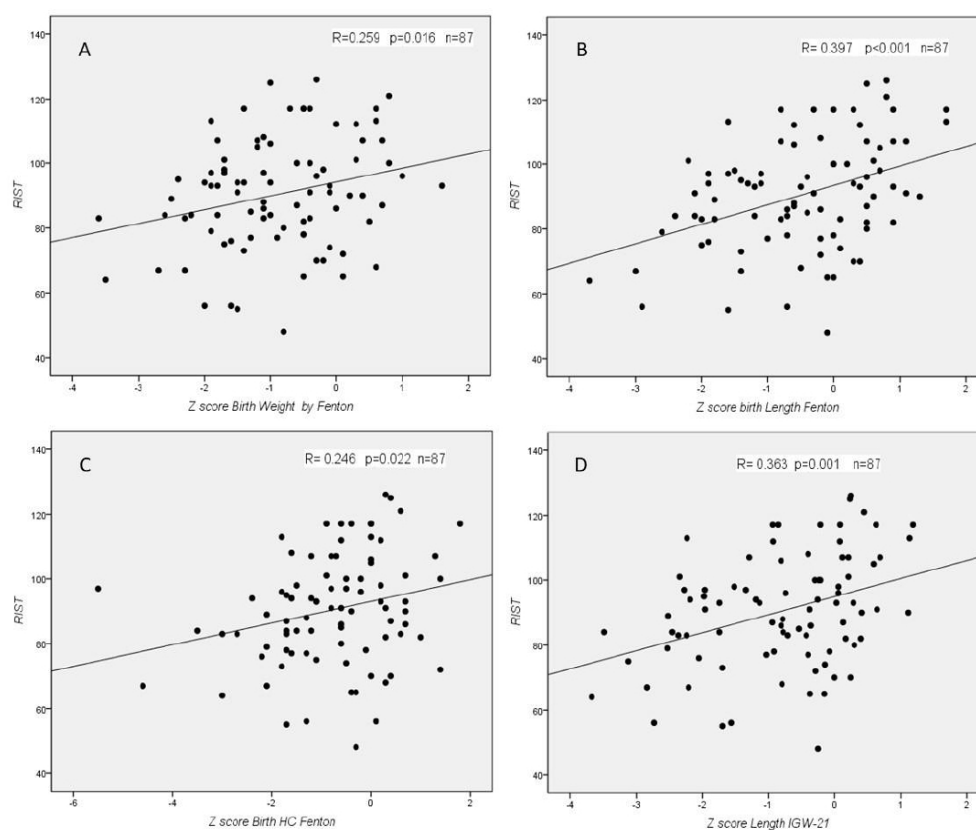


Figure 2. Correlations between RIST index and z-score for Fenton at birth (A: weight; B: length; C: and HC) and for IGW-21 at birth (D: length).

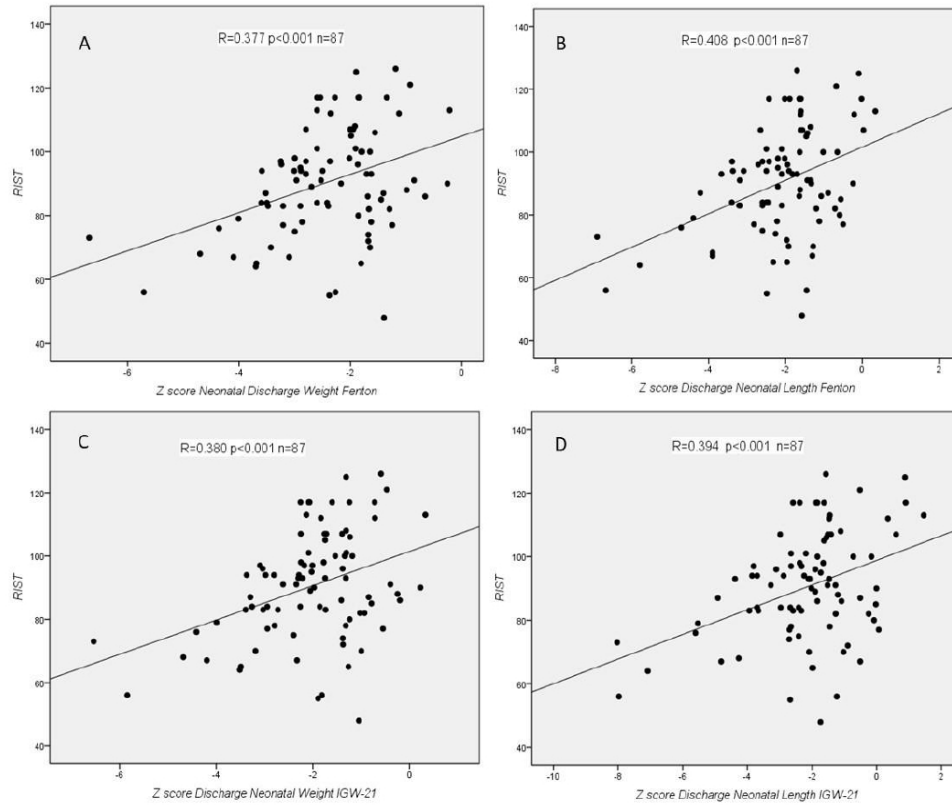


Figure 3. Correlations between RIST index and z-score for Fenton at discharge (A: weight, and B: length) and for IGW-21 at discharge (C: weight, and D: length).

Comparing RIST index values between patients with or without IUGR or EUGR, we found some statistically significant differences (Table 5).

Table 5. Statistically significant differences found in RIST index of different somatometric classification groups.

	Yes	No	Est Sig
IUGR weight Fenton < P10	84 (20)	95 (25)	0.037
IUGR length Fenton < P10	84 (22)	93 (25)	0.027
IUGR length IGW-21 < P10	84 (24)	93 (25)	0.025
IUGR HC Fenton < P10	84 (18)	93 (25)	0.006
IUGR HC IGW-21 < P10	84 (18)	93 (25)	0.047
Static EUGR length Fenton < -2 SD	84 (20)	93 (28)	0.03
Static EUGR length IGW-21 < -2 SD	84 (19)	95 (28)	0.01
Static EUGR HC Fenton < P10	83 (25)	93 (23)	0.018
Static EUGR HC IGW-21 < P10	85 (23)	92 (23)	0.001
Two years HC OMS < -2 SD	70 (28)	92 (21)	0.025

Mann-Whitney U-Test.

Finally, we found a statistically significant relative risk for having HC IUGR by Fenton and for obtaining RIST scores lower than 89 (RR 1.8 (CI 95% 1.2–2.9), and for having IUGR weight by Fenton or IUGR weight for IGW and to obtaining a percentile of 25 or lower in the Route finding subtask (RR 1.5 (CI 95% 1.1–2.0) and RR 1.5 (1.1–2.1), respectively).

4. Discussion

VLBW may be due to prematurity and/or IUGR of different etiologies. Later, growth of these neonates can be influenced by multiple genetic, epigenetic, neonatal (respiratory, cardiac, infectious, nutritional, etc.), and post-neonatal (nutrition, morbidity, culture, etc.) factors. On the other hand, the neurodevelopment of these children is also influenced by different factors, some of them coinciding with the abovementioned and some of them being related to other matters (parental intelligence, socio-family level, education, etc.). In published observational studies, it has been analysed whether growth is related to neurodevelopment in the short, medium and long term, although the conclusions are not uniform, and debate remains open [2–9].

Beyond major neurological alterations diagnosed clinically in the follow-up (motor, sensory, cognitive, behavioural . . .), VLBW may present neuropsychological alterations at the school age, only detectable by specific tests for this purpose, such as the RIST test and the NEPSY-II battery at 5–7 years. For this reason, our study aimed to know the relationship between the result of these tests and initial growth of VLBW, comparing different definitions of neonatal growth, without entering the influence of other neonatal factors that are already present in previous publications [11].

4.1. Growth

One of the main problems that arises when assessing the relationship between neonatal growth and subsequent neurodevelopment is which growth parameters and anthropometry to use. Classically, Fenton's 10th percentile was cut-off at birth and neonatal discharge for classifying children as IUGR and EUGR, but this classification is changing. First, IGW-21 standards seem much more interesting as basic data, given the way they are obtained (longitudinal with healthy preterm infants), to classify children [27], although it is still not clear whether we should call all those under the 10th percentile at discharge or if we should only use this term for those who, born above the 10th percentile, go from discharge below it. Other authors go further, proposing that EUGR concept should be based on the reduction of standard deviations, rather than static percentiles, adding a dynamic and critical look to this discussion [27] This is how the concept of static (or transverse) EUGR and dynamic (or longitudinal) EUGR arose, the latter being the currently preferred [2,4,22,34,35].

Our study aimed to evaluate these aspects, analysing static anthropometry data (weight, length, and HC at birth and discharge), but also some dynamic ones (true EUGR and changes less or greater than -1 and -2 SD between birth and discharge), both for Fenton and IGW-21. Our results support that the percentage of VLBW classified as IUGR and EUGR varies greatly depending on the criteria used.

Thus, IGW-21 is slightly less selective at birth in IUGR classification (that is, IGW-21 labels more cases than Fenton as IUGR) but, at the same time, is stricter at discharge in the static EUGR classification for weight (IGW-21 labels less cases than Fenton as static EUGR). Thus, some true Fenton-tagged EUGRs are not correctly detected as such (30.4% in our series) by IGW-21, while Fenton detects all the IGW-21-tagged ones. However, this situation only happens with the weight measurement, but not with length nor with HC, which do not present a uniform trend, contrary to what appears in other series [36].

4.2. Neuropsychological Test

In our series, RIST scores, as a measurement of IQ, were correlated with z-score at birth (Fenton's weight, length, and HC, and IGW-21's length) and at neonatal discharge (Fenton and IGW-21 weight and length), but not with z-score differences between birth and neonatal discharge, nor with the z-score at 2 years. In addition, IUGRs in weight, length,

and HC, and static EUGRs in length and HC show lower scores, statistically significant, compared to neonates who were not, with differences of 10–20 points between them (Table 5).

These results coincide partially with the previous literature, finding that some neonatal and early postnatal measures, which indicated a lower growth status, could be related with later and lower IQ achievements [2].

However, it is also worth mentioning some major methodological differences of our study with some previous publications, such as the use of different definitions of EUGR, with Fenton and IGW-21 graphs and standards. Therefore, looking at our results, we can say that the new approaches of growth classifications (the use of the IGW-21 standards or the new dynamic definitions) do not modify the findings of the classical criteria. IGW-21 standards do not improve the performance of Fenton graphs in terms of RIST prognosis, and the new EUGR concepts (dynamic or true) do not either.

Another issue to consider would be the different importance given to the IQ in these previous publications. While previous articles are focused on IQ assessment as the only measurement of cognitive development, our aim was to consider a wider neuropsychological profile, and due to that, the RIST test was included only as a screening measure of IQ. With these results, we must admit that IQ index is mathematically related with static somatometric values at birth and discharge, but not with dynamic ones. In any case, this relationship, as we discussed previously, can be influenced by many other prior or intermediate factors that surely play important roles.

In the NEPSY-II tests, we did not find a relationship with the growth parameters analysed. Perhaps this is because these subtasks are excessively specific, or because we have not gotten enough power with our sample size to find possible true relationships. It is striking, for example, that Memory for names and Memory for design tasks, related to verbal and visuospatial memory, respectively, did not present any type of relationship (neither correlation nor statistically significant differences) with any growth parameter. This may be since the memory scores reported in the present study are composite indexes of both short- and long-term memory, which are related but independent cognitive functions and their addition could decrease their ability to differentiate between growth statuses. Besides, it should be noticed that in Memory for designs, any of our participants scored below expected, and then, this can limit the discriminatory capacity of such a task. We also did not find correlations between scalar scores of other studied NEPSY-II subtasks (Inhibition and Route finding subtasks) and the z-scores of different measures. These findings could point to the possibility that slower growth does not affect specific neuropsychological functions, but rather a more global pattern of cognitive development.

Among the strengths of our study, we believe that we can point out that it is a prospective study, specifically designed to assess RIST and NEPSY-II in a cohort of children under 1500 g, in a university hospital. It is also a strength that the field study was carried out by only two psychologists and one paediatrician, with little or no variability in the assessment of the tests and the variables under study. Among the limitations, we can point out that the study was limited to the age of 5–7 years, an age in which these premature infants can still present significant intra-group variations in their brain maturation.

In the future, the advantages of using some graphs over others (IGW-21 vs. Fenton) and of some EUGR criteria over others (static, dynamic, or true) should be evaluated in further development studies, in order to determine which graph and which criteria are the best when it comes to predicting the neuropsychological future of these premature infants.

5. Conclusions

In summary, classification IUGR and EUGR (static, dynamic, and true) with Fenton and IGW-21 show very varied percentages according to the criteria used in the classification. Besides, growth influence on neuropsychological tests at 5–7 years of age does not seem robust, except for IQ measurement (RIST test), which is clearly correlated with some static measures, and which shows clinically important differences between some groups

classified according to these measurements. However, the new criteria do not improve the predictive ability of the old ones, nor does IGW improve Fenton for this purpose.

Reviewing growth importance in the first weeks of life in later neurodevelopment is a topic of great interest to neonatologists, endocrinologists, neurologists, and psychologists. New IUGR and EUGR concepts should be evaluated in future studies in this field to know exactly its prognostic capacity in long-term neurodevelopment.

Author Contributions: Conceptualization, G.S.S., E.G.-L. and M.M.; methodology, L.A., L.G.-G., G.S.S.; formal analysis, C.F.-B., G.S.S., L.G.-G.; investigation, C.G.-L., L.G.-G., C.F.-B., J.L.A.; writing—original draft preparation, G.S.S.; writing—review and editing, G.S.S., E.G.-L., L.A., M.M. funding acquisition, L.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Fundación Ernesto Sánchez-Villares (www.sccalp.org (accessed on 22 October 2021)), Proyecto 05 2016.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Comité de Ética en Investigación del Principado de Asturias (No. 144/15, approval date: 23 November 2015).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

- Belfort, M.B.; Ehrenkranz, R.A. Neurodevelopmental outcomes and nutritional strategies in very low birth weight infants. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **2017**, *22*, 42–48. [[CrossRef](#)]
- Fenton, T.R.; Cormack, B.; Goldberg, D.; Nasser, R.; Alshaiikh, B.; Eliasziw, M.; Hay, W.W.; Hoyos, A.; Anderson, D.; Bloomfield, E.; et al. “Extrauterine growth restriction” and “postnatal growth failure” are misnomers for preterm infants. *J. Perinatol.* **2020**, *40*, 704–714. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Shah, P.S.; Wong, K.Y.; Merko, S.; Bishara, R.; Dunn, M.; Asztalos, E.; Darling, P.B. Postnatal growth failure in preterm infants: Ascertainment and relation to long-term outcome. *J. Perinat. Med.* **2006**, *34*, 484–489. [[CrossRef](#)]
- Zozaya, C.; Diaz, C.; Saenz de Pipaón, M. How should we define postnatal growth restriction in preterm infants? *Neonatology* **2018**, *114*, 177–180. [[CrossRef](#)]
- Franz, A.R.; Pohlandt, F.; Bode, H.; Mihatsch, W.A.; 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*, e101–e109. [[CrossRef](#)]
- Ehrenkranz, R.A.; Dusick, A.M.; Vohr, B.R.; Wright, L.L.; Wrage, L.A.; Poole, W.K. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **2006**, *117*, 1253–1261. [[CrossRef](#)]
- Ong, K.K.; Kennedy, K.; Castañeda-Gutiérrez, E.; Forsyth, S.; Godfrey, K.M.; Koletzko, B.; Latulippe, M.E.; Ozanne, S.E.; Rueda, R.; Schoemaker, M.H.; et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: A systematic review. *Acta Paediatr.* **2015**, *104*, 974–986. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Belfort, M.B.; Gillman, M.W.; Buka, S.L.; Casey, P.H.; McCormick, M.C. Preterm infant linear growth and adiposity gain: Trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J. Pediatr.* **2013**, *163*, 1549–1564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Guellec, I.; Lapillonne, A.; Marret, S.; Picaud, J.C.; Mitancher, D.; Charkaluk, M.L.; Fresson, J.; Arnaud, C.; Flamand, C.; Cambonie, G.; et al. Effect of intra- and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. *J. Pediatr.* **2016**, *175*, 93–99.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lean, R.E.; Paul, R.A.; Smyser, T.A.; Smyser, C.D.; Rogers, C.E. Social Adversity and Cognitive, Language, and Motor Development of Very Preterm Children from 2 to 5 Years of Age. *J. Pediatr.* **2018**, *203*, 177–184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Fernandez-Baizan, C.; Alcántara-Canabal, L.; Solis, G.; Mendez, M. The association between perinatal and neonatal variables and neuropsychological development in very and extremely low-birth-weight preterm children at the beginning of primary school. *Appl. Neuropsychol. Child* **2020**, *10*, 348–358. [[CrossRef](#)]
- Twilhaar, E.S.; Wade, R.M.; de Kieviet, J.F.; van Goudoever, J.B.; van Elburg, R.M.; Oosterlaan, J. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatr.* **2018**, *172*, 361–367. [[CrossRef](#)]

13. Aanes, S.; Bjuland, K.J.; Skranes, J.; Lohaugen, G.C.C. Memory function and hippocampal volumes in preterm born very-low-birth-weight (VLBW) young adults. *Neuroimage* **2015**, *105*, 76–83. [[CrossRef](#)]
14. Omizzolo, C.; Scratch, S.E.; Stargatt, R.; Kidokoro, H.; Thompson, D.K.; Lee, K.J.; Cheong, J.; Neil, J.; Inder, T.E.; Doyle, L.W.; et al. Neonatal Brain Abnormalities and Memory and Learning Outcomes at 7 Years in Children Born Very Preterm. *Memory* **2014**, *22*, 605–615. [[CrossRef](#)]
15. Fernandez-Baizan, C.; Alcantara-Canabal, L.; Solis, G.; Mendez, M. Development of egocentric and allocentric spatial orientation abilities in children born preterm with very low birth weight. *Early Hum. Dev.* **2020**, *141*, 104947. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. van Veen, S.; van Wassenaer-Leemhuis, A.G.; van Kaam, A.H.; Oosterlaan, J.; Aarnoudse-Moens, C.S.H. Visual perceptual skills account for very preterm children's mathematical difficulties in preschool. *Early Hum. Dev.* **2019**, *129*, 11–15. [[CrossRef](#)]
17. Loe, I.M.; Chatav, M.; Alduncin, N. Complementary assessments of executive function in preterm and full-term preschoolers. *Child Neuropsychol.* **2015**, *21*, 331–353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Schnider, B.; Disselhoff, V.; Held, U.; Latal, B.; Hagmann, C.F.; Wehrle, F.M. Executive function deficits mediate the association between very preterm birth and behavioral problems at school-age. *Early Hum. Dev.* **2020**, *146*, 105076. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Giuliani, F.; Ismail, L.C.; Bertino, E.; Bhutta, Z.A.; Ohuma, E.O.; Rovelli, I. Monitoring postnatal growth of preterm infants: Present and future. *Am. J. Clin. Nutr.* **2016**, *103*, 635S–647S. [[CrossRef](#)]
20. Pearson, F.; Johnson, M.J. How should we chart the growth of very preterm babies? *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* **2019**, *104*, F120–F121. [[CrossRef](#)]
21. Izquierdo Renau, M.; Aldecoa-Bilbao, V.; Balcells Esponera, C.; del Rey Hurtado de Mendoza, B.; Iriondo Sanz, M.; Iglesias-Platas, I. Applying Methods for Postnatal Growth Assessment in the Clinical Setting: Evaluation in a Longitudinal Cohort of Very Preterm Infants. *Nutrients* **2019**, *11*, 2772. [[CrossRef](#)]
22. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* **1977**, *60*, 519–530.
23. Olsen, I.E.; Groveman, S.A.; Lawson, M.L.; Clark, R.H.; Zemel, B.S. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* **2010**, *125*, e214–e224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Fenton, T.R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* **2003**, *3*, 13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Fenton, T.R.; Kim, J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* **2013**, *13*, 59. [[CrossRef](#)]
26. Ehrenkranz, R.A.; Younes, N.; Lemons, J.A.; Fanaroff, A.A.; Donovan, E.F.; Wright, L.L.; Katsikiotis, V.; Tyson, J.E.; Oh, W.; Shankaran, S.; et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* **1999**, *104*, 280–289. [[CrossRef](#)]
27. Villar, J.; Giuliani, F.; Barros, F.; Roggero, P.; Zarco, I.A.C.; Rego, M.A.S.; Ochieng, R.; Gianni, M.L.; Rao, S.; Lambert, A.; et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. *Pediatrics* **2018**, *141*, e20172467. [[CrossRef](#)]
28. Villar, J.; Giuliani, F.; Bhutta, Z.A.; Bertino, E.; Ohuma, E.O.; Ismail, L.C.; Barros, F.C.; GAltman, D.; Victora, C.; Noble, J.A.; et al. Postnatal growth standards for preterm infants: The Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Glob. Health* **2015**, *3*, e681–e691. [[CrossRef](#)]
29. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr.* **2006**, *450*, 76–85.
30. Reddy, K.V.; Sharma, D.; Vardhelli, V.; Bashir, T.; Deshbotla, S.K.; Murki, S. Comparison of Fenton 2013 growth curves and Intergrowth-21 growth standards to assess the incidence of intrauterine growth restriction and extrauterine growth restriction in preterm neonates ≤ 32 weeks. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* **2019**, *34*, 2634–2641. [[CrossRef](#)]
31. Figueras-Aloy, J.; Palet-Trujols, C.; Matas-Barceló, I.; Botet-Mussons, F.; Carbonell-Estrany, X. Extrauterine growth restriction in very preterm infant: Etiology, diagnosis, and 2-year follow-up. *Eur. J. Pediatr.* **2020**, *179*, 1469–1479. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Reynolds, C.R.; Kamphaus, R.W. RIAS (Reynolds Intellectual Assessment Scales) and the RIST (Reynolds Intellectual Screening Test). In *Professional Manual*; Psychological Assessment Resources: Lutz, FL, USA, 2003.
33. Korkman, M.; Kirk, U.; Kemp, S. *NEPSY-II: A Developmental Neuropsychological Assessment*; The Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 2007.
34. Lee, S.M.; Kim, N.; Namsung, R.; Park, M.; Park, K.; Jeon, J. Prediction of Postnatal Growth Failure among Very Low Birth Weight Infants. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 3729. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Peila, C.; Spada, E.; Giuliani, F.; Maiocco, G.; Raia, M.; Cresi, F.; Bertino, E.; Coscia, A. Extrauterine Growth Restriction: Definitions and Predictability of Outcomes in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants or Preterm Neonates. *Nutrients* **2020**, *12*, 1224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Kim, Y.J.; Shin, S.H.; Cho, H.; Shin, S.H.; Kim, S.H.; Song, I.G.; Kim, E.-K.; Kim, H.S. Extrauterine growth restriction in extremely preterm infants based on the Intergrowth-21st Project Preterm Postnatal Follow-up Study growth charts and the Fenton growth charts. *Eur. J. Pediatr.* **2021**, *180*, 817–824. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]