



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Análisis del crecimiento postnatal de los recién nacidos muy prematuros y su modulación nutricional

Montserrat Izquierdo Renau

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



ANÁLISIS DEL CRECIMIENTO POSTNATAL DE LOS RECIÉN NACIDOS MUY PREMATUROS Y SU MODULACIÓN NUTRICIONAL

AUTORA: MONTSERRAT IZQUIERDO RENAU

DIRECCIÓN: ISABEL IGLESIAS PLATAS, MARTIN IRIONDO SANZ

BARCELONA 2020

SJD Sant Joan de Déu
Institut de Recerca

**B
C
NATAL**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**ANÁLISIS DEL CRECIMIENTO POSTNATAL DE
LOS RECIÉN NACIDOS MUY PREMATUROS Y
SU MODULACIÓN NUTRICIONAL**

Montserrat Izquierdo Renau



Facultat de Medicina

Departament d'Obstetrícia, Ginecologia, Pediatria, Radiologia i Medicina Física

Programa de Doctorat en Medicina

“Análisis del crecimiento postnatal de los recién nacidos muy prematuros y su modulación nutricional”

Tesis Doctoral presentada por Montserrat Izquierdo Renau para optar al grado de Doctora en Medicina por la Universitat de Barcelona

Dra. Isabel Iglesias Platas

Directora

Dr. Martín Iriondo Sanz

Codirector y Tutor

Este trabajo se ha realizado bajo la dirección de la Dra. Isabel Iglesias Platas y el Dr. Martín Iriondo Sanz en la Unidad de Neonatología del Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat.

Los artículos que se presentan en esta tesis han recibido fondos del *Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto Nacional Carlos III* (FIS, número de proyecto PI13/01562), de la beca *Bombers amb Causa* (PFNR00015) y *Vueling* (PFNR0047). Las entidades de financiación no han tenido ningún papel en el diseño de los estudios ni en la elaboración ni en la publicación de estos.

Los resultados de esta tesis se han presentado de forma parcial en las siguientes reuniones científicas:

- Congreso de la Sociedad Europea de Investigación Pediátrica (ESPR)
(Estambul 2012)
- Congreso de la Academia Europea de Sociedades Pediátricas (EAPS)
(París, 2018)

Montserrat Izquierdo Renau

Barcelona, Septiembre 2020

Informe de los Directores de Tesis

La directora de la tesis Isabel Iglesias Platas (DNI 44806481-C) y el co-director y tutor Martín Iriondo Sanz (DNI 40915194-B),

CERTICAN que la Tesis Doctoral titulada:

“Análisis del crecimiento postnatal de los recién nacidos muy prematuros y su modulación nutricional”

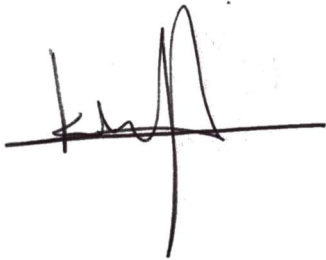
presentada por Montserrat Izquierdo Renau para la obtención del grado de Doctor en Medicina de la Universitat de Barcelona cumple con todos los requisitos administrativos y académicos para ser sometida a su defensa delante de la correspondiente comisión, y

CERTIFICAN que los artículos presentados en esta tesis:

Artículo 1: Applying methods for postnatal growth assessment in the clinical setting: evaluation in a longitudinal cohort of very preterm infants.

Artículo 2: Changes in parenteral nutrition during the first week of life influences early but not late postnatal growth in very low birth weight infants.

Pertenecen a una misma temática, que la doctoranda es la primera autora de ambas publicaciones y que están publicadas en revistas indexadas. Los dos artículos se han publicado en revistas de primer y tercer cuartil respectivamente y no forman parte de otra tesis doctoral. Del mismo modo, la participación de la doctoranda ha sido decisiva en el diseño, interpretación y análisis de los datos y redacción de los trabajos presentados.



Dra. Isabel Iglesias Platas



Dr. Martín Iriondo Sanz

Barcelona, Septiembre 2020

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

DAP: ductus arterioso persistente

DBP: displasia broncopulmonar

DHA: ácido docosahexaenoico

DS: desviación estándar

ECN: enterocolitis necrosante

EG: edad gestacional

EPM: edad postmenstrual

ESPGHAN: Sociedad europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica

FCP: fallo de crecimiento postnatal

g: gramos

HIV: hemorragia intraventricular

IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

LHD: leche humana de donante

LM: leche materna

NP: nutrición parenteral

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

P: percentil

PC: perímetro cefálico

PEG: pequeño para la edad gestacional

PN: peso al nacimiento

RCEU: retraso de crecimiento extrauterino

RCIU: retraso de crecimiento intrauterino

RNMP: recién nacido muy prematuro

ROP: retinopatía de la prematuridad

VC: velocidad de crecimiento

VCP: velocidad de crecimiento promedio

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1 Comparación de las características de los percentiles y del z-score como sistemas de describir datos antropométricos .	3
Tabla 2. Clasificación del fallo de crecimiento intrauterino	6
Tabla 3 Características de los principales preparados comerciales de lípidos para administración endovenosa .	19
Tabla 4 Requerimientos energéticos (kcal/kg/día) del recién nacido prematuro para conseguir un crecimiento adecuado	23
Tabla 5 Aportes recomendados de Ca y P en recién nacidos prematuros	26
Tabla 6 Métodos de fortificación de la LM	32
Tabla 7 Composición recomendada de la NP durante la primera semana de vida para RNMP	49
Tabla 8 Patrones de crecimiento y soporte nutricional en función de la edad gestacional al nacimiento.	67
Tabla 9 Datos demográficos iniciales y características perinatales en función del crecimiento a las 36 semanas de EPM.	69
Tabla 10 Principales desenlaces durante el ingreso en los grupos con y sin Fallo de Crecimiento Postnatal a las 36 semanas de EPM.	70
Tabla 11 Aporte nutricional en los RNMP con y sin FCP a las 36 semanas EPM.	71
Tabla 12 Impacto de la nutrición parenteral durante la primera semana de vida en la caída de z-score a los 14 y a los 28 días	72
Tabla 13 Predictores precoces clínicos y nutricionales del fallo de crecimiento a las 36 semanas de EPM	73
Tabla 14 Comparación de parámetros de crecimiento calculados con las curvas locales o las de Fenton	74
Tabla 15 Distribución del valor de la diferencia de z-score desde el nacimiento a las 36 semanas de EPM en nuestra cohorte	75
Tabla 16 Distribución del valor de la diferencia de z-score desde el nacimiento a las 36 semanas de EPM en nuestra cohorte (subgrupo considerado “sano”).	75
Tabla 17 Características basales de los pacientes incluidos en los Periodos I y II.	85

Tabla 18 Aporte medio diario de macronutrientes en la NP durante la primera semana en los dos periodos de estudio.	86
Tabla 19 Aporte energético total durante los primeros 7 días de vida y a los 14 y 28 días de vida y aporte de fluidos en la primera semana.	87
Tabla 20 Evolución del peso durante el ingreso.	90
Tabla 21 Morbilidad durante el ingreso.	91
Tabla 22 Indicadores primarios de desnutrición neonatal (adaptada de Goldberg (47))	100

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1 Curva transversal de peso al nacimiento (1a) y curva longitudinal de crecimiento postnatal (1b).....	9
Figura 2 Diagrama de flujo de los pacientes candidatos y finalmente los incluidos en el estudio.	84
Figura 3 Aporte energético durante las primeras dos semanas de vida durante los dos periodos.	88

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 CRECIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO	1
1.1.1 CURVAS DE CRECIMIENTO.....	1
1.1.2 VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO	10
1.1.3 RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRAUTERINO	13
1.2 SOPORTE NUTRICIONAL DEL RECIEN NACIDO PREMATURO	15
1.2.1 NUTRICION PARENTERAL.....	16
1.2.2 NUTRICION ENTERAL	27
1.3 INFLUENCIA DEL SOPORTE NUTRICIONAL Y DEL CRECIMIENTO EN LA EVOLUCION DE LOS RECIEN NACIDOS MUY PREMATUROS	34
1.3.1 NUTRICIÓN Y CRECIMIENTO DEL RECIEN DEL RECIÉN NACIDO MUY PREMATURO.....	34
1.3.2 NUTRICIÓN, CRECIMIENTO Y COMORBILIDADES DURANTE EL INGRESO DEL RECIÉN NACIDO MUY PREMATURO.	36
2. JUSTIFICACIÓN e HIPÓTESIS	41
3. OBJETIVOS.....	43
3.1 OBJETIVO GENERAL	43
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
3.2.1 PRIMER ARTÍCULO	43
3.2.2 SEGUNDO ARTÍCULO	44
4. METODOLOGIA	45
4.1 PRIMER ARTÍCULO	45
4.2 SEGUNDO ARTÍCULO	48
5. RESULTADOS.....	51
5.1 PRIMER ARTÍCULO	51
5.2 SEGUNDO ARTICULO	76
6. DISCUSIÓN.....	92

6.1 VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO POSTNATAL.....	92
6.2 CURVAS DE REFERENCIA PARA LA VALORACION DEL CRECIMIENTO POSTNATAL	97
6.3 CONCEPTO DE FRACASO DE CRECIMIENTO POSTNATAL. PROPUESTA DE DEFINICIÓN.....	99
6.4 FACTORES RELACIONADOS CON EL FALLO DE CRECIMIENTO POSTNATAL	102
6.5 SOPORTE NUTRICIONAL: INFLUENCIA EN LA TRAYECTORIA DE CRECIMIENTO POSTNATAL DEL RNMP Y DE LOS RESULTADOS CLINICOS DURANTE EL INGRESO	108
7. APLICABILIDAD CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	118
8. CONCLUSIONES.....	121
8.1. PRIMER ARTICULO	121
8.2. SEGUNDO ARTICULO	121
9. REFERENCIAS	123
10. ANEXOS.....	160

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CRECIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO

La valoración del crecimiento postnatal de los recién nacidos prematuros es un elemento crucial en la práctica clínica ya que es un reflejo de la evolución global y de la adecuación de los cuidados recibidos, incluyendo el soporte nutricional. El objetivo principal de monitorizar el crecimiento es facilitar la detección precoz de sus alteraciones, tanto por defecto como por exceso, con el fin de minimizar las consecuencias adversas que puedan suponer a corto y a largo plazo.

1.1.1 CURVAS DE CRECIMIENTO

Las curvas de crecimiento son una de las principales herramientas empleadas para la valoración del bienestar de un grupo poblacional determinado, ya que un crecimiento adecuado es un reflejo del buen funcionamiento de los numerosos procesos fisiológicos que acontecen en el ser humano en desarrollo desde la época prenatal (1).

Uno de los principales elementos metodológicos en la elaboración de las curvas, es la definición de la población diana a partir de la cual se van a construir y sobre la cual posteriormente se aplicarán (2). En función de esto diferenciamos dos tipos de curvas (1–3):

- a. Curvas de referencia: no hay unos criterios de inclusión o exclusión del grupo estudiado, refleja el crecimiento real de una población (cómo crece una población).
- b. Curvas estandarizadas: existe una selección previa de sujetos incluidos en el estudio y una metodología estricta en las mediciones. Se busca ausencia de enfermedad o factores de riesgo

en la población sobre la que se construye la curva y constituye un reflejo de cómo debería ser el crecimiento ideal de una población (cómo debería crecer una población).

1.1.1.1 ¿Cómo se utilizan las curvas de crecimiento?

Las curvas de crecimiento nos permiten ubicar un valor antropométrico dentro de la “normalidad” de una población de referencia de tres formas diferentes:

- a- Percentiles: Los percentiles (P) son los puntos que dividen en porcentajes definidos por encima o debajo de un valor la distribución de una variable en una población de datos determinada (4). En referencia al peso, por ejemplo, si un paciente tiene un peso en P 80 significa que el 80% de la población tiene un peso igual o inferior al suyo.

- b- Porcentajes de la mediana: Porcentaje que expresa el peso de un niño relativo al peso medio (mediana) de un niño comparable en la población de referencia. Se puede utilizar cuando la distribución en torno a la mediana se desconoce o no se ha normalizado (5). Por ejemplo, un niño pesa 800 gramos (g) y la mediana de un niño comparable es 950 g, $(800/950)*100= 84\%$ sería el porcentaje de la mediana. Se considera que un porcentaje de la mediana superior al 80% en el peso para la talla refleja la ausencia de desnutrición calórico-proteica aguda (6).

- c- Puntuación z o z-valores: La puntuación z o z-valor o globalmente conocido por su término en inglés z-score (al cual nos referiremos a partir de ahora) ha sido reconocido por la OMS como el mejor método para el análisis y la presentación de datos antropométricos (7). El z-score representa la distancia, medida como el número de desviaciones estándar (DS) por encima o por debajo, de un determinado dato a la media en una población de referencia (6). Se calcula mediante la siguiente fórmula y puede tener valores tanto negativos como positivos.

$$z\text{-score} = \frac{[\text{dato observado} - \text{media de la población de referencia}]}{\text{DS del valor en la población de referencia}}$$

Ejemplo: Peso de un recién nacido de 40 semanas varón: 3600 g. Media \pm DS del peso al nacimiento de varones de 40 semanas (Corbes Catalanes (8)) = 3437 ± 406

$$z\text{-score} = [3600 - 3437] / 406 = 0,4$$

En las poblaciones con datos que siguen una distribución normal hay una relación precisa entre los percentiles y los z-scores (por ejemplo: el P5 se corresponde con un z-score de -1.64 ; el P10 se corresponde con un z-score de -1.28). El z-score da una idea más ajustada del valor del dato sobre todo en los extremos de la curva ($< P3$ y $> P97$), ya que, por ejemplo, un recién nacido cuyo peso al nacimiento es inferior al P3 puede tener un z-score de -2.7 o -3.5 (9). Presenta además la ventaja de que permite realizar operaciones matemáticas, cosa que no sucede con los percentiles (Tabla 1). Z-score de 0 significa que el valor del dato corresponde a la media o P50. Un z-score de $+1$ significa que el valor está situado a $+1$ DS de la media. Dado que la distribución de las medidas antropométricas es en ocasiones asimétrica, se han propuesto diferentes métodos para la obtención de estándares normalizados de z-scores. Uno de los más empleados es el método LMS, descrito por Cole en 1989 (10). En este caso, la variable sufre una transformación matemática con cálculos de unos coeficientes denominados Lambda (L: asimetría), Mu (M: media) y Sigma (S: coeficiente de variación). Otros métodos son la adaptación que el CDC hizo del método LMS de Cole (11) o más recientemente el método descrito por Martínez-Millana (12) basado en regresión gaussiana.

Tabla 1 Comparación de las características de los percentiles y del z-score como sistemas de describir datos antropométricos (modificado de WHO Technical Report Series (6)).

Característica	Percentil	z-score
Adherencia a una población de referencia	Sí	Sí
Variables continuas que permiten estadísticos descriptivos y cálculos matemáticos	No	Sí
Útil para la detección de cambios en los extremos de las distribuciones	No	Sí

1.1.1.2 Curvas y valoración del crecimiento fetal

1.1.1.2.1 Estimación del peso fetal. Curvas de crecimiento fetal

El conocimiento de la trayectoria intrauterina de crecimiento es de suma importancia para la valoración del crecimiento postnatal de un recién nacido. La palpación abdominal y la medición de la altura uterina son los métodos más sencillos y generalizables para valorar el crecimiento de un feto intraútero, pero se ha demostrado una sensibilidad muy variable y baja especificidad en el diagnóstico de las anomalías del crecimiento fetal (13–15). La estimación del peso fetal se realiza, como técnica de elección, a través de fórmulas matemáticas que emplean unas mediciones regladas de segmentos y circunferencias fetales obtenidos por ecografía (16,17). Para una correcta estimación del peso fetal es importante una datación adecuada de la gestación mediante la medición de la distancia cráneo-caudal en una ecografía precoz (entre las 10-14 semanas) (18). A partir de estas estimaciones de peso fetal, se han descrito numerosas curvas tanto de referencia (19) como estandarizadas (20,21) que se utilizan para la valoración del crecimiento fetal.

Debido a la naturaleza multifactorial del crecimiento fetal, algunos autores han propuesto el empleo de curvas en las que los valores se ajustan por variables que influyen en el peso fetal como la edad y el peso maternos, la etnia, la paridad y el sexo fetal (22,23), que se han denominado curvas customizadas. Potencialmente, mejorarían la predicción de peso al nacimiento (PN) y la detección de anomalías de crecimiento durante el embarazo (23), aunque no se ha demostrado su superioridad frente a las poblacionales a la hora de detectar alteraciones en el crecimiento fetal capaces de predecir problemas a largo plazo (24). Por último, Deter y sus colaboradores (25) han descrito una nueva aproximación a la valoración del crecimiento fetal, consistente en una evaluación individualizada del potencial de crecimiento de cada feto. Es un modelo en el que se especifica la trayectoria esperada en el tercer trimestre y al nacimiento a partir de medidas tomadas en el segundo trimestre de gestación. Este modelo todavía no se ha implementado en la práctica clínica (26).

1.1.1.2.2 Restricción de crecimiento intrauterino

El crecimiento inadecuado de un feto es indicador de algún tipo de problema durante la gestación y se ha relacionado con aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal así como en la evolución posterior del recién nacido (27–30). En general, las causas que conducen a un fallo de crecimiento intrauterino se agrupan en causas maternas, fetales o placentarias, que por diferentes mecanismos van a dar lugar a una situación patológica común de perfusión útero-placentaria deficiente y de nutrición fetal subóptima (27). Se ha estimado que puede afectar a un 5-10% de las gestaciones (31,32).

En términos generales, aunque sin existir unanimidad en su definición, hablamos de fallo de crecimiento intrauterino o restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) delante de un feto con un peso estimado inferior al P10 para su edad gestacional (EG) (27,28,33). Esta definición puede resultar insuficiente a la hora de clasificar aquellos fetos que no han alcanzado su potencial individual de crecimiento, siendo importante diferenciar los fetos “pequeños constitucionalmente” o pequeños para la edad gestacional (PEG) (con peso estimado < P10 pero creciendo adecuadamente) de aquellos que están creciendo de forma inadecuada dentro del útero, que serían los verdaderos RCIU.

El diagnóstico se establece a partir de la estimación del peso fetal mediante ecografía y la valoración del grado de disfunción de la placenta y su repercusión en la hemodinámica del feto mediante el uso del doppler vascular (27,28,34). La combinación de estos dos parámetros, peso fetal y alteración del doppler, permite diferenciar de entrada un feto PEG versus un feto con RCIU, y dentro de estos últimos una clasificación con gravedad creciente en cada estadio (28) (Tabla 2). Esta clasificación es de suma importancia, ya que conlleva una actitud obstétrica en los estadios más avanzados, con finalización precoz de gestaciones por riesgo fetal, de forma que con frecuencia prematuridad y fallo de crecimiento intrauterino coexisten con las connotaciones nutricionales que eso conlleva.

Tabla 2. Clasificación del fallo de crecimiento intrauterino (modificado de F. Figueras (28))

Categoría	Características ecográficas
Bajo peso edad gestacional (PEG)	PFE > P3 y <P10 con Doppler normal
RCIU I	PFE <P3 o ICP <5 o IPACM <5 o IP medio AUt>P95
RCIU II	PFE <P10 + flujo diastólico ausente en AU
RCIU III	PFE <P10 + flujo reverso en AU o IP ductus venoso >P95 o flujo diastólico ausente en ductus venoso
RCIU IV	PFE <P10 + RCT patológico o flujo diastólico reverso en ductus venoso

Abreviaturas: PEG: pequeño para la edad gestacional, PFE: peso fetal estimado, p: percentil, ICP: índice cerebro-placentario, IPACM: índice de pulsatilidad arteria cerebral media, AUt: arteria uterina, AU: arteria umbilical, IP: índice de pulsatilidad, RCT: registro cardiotocográfico.

1.1.1.3 Curvas de peso y crecimiento postnatal

Se han utilizado diversos tipos de curvas para la valoración del peso y crecimiento postnatal de un recién nacido prematuro (35,36):

- a. Curvas intrauterinas o fetales: curvas de crecimiento fetal basadas en mediciones ecográficas.
- b. Curvas neonatales transversales: curvas de peso al nacimiento de niños nacidos a distintas EG.
- c. Curvas neonatales longitudinales: curvas longitudinales de evolución de peso postnatal de recién nacidos prematuros.
- d. Curvas de crecimiento individualizadas.

Tanto las curvas de crecimiento intrauterinas como las neonatales transversales tienen su base conceptual en la descripción de la Academia Americana de Pediatría, que ya en 1977 declaró que la finalidad del soporte nutricional en el recién nacido prematuro es restablecer una tasa de crecimiento similar a la que hubiera mantenido el mismo individuo de haber permanecido

intraútero (37). Este estándar continúa siendo el más globalmente aceptado (38,39). Las curvas de crecimiento neonatales transversales se han empleado para tres propósitos (36): 1) clasificación del recién nacido al nacimiento según peso (adecuado, pequeño, grande), 2) seguimiento del crecimiento longitudinal postnatal en recién nacidos prematuros y 3) diagnóstico de restricción o fallo de crecimiento extrauterino al alta o cercano al alta.

Se han descrito varias limitaciones en relación con la utilización de los diferentes tipos de curvas para la monitorización del crecimiento longitudinal del prematuro. Por un lado, las curvas fetales se basan en estimaciones de peso fetal, por lo que se alejan de la determinación real del peso de un recién nacido (40). Por otro lado, las curvas neonatales se construyen con mediciones de PN de recién nacidos a diferentes EG. Algunos autores (2,35,41) mantienen que el hecho de nacer prematuro es el fin de una gestación que ha transcurrido de forma patológica y que se acompaña de una alteración en el crecimiento fetal, por lo que podría ser equívoco compararlos con fetos que están siguiendo su crecimiento normal intraútero.

En la segunda mitad del siglo XX se publicaron varias curvas de crecimiento postnatal longitudinal de recién nacidos prematuros (42–46) con la limitación de que todas eran observaciones no estandarizadas de muestras pequeñas de un único centro y que categorizaban a los recién nacidos por peso y no por EG al nacimiento (47). Más recientemente se ha descrito el crecimiento longitudinal de largas cohortes extraídas de bases de datos nacionales como la de Cole en el Reino Unido (48) o la de la SEN1500 en España (49), sin pretensión de constituir poblaciones de referencia sino una descripción del complejo proceso del crecimiento postnatal y sus múltiples influencias: crecimiento intrauterino, pérdida fisiológica, soporte nutricional y comorbilidades.

En la última década, se ha abierto un debate acerca de si es adecuado esperar que un recién nacido prematuro crezca postnatalmente al mismo ritmo que lo hubiera hecho dentro del útero, si es posible y en el caso de que se consiga, los efectos perjudiciales que pueda tener esto sobre todo en relación con el riesgo metabólico en edades posteriores de la vida (35,50–52). Este debate ha sido liderado principalmente por el equipo de Intergrowth-21st. El consorcio Intergrowth-21st constituye un grupo de trabajo multicéntrico, con representación en todos los continentes del mundo, cuya finalidad es la elaboración de estándares de

crecimiento infantil desde la vida fetal, enlazando con los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (53). Dentro de las numerosas acciones realizadas, han encabezado la construcción de unos estándares de crecimiento longitudinal de los recién nacidos prematuros bajo las siguientes premisas: gestantes bien datadas, gestaciones no complicadas y crecimiento fetal correcto con prematuros considerados “sanos” o exentos de graves complicaciones y sometidos a regímenes nutricionales protocolizados (50). Hay que puntualizar que estas curvas empiezan a las 33 semanas, lo cual supone una de sus principales limitaciones. Para los recién nacidos de menor EG (24-33 semanas), los autores elaboran unas curvas de referencia, ya que la población a partir de la cual se elaboraron no se podría considerar “sana”(54). Los autores defienden el uso de estas curvas longitudinales, construidas de forma protocolizada, para valorar el crecimiento de los recién nacidos prematuros y adecuar las estrategias nutricionales, y argumentan su complementariedad con las de la OMS, con las que convergen a los 64 meses de vida (21), de cara a ofrecer continuidad en las referencias para el crecimiento de los prematuros desde el nacimiento hasta los 5 años de vida.

La morfología tanto de las curvas fetales como de las neonatales transversales se caracteriza por un crecimiento mantenido, de morfología convexa, con un aplanamiento en las últimas semanas de gestación. Por el contrario, las curvas longitudinales tienen una morfología inicial cóncava, que corresponde a la pérdida fisiológica de peso y un crecimiento estable posterior sin aplanamiento cuando se acerca a la edad de término. La figura 1 muestra ejemplos de una curva transversal (*Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya*) (8) y de una longitudinal (*Postnatal Growth Standards for Preterm Infants, Intergrowth21st*) (50).

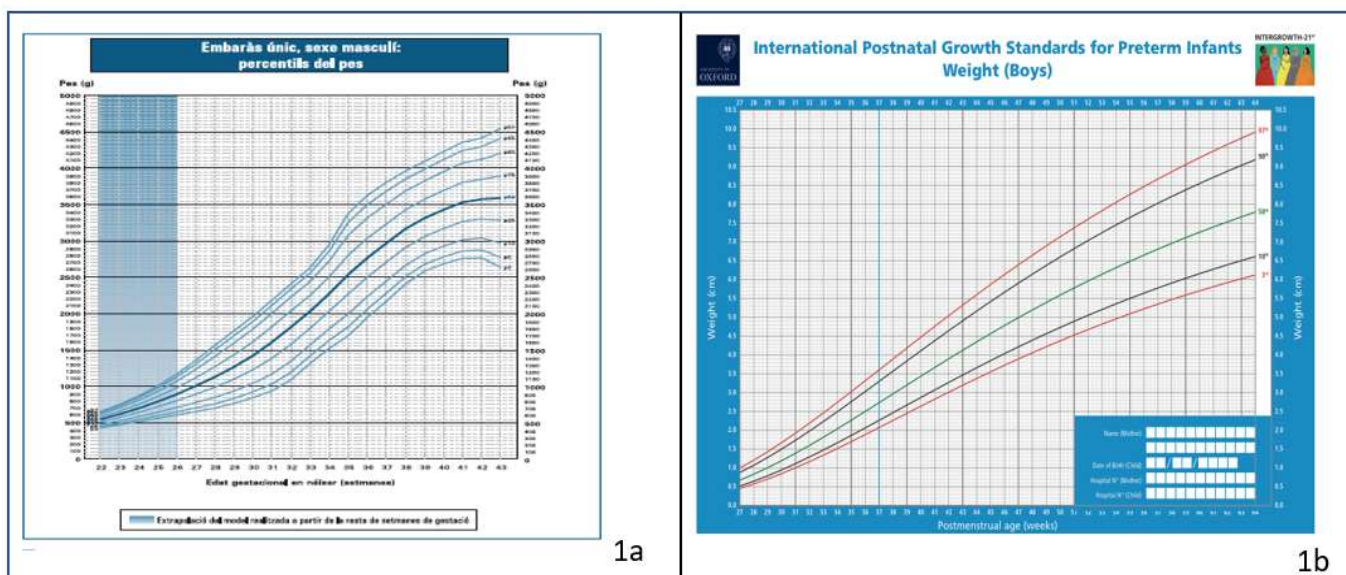


Figura 1 Curva transversal de peso al nacimiento (1a) y curva longitudinal de crecimiento postnatal (1b). La primera extraída de Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya (8) y la segunda de [www. https://intergrowth21.tghn.org/postnatal-growth-preterm-infants/#pg1](https://intergrowth21.tghn.org/postnatal-growth-preterm-infants/#pg1).

En nuestro centro, en el momento de la redacción de este trabajo, las curvas utilizadas para la categorización del peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento, así como para la valoración del crecimiento postnatal son las denominadas: *Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya* (8). Son unas curvas elaboradas a partir de los datos antropométricos de los recién nacidos que se registran en la hoja de filiación del cribado metabólico neonatal. Los datos se recogieron entre 1997-2001 para peso y entre 1998-2002 para talla y perímetro cefálico (PC). Se incluyeron alrededor de 310.000 niños y se elaboraron curvas para embarazos únicos, gemelares y trigemelares así como diferenciadas por sexo. Son curvas de referencia, no estandarizadas, ya que no hubo una selección previa de gestantes o recién nacidos que cumpliesen unos criterios definidos de “bajo riesgo”. Por otro lado, son curvas neonatales, de peso al nacimiento o transversales.

Por último, Rochow y sus colaboradores (55,56) han propuesto el empleo de curvas de crecimiento individualizadas basándose en dos premisas que ocurren tras el nacimiento

prematuro de un niño: 1) pérdida fisiológica de peso secundaria a la contracción del espacio extracelular en los primeros días de vida, 2) déficit nutricional transitorio secundario a la interrupción brusca del aporte de nutrientes desde la placenta mientras se establece un soporte nutricional óptimo. Estas trayectorias se estudiaron en una población de recién nacidos considerados “sanos” de entre 25 y 34 semanas. Según esta aproximación, los recién nacidos prematuros ajustan su trayectoria de crecimiento postnatal tras la pérdida fisiológica de peso inicial a -0.8 z-scores del z-score al nacimiento. Estas trayectorias de crecimiento individualizadas distinguen por sexo y proporcionan un peso objetivo diario. Están disponibles en <https://growthcalculator.org>.

1.1.2 VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO

El crecimiento es un proceso dinámico, que implica un cambio de una magnitud de tamaño, medido como peso, longitud y/o perímetro cefálico, entre dos puntos temporales determinados. A lo largo del desarrollo de la neonatología como disciplina, se han descrito diferentes métodos por los cuales valorar la adecuación del crecimiento postnatal, por lo que se encuentran en la literatura varias aproximaciones a la forma de calcular este parámetro (39,57,58).

En un intento de simplificar las medidas, se ha utilizado el peso como forma más directa de evaluar el crecimiento de los recién nacidos prematuros. Sin embargo, hay que tener en cuenta que otros parámetros como la talla, el perímetro cefálico, diferentes segmentos corporales y la composición corporal son, sin duda, de igual importancia a la hora de valorar correctamente la calidad del crecimiento en esta población (59,60). Como se ha comentado, y por adherencia a la mayoría de los trabajos publicados, en esta tesis se ha utilizado únicamente el peso.

1.1.2.1 Velocidad de crecimiento como unidad de masa o longitud por unidad temporal

En términos globales, la velocidad de crecimiento se expresa como el cambio de unidad de peso por unidad de tiempo (g/día) o relativo a un peso determinado (g/kg/día). Del mismo modo se hace con la longitud y el PC con cm por unidad de tiempo.

Se ha considerado el estándar de velocidad de crecimiento el aumento diario tomando como referencia el peso del día previo(61):

$$\text{Velocidad de crecimiento (VC)} = [(P_{n+1} - P_n) \times 1000] / [(P_n + P_{n+1}) / 2]$$

Donde P_n es el peso del primer día y P_{n+1} es el peso del día siguiente en gramos.

En el caso de que se quisiera ampliar a un periodo más largo, la VC sería la media de estas VC diarias sobre el periodo deseado (VCP: Velocidad de crecimiento promedio). Diferentes autores han descrito diferentes métodos para el cálculo de la VCP, con el fin de agilizar este cálculo por un lado y por otro para suavizar las desviaciones que pueden existir en las medidas diarias. Patel en el 2005 (61) recopiló estos métodos matemáticos de cálculo de la VCP, siendo los más reportados en la literatura los siguientes:

- a. Método de los dos puntos: ganancia neta de peso a lo largo de un periodo determinado de tiempo en referencia al peso al nacimiento.

$$VCP = [(P_n - P_1) \times 1000] / [(D_n - D_1) \times PN]$$

- b. Método del promedio de los dos puntos: ganancia neta de peso en un periodo de tiempo ajustado por el promedio de peso durante el periodo.

$$VCP = [(P_n - P_1) \times 1000] / \{(D_n - D_1) \times [(P_1 + P_n) / 2]\}$$

c. Método exponencial.

$$VCP = [1000 \times \ln (P_n/P_1)] / D_n - D_1$$

* P_n : peso día final, P_1 : peso día inicial, D_n : día final, D_1 : día inicial, P_N peso al nacimiento, \ln : logaritmo neperiano

El mismo autor ratificó en dos estudios en 2005 y 2009 (61,62) que para los prematuros de extremado bajo peso al nacimiento y los de muy bajo peso al nacimiento, el cálculo de la VCP que más se ajustaba al método considerado estándar (mediante cálculos de la VC diaria y contabilizados durante el periodo de tiempo deseado) era el método exponencial seguido del método del promedio de dos puntos. Además, demostró que el valor de VCP obtenida por el método exponencial apenas se veía modificado por factores como la duración de la estancia o el PN (61,62).

Finalmente, debemos tener presente que el cálculo de la VC, así como la interpretación clínica de la misma va a depender principalmente del periodo de tiempo que se seleccione para dicho cálculo:

- Punto de partida: nacimiento, recuperación del PN, o nadir de la pérdida fisiológica del peso al nacimiento, etc.
- Punto final: a los 28 días, a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM), al alta, etc.
- Periodo de tiempo para el que se calcula la ganancia: diario, semanal, etc.

1.1.2.2 Diferencia de z-score

La velocidad de crecimiento también puede ser expresada como cambio de z-score entre dos puntos temporales. Un valor positivo se atribuiría a un aumento en el crecimiento, un valor negativo a un crecimiento inadecuado y un valor de cero significa que el crecimiento es estable y sigue la curva esperada para el punto de partida elegido en relación con la población tomada como referencia. Este método ha sido más frecuentemente utilizado a partir de mediados de la primera década del siglo XXI, como recoge Fenton en su revisión (57) y para

su correcto empleo es muy importante citar la curva de crecimiento que se ha empleado para su cálculo. De acuerdo con unas recientes guías publicadas por la Academia Americana de Nutrición y Dietética (47), es el método de elección para la identificación de la malnutrición neonatal. Del mismo modo, se ha propuesto como uno de los métodos de valoración por Cormack y colaboradores en el StRoNNG checklist (Standardized reporting of neonatal nutrition and growth outcomes) (39).

1.1.3 RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRAUTERINO

La restricción o fallo de crecimiento extrauterino (RCEU) define aquella situación en la que el recién nacido prematuro no sigue la trayectoria de crecimiento postnatal esperada (para la que, en la actualidad, el estándar más globalmente aceptado es la tasa de crecimiento intrauterino (37,45,63–65)).

La prevalencia del RCEU es altamente variable en la literatura, y va a depender de la definición que se emplee, el momento temporal en el que se defina y los estándares de referencia que se utilicen (66). Esta falta de homogeneidad a la hora de definir el RCEU y su interpretación dificulta la puesta en marcha de medidas para su prevención (39).

Con independencia del punto en el que se valore, el RCEU se ha definido principalmente de dos formas:

- a) Como peso inferior al P10 o z-score inferior a $-1,28$ (67,68,77–80,69–76).
- b) Como una caída o diferencia de z-score negativa entre dos momentos con diferentes puntos de corte para la asignación a RCEU, con cifras que van desde diferencias de 0,67 a mayores de 2 (55,81–87).

Referente a la diferencia de z-score como método de diagnóstico del fallo de crecimiento postnatal, la Academia Americana de Nutrición y Dietética ha propuesto la siguiente

clasificación de desnutrición en el periodo neonatal (47):

- 1- Desnutrición leve: Caída de z-score entre 0,8-1,2
- 2- Desnutrición moderada: Caída de z-score entre 1,2-2
- 3- Desnutrición severa: Caída de z-score > 2

A la hora de interpretar correctamente la presencia o no de RCEU cuando se utiliza la diferencia de z-scores es muy importante la determinación de los dos puntos temporales sobre los que se realizará el cálculo, aunque sigue sin existir consenso (58). La mayoría de las publicaciones utilizan el PN como punto de partida, mientras que otros autores se preguntan si es más fisiológico asignar un percentil o z-score de crecimiento una vez finalizada la pérdida inicial de peso (58). Sin embargo, tampoco está claro cuándo considerar el fin de la pérdida fisiológica de peso. Senterre (88) propone emplear el tercer día de vida como punto de partida, ya que sería el momento en el que idealmente ocurre el nadir de pérdida de peso si el soporte nutricional se ha optimizado. Otros autores como Cole (48) sugieren que se debería asignar un objetivo de crecimiento una vez el prematuro haya empezado a ganar peso de forma estable, lo cual puede ocurrir entre las 2-3 semanas de vida (más tiempo en los recién nacidos más prematuros). Rochow (55) plantea determinar la trayectoria objetivo del prematuro a partir de la tercera semana (los 21 días de vida), momento en el cual ha completado su adaptación extrauterina. Cormack (39), sin embargo, alega que establecer con exactitud el día de peso mínimo y el inicio de la ganancia ponderal requiere pesos diarios y puede conducir a más inexactitudes, por lo que recomienda valorar el crecimiento desde un punto temporal bien definido, como es el nacimiento, e incluir la pérdida fisiológica de peso en la valoración.

1.2 SOPORTE NUTRICIONAL DEL RECIEN NACIDO PREMATURO

Uno de los principales determinantes de la supervivencia del recién nacido prematuro y elemento modulador de la evolución durante su ingreso, así como de su salud posterior es el soporte nutricional. El nacimiento de un recién nacido prematuro supone una emergencia metabólica, ya que de forma brusca se ve desprovisto del continuo flujo de nutrientes que recibía por la circulación placentaria. La vía endovenosa será la de elección para continuar este soporte nutricional por varios motivos, entre los que destacan la ausencia de depósitos secundaria a la prematuridad, la inmadurez del sistema gastrointestinal, los elevados requerimientos de nutrientes y la influencia de la gravedad clínica (89,90). A pesar de la incapacidad para afrontar inicialmente todo el soporte nutricional requerido por vía digestiva, el comienzo precoz de la administración de leche humana es una pieza clave para garantizar la posterior progresión a la nutrición por vía enteral y se ha asociado a numerosos beneficios a corto y largo plazo (91).

El RCEU es una complicación de la prematuridad de etiología multifactorial, pero se ha estimado que el déficit nutricional puede contribuir hasta en un 50% (65,92). Teniendo en consideración esta premisa, varios autores introdujeron alrededor de los años 90 una nueva aproximación nutricional para el prematuro (74,93–96). Hasta ese momento, se había seguido una pauta muy conservadora en la introducción de los nutrientes tanto por vía parenteral como enteral para los recién nacidos muy prematuros (RNMP, ≤ 32 semanas EG al nacimiento) en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Imperaba la idea de que dada la inmadurez digestiva y metabólica y la gravedad clínica de muchos de estos pacientes en los primeros días de vida se evitaba de esta manera la aparición de complicaciones como la enterocolitis necrosante (ECN) o alteraciones metabólicas (93). Los recién nacidos en ocasiones permanecían varios días sin recibir ningún tipo de alimentación enteral y la nutrición parenteral (NP) se iniciaba a partir de las 48-72h, por lo que recibían únicamente soluciones de glucosa con iones los primeros días de vida. Ziegler acuñó el término Nutrición Agresiva (96) refiriéndose a la administración de nutrientes en el límite alto de las recomendaciones y de forma precoz y rápida con el fin de no interrumpir su flujo desde la vida fetal a la neonatal, evitar el estado catabólico de los primeros días de vida y garantizar el crecimiento posterior.

La nutrición agresiva del RNMP incluye también la nutrición enteral trófica también precoz con avances más rápidos hacia la nutrición enteral (93). Esta estrategia de nutrición agresiva permanece vigente en la actualidad.

Los requerimientos nutricionales de un RNMP son difíciles de estimar. Tradicionalmente se han calculado basándose en lo que se ha llamado “feto de referencia” (97) a lo que se suman los aportes necesarios para compensar el déficit acumulado en el periodo neonatal precoz (65,98,99). Las recomendaciones vigentes para el soporte nutricional de los pacientes prematuros son finalmente consensos de expertos basados en la mayor evidencia disponible. Las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) sobre nutrición parenteral pediátrica (incluyendo la del prematuro) fueron publicadas en 2018 (100) y las de nutrición enteral del prematuro en el 2010 (101). En el 2019 la misma sociedad publicó las guías de nutrición del recién nacido prematuro moderado y tardío (102).

A continuación, se expondrán las bases de las guías actuales de la nutrición tanto parenteral como enteral para los RNMP.

1.2.1 NUTRICION PARENTERAL

1.2.1.1 Proteínas

Mientras que los lípidos y los hidratos de carbono son nutrientes que proporcionan principalmente energía, las proteínas son los elementos sintéticos que sostienen el crecimiento de un organismo, además de formar parte de la estructura de numerosos elementos funcionales (hormonas, enzimas, neurotransmisores, etc) (103). La etapa fetal tiene la peculiaridad de que los aminoácidos se pueden utilizar también mediante oxidación para la producción de energía, capacidad que se pierde posteriormente en el desarrollo (104)

En vida fetal, se estima que entre las 23 y 27 semanas de gestación hay un flujo placentario de proteínas de aproximadamente 3,5-4,8 g/kg/día (105) y que el feto hacia las 28 semanas de EG presenta una acreción proteica de unos 2 gr/kg/día (97).

En vida postnatal, contando con que hay unas pérdidas obligadas de aproximadamente 1 g/kg/día de proteínas (heces, orina, descamación cutánea, etc.) (106,107), se estima que se necesitarían un mínimo de 1,5 g/kg/día para prevenir un balance nitrogenado negativo y un total de 3 a 3,5 g/kg/día de proteínas para además promover la acreción proteica (103).

Múltiples estudios tanto aleatorizados como observacionales con diferentes grados de evidencia y con metodología y objetivos distintos han explorado los efectos de la administración de aportes de aminoácidos altos (>2 g/kg/día hasta ≤ 3 g/kg/día) o más bajos (<2 g/kg/día) o su introducción temprana o tardía (antes o después de las primeras 24 horas de vida). Dos recientes metaanálisis (108,109) y resaltan la dificultad en obtener resultados concluyentes dada su heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos. La revisión y metaanálisis de Leenders (109) concluye que la administración de dosis de > 3 g/kg/día e iniciada en las primeras 24h de vida es segura y bien tolerada, aunque no parece mejorar el crecimiento durante el ingreso. En la revisión Cochrane de Osborn (108), se pone de manifiesto que la administración de dosis altas de aminoácidos (>2 g/kg/día hasta ≤ 3 g/kg/día) se asocia a una reducción de la RCEU (definida como peso al alta $< P10$), especialmente en los subgrupos que la iniciaban de forma precoz (≤ 24 horas de vida) y la acompañaban de un incremento de calorías no proteicas (glucosa y lípidos). También se observa una disminución en los días en los que se recupera el peso al nacimiento y una reducción de la tasa de retinopatía de la prematuridad (aunque no de las formas severas). Desde el punto de vista de complicaciones metabólicas, esta última revisión concluye que la administración de dosis altas de aminoácidos mejora el balance nitrogenado sin asociarse a alteraciones bioquímicas (acidosis, azoemia, etc) y disminuye la tasa de hiperglucemia (aunque no la de aquella que requieren tratamiento con insulina). Finalmente, en las conclusiones de este metaanálisis no se evidencia efecto en el neurodesarrollo, pero hay que tener en cuenta una limitación por tamaño muestral y tiempo de seguimiento (incluye a 200 pacientes y la evaluación del neurodesarrollo se realiza a los 18 meses de vida).

Las últimas guías de nutrición parenteral pediátrica de la ESPGHAN (110) abogan por iniciar el aporte proteico el primer día de vida con al menos 1,5 g/kg/día para alcanzar un estado anabólico e incrementar este aporte hasta 2,5-3,5 g/kg/día a partir del segundo día de vida, sin sobrepasar esta cifra salvo en el contexto de estudios clínicos.

1.2.1.2 Lípidos

En la vida fetal, los lípidos juegan un papel importante en la estructura de las membranas celulares y como precursores de sustancias bioactivas como las prostaciclina, tromboxanos o leucotrienos (111). Aunque la principal fuente de energía en la vida intrauterina es la glucosa, el feto es capaz de oxidar otras sustancias para la obtención de energía, entre ellas los lípidos (112). El almacenamiento de grasa corporal se produce principalmente en las últimas 10 semanas de gestación (111,113), por lo que los RNMP nacen con escaso panículo adiposo.

El papel de los lípidos en el soporte nutricional precoz del RNMP se justifica por varios motivos (90,114–116):

- 1- Son una fuente de energía que se administra a baja osmolaridad (la cantidad de energía necesaria para un adecuado metabolismo proteico no se alcanza únicamente con glucosa, ya que esto se asocia a complicaciones como la hiperglucemia, la esteatosis hepática o el déficit de ácidos grasos esenciales).
- 2- Garantizan el aporte para que se produzca en el prematuro el depósito de tejido graso que hubiera tenido lugar en el feto de tercer trimestre.
- 3- Aseguran un aporte mínimo de ácidos grasos esenciales para evitar su déficit.
- 4- Proporcionan los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga que se requieren para la estructura de las membranas neuronales (con el consecuente impacto en el desarrollo de la retina y el sistema nervioso central).

El primer compuesto lipídico para la administración endovenosa vio la luz en los años 60, y consistía en una formulación de triglicéridos de cadena larga procedentes del aceite de soja (117). Desde entonces y hasta la actualidad han ido apareciendo múltiples preparados de

lípidos para la administración endovenosa con diferentes concentraciones de triglicéridos de cadena media y de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, vitamina E, así como diferentes proporciones de ω -3 y ω -6 (116,117).

Las características y composición de los principales preparados comerciales de lípidos endovenosos se resumen en la tabla 3.

Tabla 3 Características de los principales preparados comerciales de lípidos para administración endovenosa (adaptada de Hojsak (116) y de Calkins (118)).

Nombre, abreviatura y década de introducción	Intralipid 20%® AS 1960	Clinoleic 20%® AS/AO 1990	Lipofundina 20%® MCT/AS 1980	SMOF-Lipid 20%® AP-multicomponente 2000	OMEGAVEN 10%® AP 1990
Fuente de aceite					
Soja	100	20	50	30	0
MCT	0	0	50	30	0
Oliva	0	80	0	25	0
Pescado	0	0	0	15	100
Ácidos grasos (% del total de los ácidos grasos)					
Linoleico	53	18,7	29,1	37,2	4,4
Araquidónico	0,1	0,5	0,2	1	2,1
α – linolénico	8	2,3	4,5	4,7	1,8
Eicosapentaenoico	0	0	0	4,7	19,2
Docosahexaenoico	0	0	0	4,4	12,1
Ratio ω -6: ω -3	7:1	9:1	7:1	2,5:1	1:8
Fitoesterol (mg/L)	439	274	278	207	0
α tocoferol (mg/L)	38	32	85±20	200	150-296

Abreviaturas: AS, aceite de soja; AO, aceite de oliva; MCT, medium-chain triglycerides (triglicéridos de cadena media); AP, aceite de pescado

La introducción de las fórmulas que contienen aceite de pescado proporciona *a priori* un perfil metabólico y antiinflamatorio más ventajoso dado su mayor porcentaje de ácidos grasos $\omega - 3$ y tocoferol (117,119,120). Algunos estudios han demostrado su papel en la prevención y mitigación del daño hepático asociado a nutrición parenteral en recién nacidos prematuros (principalmente en aquellos con problemas quirúrgicos malformativos o tras un proceso de ECN) (119,121,122) así como en una disminución en el riesgo de retinopatía de la prematuridad (ROP) (119,123) y la sepsis (124). Sin embargo, los metaanálisis disponibles hasta el momento no han sido capaces de demostrar con firmeza esta asociación (116,125).

En las últimas guías de nutrición parental pediátrica de la ESPGHAN (120) se recomienda la utilización de preparaciones lipídicas al 20% en lugar de las del 10% ya que estas últimas presentan una mayor concentración de fosfolípidos que conlleva un riesgo más elevado de hipertrigliceridemia, a lo que se suma que se requiere el doble de volumen para la administración de la misma cantidad de grasa. Estas guías apoyan el uso de lípidos desde el primer día de vida en pacientes prematuros y aunque no mencionan la dosis inicial, recomiendan que el aporte máximo de lípidos endovenosos no supere los 4 g/kg/día (120). La mayoría de las guías apuntan hacia una dosis inicial de 2 g/kg/día como segura y bien tolerada (126).

1.2.1.3 Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono y en especial la glucosa son la principal fuente de energía tanto para el feto como para el recién nacido prematuro, principalmente por su rápida disponibilidad como sustrato energético para el cerebro (127).

El aporte fetal de carbohidratos procede exclusivamente de la circulación materna, gracias a mecanismos de transporte pasivos a través de la placenta, la cual consume algo más del 50% de la glucosa transferida (128). Se estima un paso de glucosa al feto en el tercer trimestre de la gestación de unos 5 mg/kg/min (7 g/kg/día) (129).

El recién nacido prematuro requiere de la infusión de carbohidratos (que se administran en forma de dextrosa o D-glucosa en la NP) inmediatamente tras el nacimiento, y estos aportes van a ir guiados por los siguientes determinantes (129):

- Balance entre las necesidades energéticas y los riesgos asociados a un exceso o falta de glucosa.
- Fase de la enfermedad en que se encuentra el recién nacido (aguda/estable/recuperación).
- Equilibrio con el resto de los nutrientes recibidos.
- Aporte de glucosa administrada fuera de la NP.

La cantidad de glucosa administrada en la NP debe equilibrarse con el fin de evitar tanto la hiper como la hipoglucemia. La hiperglucemia es una complicación frecuente en los RNMP (130,131) y que se ha relacionado con efectos adversos tanto a corto como a largo plazo (132–135). La etiopatogenia de la hiperglucemia en este grupo de pacientes es el resultado de múltiples factores como un estado hipoinsulínico con una pobre transformación de proinsulina a insulina en el páncreas, menor cantidad de tejidos periféricos insulino-dependientes como el músculo y la grasa e inmadurez de los factores inhibidores de la liberación de glucosa desde el hígado en respuesta a la infusión de glucosa (130,131,136). En el otro extremo nos encontramos con la hipoglucemia, que es igualmente una complicación frecuente en este grupo de pacientes debido a las escasas reservas de glucógeno y grasa al nacimiento, así como la inmadurez de los mecanismos enzimáticos de la vía de la gluconeogénesis (137,138). La hipoglucemia está igualmente relacionada con desenlaces adversos a largo plazo, sobre todo en el neurodesarrollo (139,140); aunque trabajos más recientes muestran resultados divergentes, sin diferencias en el desarrollo cognitivo entre pacientes hipo y normoglucémicos (141,142).

En relación con el control glucémico en pacientes que reciben NP debe tenerse en cuenta la influencia de los otros macronutrientes. Se ha descrito un efecto hiperglucemiante de los lípidos mediante un efecto estimulante sobre la gluconeogénesis a partir de glicerol (130,143,144); mientras que la infusión endovenosa de aminoácidos parece ejercer el efecto contrario, en relación con una conversión más eficiente de proinsulina en insulina en los

islotos β pancreáticos (145,146) y el efecto liberador de insulina que ejercen algunos aminoácidos como la arginina y la leucina (147,148).

Las guías vigentes (129), abogan por un aporte inicial de 5,8-11,5 g/kg/día (4-8 mg/kg/min) en los recién nacidos prematuros con un incremento gradual a lo largo de los siguientes días hasta un máximo de 14,4 g/kg/día (10 mg/kg/min) con el fin de permitir el crecimiento. Los aportes de glucosa no deberían superar la capacidad máxima de utilización de glucosa, que correspondería a 17,2 g/kg/día (12 mg/kg/min) y, en general, no disminuir por debajo de 5,8 g/kg/día (4 mg/kg/min) en caso de hiperglucemia, momento en el cual debería iniciarse el tratamiento con insulina.

1.2.1.4 Energía

La estimación de los requerimientos energéticos del recién nacido prematuro es compleja, y se ha basado originalmente en el estudio del metabolismo energético del feto (tanto humano como en animales de experimentación como la oveja) (149), así como del estudio del llamado feto de referencia, que hemos comentado con anterioridad (97).

Los requerimientos energéticos de los recién nacidos deben cubrir las necesidades del gasto metabólico basal, la actividad física, el crecimiento, la termogénesis inducida por la dieta y las pérdidas (heces, orina, etc.). Además, debe tenerse en cuenta la situación nutricional previa, las comorbilidades intercurrentes y la necesidad de crecimiento recuperador, lo cual dificulta la estimación precisa de los requerimientos de forma más individualizada (149,150). La tabla 4 recoge las recomendaciones energéticas para el recién nacido prematuro en fase estable, sin olvidar que las necesidades energéticas por vía parenteral pueden ser hasta un 20-30% menores al no existir el gasto energético asociado a la digestión de los alimentos y disminuir la pérdida por heces (151).

Tabla 4 Requerimientos energéticos (kcal/kg/día) del recién nacido prematuro para conseguir un crecimiento adecuado (Adaptada de Koletzo (149) y Adamkin (150))

	kcal/kg/día
Tasa metabólica en reposo	50
Actividad mínima	0-15
Termorregulación	10
Termogénesis inducida por dieta	10
Pérdida por heces (10-15% del aporte total)	10
Almacenaje de energía (crecimiento)	25-35
Total	100-130

El aporte inadecuado de energía se ha relacionado con efectos adversos tanto por defecto como por exceso. El aporte insuficiente se asocia a fallo de crecimiento, alteraciones en la inmunidad y un riesgo aumentado de morbi-mortalidad (152,153). Por otro lado, el exceso de energía podría aumentar el riesgo de complicaciones metabólicas como la hiperglucemia o esteatosis hepática, así como favorecer la programación metabólica adversa (154,155).

Finalmente, es de suma importancia una distribución equilibrada de la energía procedente de cada nutriente con el fin de conseguir una óptima utilización de estos. Se recomienda alrededor de 30-40 kcal para la correcta utilización de 1g de aminoácidos, aunque hay autores que apuntan que cuando se administran de forma endovenosa podría ser necesaria una cantidad inferior, de 25-30 kcal/kg/día (103,156). Otra aproximación que se ha descrito es la necesidad de 150 kcal por cada gramo de nitrógeno (N₂) (g de N₂ = g de aminoácidos /6,25); aunque esta relación podría ser más baja en recién nacidos prematuros ya que son capaces de utilizar las proteínas como fuente de energía a diferencia de otras etapas de la vida (157). A nivel práctico, se utiliza la ratio proteína/energía para valorar la adecuación del aporte calórico no proteico para el metabolismo proteico (157). Se considera adecuada una ratio alrededor de 3 g proteínas/100 kcal (entre 2,8-3,3 en función de la edad gestacional al nacimiento y la necesidad de crecimiento recuperador) (157). Una ratio inferior (más energía en relación con la cantidad de proteínas administradas) conllevaría un aumento en el depósito de masa grasa. Por el contrario, un aporte calórico deficiente para las proteínas administradas

haría que estas proteínas se utilizaran para la obtención de energía y no para la síntesis tisular y crecimiento (149).

1.2.1.5 Micronutrientes

Los requerimientos de electrolitos como el sodio (Na^+), potasio (K^+) y cloro (Cl^-) están íntimamente ligados al metabolismo hídrico del recién nacido prematuro. El porcentaje de agua corporal es de hasta el 90% en prematuros de 24 semanas(158), y va disminuyendo según avanza la gestación, ligado a un aumento progresivo de la masa grasa (159,160).

El nacimiento de un recién nacido de forma prematura conlleva una adaptación del metabolismo hidroelectrolítico tras la desconexión del soporte placentario y del ambiente intrauterino. Este proceso se ha dividido clásicamente en tres fases (161):

- Fase I: Transición. La fase inmediata postnatal se caracteriza por una relativa oliguria y una elevada pérdida transcutánea de líquidos, que es más intensa a menor edad gestacional, que se sigue de lo que se ha denominado “crisis diurética” que dura varios días. Hay una contracción pues del espacio extracelular, que se acompaña generalmente de tendencia a la hipernatremia y a la acidosis metabólica hiperclorémica. Esta fase finaliza cuando se alcanza el nadir de la pérdida de peso considerada fisiológica.

- Fase II: Comprende el periodo entre la pérdida máxima de peso y la recuperación del PN, que generalmente ocurre alrededor de los 7-15 días de vida, aunque en los más inmaduros la pérdida inicial de peso puede ser más acusada y extenderse más días (162).

- Fase III: Es la fase de crecimiento estable, caracterizada por un aumento de peso continuo con un balance neto de agua y electrolitos positivo.

Los electrolitos (Na^+ , Cl^- y K^+), se deben suplementar juntamente con la NP optimizada ya durante la primera fase de contracción del espacio extracelular, teniendo en cuenta el balance hídrico y la diuresis y evitar un exceso de aporte de Cl^- , que se recomienda que sea inferior a la suma de Na^+ y K^+ dada la tendencia a la acidosis hiperclorémica por la pérdida de volumen y de bicarbonato en orina [$(\text{Na}^++\text{K}^+) - \text{Cl}^- = 1-2 \text{ mmol/kg/d}$] (163). En una reciente revisión

(164), los requerimientos de Na^+ en esta primera fase se sitúan entre 0-2 mEq/kg/día, con incrementos a partir de la primera semana de entre 3-8 mEq/kg/día en función de los días de vida y la edad gestacional. Los suplementos de K^+ se pueden igualmente iniciar desde el primer día de vida en presencia de diuresis adecuada con el fin de evitar la hipopotasemia y poder permitir la administración precoz de fósforo como se verá con posterioridad (165). Generalmente, una vez transcurrido el periodo de contracción extracelular, unos aportes de 2-3 mEq/kg/día son suficientes para mantener la homeostasis de K^+ y permitir el correcto crecimiento (164).

Íntimamente ligado a las recomendaciones de electrolitos y de otros minerales como el calcio (Ca) y el fósforo (P) se encuentra el fenómeno descrito como “Síndrome de restauración incompleta de la nutrición placentaria del recién nacido prematuro” (166). Este fenómeno se describió a raíz de la observación de graves alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a la provisión optimizada de macronutrientes y consistía principalmente en hipofosfatemia e hipopotasemia. La administración por vía parenteral de proteínas y energía promueve un estado celular anabólico con captación intracelular de P y K^+ , provocando un déficit en las concentraciones extracelulares de estos iones en ausencia de su aporte concomitante en la nutrición parenteral (166–168). La hipofosfatemia conlleva una hipercalcemia secundaria a la liberación de calcio por el hueso y constituye un riesgo de hipercalcemia (166). Las alteraciones hidroelectrolíticas pueden ser todavía más acusadas en los pacientes con restricción de crecimiento intrauterino, incluso con menores aportes de macronutrientes, ya que vienen de un estado metabólico de adaptación a la desnutrición previa y pueden experimentar un síndrome de realimentación (103).

Por todo ello, las recomendaciones actuales abogan por un aporte de Ca y P con una relación isomolar o incluso inversa (Ca/P: 0.8-1) a diferencia de la clásicamente recomendada (Ca/P: 1,3) acompañando a una administración optimizada de proteínas con el fin de evitar las alteraciones descritas (165,169), como ya se ha podido constatar en estudios de cohortes prospectivos tras implementar este cambio (170,171). La siguiente tabla recoge los aportes recomendados de Ca y P, que van a depender de la fase en la que se encuentre el recién nacido (165,169):

Tabla 5 Aportes recomendados de Ca y P en recién nacidos prematuros (adaptado de las guías de la ESPGHAN (165) y de Justyna (169)).

	Ca (mg/kg/día; mmol/kg/día)	P (mg/kg/día; mmol/kg/día)
Primeros días de vida	32-80; 0,2-2	31-62; 1-2
Crecimiento estable	64-140; 1,6-3,5	50-108; 1,6-3,5

Abreviaturas: Ca: calcio, P: fósforo

1.2.1.6 Nutrición parenteral estandarizada

La NP no deja de ser una medicación endovenosa con multitud de componentes y procesos de seguridad ligados tanto a la prescripción como a la elaboración. Su preparación conlleva tiempo, requiere experiencia y dedicación y está expuesta a la ocurrencia de errores en alguna de las etapas mencionadas (172–174).

Clásicamente la prescripción de la nutrición parenteral se ha venido realizando de forma “manual” e individualizada para cada paciente por los neonatólogos o los dietistas y se procesa y supervisa en las farmacias hospitalarias. Sin embargo, en los últimos años se recomienda el empleo de preparaciones estandarizadas para grupos de pacientes de similares características, con el fin de minimizar los errores asociados al proceso de su prescripción y preparación y de optimizar el tiempo invertido en este proceso (175,176). En muchas ocasiones estas formulaciones estandarizadas provienen de la industria farmacéutica. El empleo de soluciones de parenteral estandarizadas es una práctica coste-efectiva (173,177).

Otro de los beneficios atribuidos al empleo de nutriciones estandarizadas es la reducción en la variabilidad de la prescripción de los aportes nutricionales, fenómeno demostrado por varios autores en encuestas realizadas al respecto (178,179). Consecuentemente, se ha descrito un menor déficit acumulado de nutrientes (175,180) con beneficio en el crecimiento hospitalario (180–183).

Las guías de las ESPGHAN del 2018 (176), recomiendan la utilización de soluciones estandarizadas, reservando las prescripciones individualizadas para situaciones que requieran un ajuste más detallado de los aportes de macronutrientes y de electrolitos o de más de 2-3 semanas de duración (176,183).

1.2.2 NUTRICION ENTERAL

1.2.2.1 Desarrollo del tracto digestivo

El desarrollo del tubo digestivo es un proceso que se inicia de forma temprana en la gestación y que se completa a lo largo de la infancia (184). El nacimiento de un recién nacido de forma prematura conlleva un freno al proceso madurativo del tracto gastrointestinal a nivel estructural y funcional.

El tercer trimestre es un periodo de rápido crecimiento tanto en tamaño del tubo digestivo como en proliferación y diferenciación de la superficie de absorción del borde en cepillo de la mucosa intestinal (185). La deglución de líquido amniótico es de gran importancia para el desarrollo y maduración del tubo digestivo fetal. A finales del primer trimestre, el feto ya puede tragar y hacia las 18-20 semanas se inician movimientos de succión (186). Los volúmenes de líquido amniótico deglutidos por el feto llegan a 450 ml al día en el tercer trimestre (186). El líquido amniótico deglutido por el feto juega un papel crucial en el desarrollo de los patrones motores intestinales gracias a su contenido en hormonas (hormona de crecimiento, prolactina, etc.) y otros factores bioactivos como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) o el factor de crecimiento epidérmico, y llega a representar hasta un 15% de los aportes nutricionales del feto dado su contenido en nutrientes como aminoácidos, minerales y otros (187).

Así pues, la inmadurez estructural y funcional del tracto digestivo de un recién nacido muy prematuro se va a traducir en fases iniciales en una dependencia de la nutrición parenteral, debido a la digestión y absorción ineficaz de nutrientes y a un patrón de motilidad inmaduro con mayor riesgo de complicaciones como la intolerancia digestiva o el reflujo gastroesofágico cuando se emplea la vía enteral (188).

1.2.2.2 Nutrición enteral trófica

El tracto digestivo prematuro es inmaduro tanto estructural como funcionalmente y muy permeable (188,189). La maduración va produciéndose gracias al estímulo de la nutrición enteral, en lo que se ha llamado *nutrición enteral trófica* o *nutrición enteral mínima*, término acuñado en los años 80 (190,191).

La nutrición enteral trófica consiste en administrar pequeños volúmenes de nutrición enteral (entre 20-25 ml/kg/día máximo) con el fin de estimular y nutrir el intestino en desarrollo de los RNMP (192,193). El ayuno ejerce una serie de efectos deletéreos sobre la integridad estructural y funcional del intestino, disminuyendo la actividad hormonal y enzimática del borde en cepillo, impidiendo el correcto crecimiento de la mucosa intestinal, mermando su capacidad de absorción y aumentando su permeabilidad (189). Se han descrito efectos beneficiosos de la nutrición enteral trófica con leche materna en varios aspectos:

- Reduce la permeabilidad intestinal y consecuentemente el riesgo de infección y ECN (194,195)
- Facilita el establecimiento de una microbiota favorable (196,197)
- Incrementa la proliferación celular del borde en cepillo (198)
- Mejora los patrones de motilidad intestinal y vaciado gástrico (199)
- Permite una progresión más rápida a nutrición enteral total (200,201)

A pesar de los beneficios descritos en diferentes estudios, los metaanálisis no han sido capaces de confirmar con evidencia suficiente esta asociación. La última versión, publicada en 2013 (202), concluye que no se pueden demostrar efectos beneficiosos tras iniciar una nutrición enteral trófica cuando se compara con el ayuno, pero recalca que no se asocia a ningún efecto dañino, incluyendo el aumento de la incidencia de ECN.

La seguridad de la nutrición enteral trófica sumada al conocimiento de los efectos deletéreos del ayuno en el tracto digestivo de los recién nacidos prematuros hace que esta práctica sea

recomendada por las guías (91,203) y practicada por la mayoría de los centros neonatales (204–206).

1.2.2.3 Nutrición enteral progresiva

1.2.2.3.1 Tipo de alimentación

La leche materna (LM) es el alimento de elección para todos los recién nacidos y el RNMP no es una excepción (91,207). Tanto los nutrientes como los factores bioactivos no nutricionales presentes en la leche humana confieren a este fluido la capacidad de promover la supervivencia y el desarrollo de patrones saludables (208).

La LM es un fluido biológicamente activo y muy variable en función del tiempo transcurrido desde el parto, semanas de gestación, duración del episodio de lactancia y forma de extracción, recolección y administración (209–212).

Más allá del mero papel nutricional, la LM favorece la maduración del tubo digestivo y proporciona inmunidad (194). El empleo de LM se ha relacionado con una disminución en el riesgo de ECN y de sepsis tardía y con una menor tasa de ROP y de displasia broncopulmonar (DBP) (213–217), así como mejores desenlaces en el neurodesarrollo posterior (213,218,219).

En aquellas situaciones en las que la producción de LM no llega a cubrir los requerimientos del RNMP, las sociedades científicas recomiendan el empleo de la leche humana de donante (LHD) como primera alternativa para suplir esta carencia (91,220).

Existen dudas sobre si la composición y las propiedades atribuidas a la LM son equiparables en la LHD cuando se administra a RNMP. Por una parte, la LHD suele ser leche madura de madres que ya llevan unas semanas amamantando a sus hijos, con la consiguiente diferencia en la composición de nutrientes (221,222), aunque ya se han descrito donaciones específicas de madres de recién nacidos prematuros cuya leche se administra a otros RNMP (223). Por

otro lado, la LHD está sujeta a una serie de procesos (principalmente pasteurización), que pueden alterar las propiedades de las sustancias biológicamente activas que contiene (224). A pesar de esto, hay cierta evidencia que apoya el hecho que los efectos beneficiosos de la LM se replican en términos de reducción de ECN, DBP, ROP y sepsis tardía, así como de mejoría de la tolerancia digestiva con el empleo de LHD versus fórmula (215,225–227).

El único punto en el que la LM o la LHD, sobre todo si no se fortifica, parece inferior a la fórmula es en el crecimiento durante el ingreso; aunque no se han podido demostrar efectos sobre el crecimiento a largo plazo (226).

1.2.2.3.2 Fortificación de la leche

A pesar de la idoneidad de la LM como fuente de alimentación del RNMP, ésta no acaba de cubrir el elevado requerimiento nutricional de estos niños a los volúmenes habituales (101,189) , por lo que la fortificación de la leche humana es una práctica habitual en el soporte nutricional precoz de este grupo de pacientes (203,228).

Los preparados comerciales para la fortificación de la LM son principalmente derivados de leche bovina, aunque también hay comercializados fortificantes derivados de leche humana. Se han descrito algunos beneficios con el empleo de fortificantes derivados de la leche humana como una mejor tolerancia digestiva y una menor incidencia de ECN (229–231) , aunque la evidencia es controvertida (232) y los metaanálisis publicados al respecto apuntan a la escasez de ensayos clínicos con evidencia suficiente como para probar estos efectos descritos (233,234).

Así pues, el objetivo de la fortificación de la LM es cubrir las necesidades nutricionales del RNMP, que pueden variar en función de las características individuales y de su evolución durante el ingreso (235). Principalmente, la fortificación enriquece el contenido proteico y de calcio y fósforo de la LM (236).

A pesar de que no existe un consenso claro de cuándo hay que iniciar la fortificación, en términos generales se comienza cuando se alcanzan volúmenes de 80-100 ml/kg/día (189). Otros autores han abogado por una fortificación más temprana, con volúmenes tan bajos como 20 ml/kg/día (237). Sin embargo, salvo un mayor aporte proteico durante las primeras semanas de vida, no parecen existir diferencias en términos de crecimiento, tolerancia enteral o tasa de ECN cuando se compara con una fortificación a mayores volúmenes o tardía (238,239).

En la práctica clínica, la fortificación de la LM se realiza de tres formas: estándar, ajustada e individualizada (228,235). En la siguiente tabla, adaptada de las recomendaciones de la Asociación Europea de Bancos de Leche (EMBA) (235), se describen los tres métodos, así como sus principales ventajas y desventajas en la práctica diaria, aunque queda pendiente de investigar el impacto a largo plazo de cada una de las estrategias.

Tabla 6 Métodos de fortificación de la LM (adaptada de la EMBA (235)).

Método de fortificación	Metodología	Ventajas/Desventajas
1. Fortificación estándar	Se añade una cantidad fija de fortificante a un volumen fijo de LM (según instrucciones del fabricante)	<ul style="list-style-type: none"> - Práctica - Puede no responder a las necesidades reales de nutrientes de un RNMP particular
2. Fortificación ajustable	Se monitoriza el metabolismo proteico mediante el BUN. Si BUN<10 mg/dl se añade suplemento proteico a la fortificación estándar	<ul style="list-style-type: none"> - Práctica, fácil de realizar - Ajusta el aporte proteico del RNMP tanto por defecto como por exceso - Parece mejorar el crecimiento del RNMP durante el ingreso - Necesita extracciones sanguíneas
3. Fortificación individualizada	Se miden las concentraciones de macronutrientes en la LM y se suplementa con proteínas y/o grasas en función de los resultados	<ul style="list-style-type: none"> - Se pueden suplementar los macronutrientes específicos que están por debajo de los requerimientos - Conllevan más trabajo, se precisan analizadores de LM incluidos en las unidades

Abreviaturas: LM: Lactancia materna, RNMP: recién nacido muy prematuro, BUN: nitrógeno ureico en sangre

1.2.2.3.3 Progresión de la nutrición enteral

Una vez iniciado el trofismo intestinal los primeros días de vida, y comprobada la adecuada tolerancia digestiva, se debe incrementar la cantidad de LM administrada y disminuir el aporte de nutrientes vía parenteral.

Clásicamente, el miedo al desarrollo de la ECN debido a una alta demanda metabólica del tubo digestivo con la nutrición enteral condujo a que en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales la introducción de esta se retrasase y, además, una vez

instaurada se avanzase con mucha lentitud; a esto se sumaba la falta de alternativa a la LM con LHD, con lo que se debía emplear fórmula (240,241). Sin embargo, en los últimos años, se ha demostrado que el inicio precoz de la nutrición enteral trófica seguido de un incremento más rápido de la nutrición enteral es seguro en términos de tolerancia y no aumenta el riesgo de ECN, añadiéndose otros efectos positivos como una menor duración de la NP y de los días de vía central, menor tasa de infección tardía y una consecución más temprana de la nutrición enteral total (209,242–245). En términos generales se considera inicio precoz de la enteral si esto ocurre antes de los 4 días de vida y avance rápido si el incremento diario de la alimentación es mayor de 24 ml/kg/día (202,243).

La forma y la frecuencia con el que el RNMP debe recibir la alimentación también ha sido un tema de debate. En general, la administración intermitente se considera más fisiológica que en débito continuo, porque permite los ciclos hormonales habituales en el tracto digestivo que favorecen su maduración (246) y además da espacio a la implicación de la familia en la alimentación del RNMP (247). Por otra parte, la alimentación discontinua se ha relacionado con mayor distensión gástrica (246), inestabilidad respiratoria (248) o alteraciones en el control glucémico (249). La última revisión de la Cochrane publicada al respecto en 2011 (250) concluía que no había evidencia suficiente para aconsejar una estrategia sobre la otra, aunque el reciente metaanálisis de Wang en el 2019 (246), apuntaba que la alimentación discontinua podría ser más beneficiosa para este grupo de pacientes. Finalmente, con relación a si alimentar cada 2 o cada 3 horas, las revisiones sistemáticas no parecen encontrar diferencias notables entre ambos esquemas (251). La mayoría de los estudios, tanto observacionales como ensayos clínicos no encuentran diferencias en la tolerancia enteral u otros efectos adversos (252–254), mientras que algunos reportan una mejor tolerancia alimentando cada dos horas (255) o beneficios como menos días de NP con la administración cada 3 horas (256). Muchos centros, dada la ausencia de clara ventaja de una u otra estrategia optan por administrar cada tres horas para reducir la carga de trabajo de enfermería (254).

1.3 INFLUENCIA DEL SOPORTE NUTRICIONAL Y DEL CRECIMIENTO EN LA EVOLUCION DE LOS RECIEN NACIDOS MUY PREMATUROS

La nutrición que recibe el recién nacido prematuro durante su estancia en la unidad neonatal es uno de los principales factores modificables que influyen en su evolución. Como veremos a continuación no sólo va a condicionar su crecimiento somático (257), sino que parece jugar un papel modulador en el desarrollo de morbilidades como la DBP o la ROP (258,259). También se ha descrito que este efecto se extiende más a largo plazo en términos de neurodesarrollo (260) y salud metabólica (261,262).

Una de las principales dificultades a la hora de establecer una relación causal entre la nutrición y el crecimiento y la aparición de morbilidades es el hecho de identificar hasta qué punto la nutrición subóptima es uno de los factores que influyen en la aparición de la enfermedad o más bien, la asociación de ambos refleja que un prematuro “enfermo” recibe una nutrición inadecuada por una restricción en la prescripción o una incapacidad metabólica de utilizar completamente los nutrientes en un estado de alta demanda por la enfermedad (263–265).

1.3.1 NUTRICIÓN Y CRECIMIENTO DEL RECIEN DEL RECIÉN NACIDO MUY PREMATURO

Como se ha comentado con anterioridad, aunque el crecimiento postnatal de los RNMP es un fenómeno multifactorial, se estima que aproximadamente el 50% va a depender del soporte nutricional recibido (65,92).

Numerosos estudios tanto aleatorizados como observacionales, se han centrado en evaluar y demostrar la influencia del soporte nutricional del RNMP durante el ingreso en su crecimiento postnatal y en analizar la interacción entre ambos. Destaca la falta de homogeneidad en el

diseño y la metodología, lo que dificulta la correcta interpretación y la extracción de conclusiones sólidas para llevar a cabo cambios en la práctica clínica (108,109). A pesar de estas limitaciones, parece existir bastante consenso en que un soporte nutricional optimizado durante las primeras semanas de vida reduciría este déficit nutricional y mejoraría el patrón de crecimiento postnatal (175,206,266).

Se ha postulado que la adecuada provisión de proteínas acompañada de un aporte ajustado de energía son los factores nutricionales que en mayor grado determinan el crecimiento y la posible influencia en el desarrollo de morbilidades (103). En este sentido, la mayoría de los estudios realizados en las últimas dos décadas se basan en analizar el impacto de la administración precoz y con diferentes dosis de aminoácidos endovenosos y la optimización calórico-proteica de la nutrición enteral. Los diferentes estudios publicados no presentan resultados homogéneos. Algunos autores describen un mejor crecimiento durante el ingreso con una pauta nutricional optimizada (74,87,119,267–270), mientras que otros no encuentran diferencias (271–273). Es necesario reseñar que, de estos estudios, algunos sólo analizan el impacto precoz de la administración endovenosa de un mayor aporte de nutrientes (271,272), mientras que otros suman a este primer aporte endovenoso una pauta de nutrición enteral enriquecida (267,269,273), lo cual podría modificar el efecto sobre el crecimiento durante el ingreso.

Los metaanálisis más recientes publicados en relación con las consecuencias de la administración precoz y a dosis elevadas (>3 g/kg/día) de proteínas, parecen coincidir en que un aporte de más de 3 g/kg/día de proteínas endovenosas no se relaciona con una mejoría del crecimiento postnatal, mientras que un aporte de precoz de proteínas de entre 2-3 g/kg/día, con un suministro adecuado de calorías no proteicas se asocia a una disminución del fracaso de crecimiento postnatal (108,109).

1.3.2 NUTRICIÓN, CRECIMIENTO Y COMORBILIDADES DURANTE EL INGRESO DEL RECIÉN NACIDO MUY PREMATURO.

Más allá de la influencia en el crecimiento postnatal, el soporte nutricional del RNMP se ha relacionado también con el desarrollo de diferentes morbilidades características de la evolución temprana de esta población.

Sin lugar a duda, uno de los paradigmas de esta influencia es la ROP. A pesar de que el bajo peso al nacimiento y edades gestacionales más bajas son los principales factores de riesgo para esta alteración, la nutrición que recibe el RNMP y su crecimiento postnatal son, junto con la oxigenoterapia, unos de los principales elementos relacionados con el desarrollo de la ROP (274).

Se cree que el efecto de la nutrición y el crecimiento en la ROP está asociado al IGF-1. El nacimiento prematuro supone un descenso inmediato de los niveles de IGF-1 que estaban siendo suministrados por la madre (275), mientras que, en una segunda fase, los niveles de IGF-1 aumentan en el prematuro en la fase de crecimiento estable mediados por la cantidad de energía y proteínas recibidas, por lo que se podría decir que un nivel de IGF-1 en rango normal denota una correcta nutrición (276). En modelos experimentales se ha visto que niveles bajos de IGF-1 se asocian a un crecimiento insuficiente de los vasos retinianos (277). Por otro lado, el IGF-1 es un factor permisivo para el factor de crecimiento vascular, que contribuye a la vasoproliferación descontrolada de la segunda fase de la patogénesis de la ROP (275,276).

Varios autores han demostrado que una ganancia ponderal o velocidad de crecimiento postnatal insuficiente se relacionan de forma independiente con un riesgo aumentado de presentar ROP (274,278–281), del mismo modo que unos aportes energéticos más elevados parecen disminuir el riesgo de presentar ROP sobre todo en sus estadios más graves (\geq grado 3) (274,282,283).

La interrelación entre la edad gestacional, el peso al nacimiento y la velocidad de crecimiento postnatal y el desarrollo de la ROP ha permitido la elaboración de algoritmos matemáticos de

predicción de riesgo de ROP cuya finalidad es seleccionar pacientes candidatos al examen retiniano con criterios más ajustados que únicamente el peso al nacimiento y la edad gestacional, minimizando así exploraciones innecesarias (274). La mayoría de estos algoritmos se basan en que el crecimiento postnatal se puede utilizar como un subrogado de los niveles de IGF-1 (284). El algoritmo más conocido es el *WINROP*, desarrollado por Hellström y sus colaboradores (279,285), en el que el peso real de cada prematuro se compara con un peso que se supone de referencia de niños que o bien no desarrollaron ROP o lo hicieron de forma leve. Se van acumulando las diferencias entre el peso real y el esperado hasta que superan un umbral reconocido para riesgo elevado de ROP grave, momento en el cual se indicaría la exploración del fondo de ojo. Otros algoritmos elaborados son el *ROP score* (286), el *PINTROP* (287), el *CHOPROP* (288), el *CO-ROP* (289) y el *G-ROP* (290).

Otros factores nutricionales como la administración de LM también se han relacionado con una menor tasa de ROP gracias a sus componentes bioactivos, IGF-1, ácido docosahexaenoico (DHA) y antioxidantes como la vitamina E, lo cual se ha ratificado en recientes metaanálisis (291–293).

El crecimiento y nutrición, tanto prenatal como postnatal, juegan un papel clave junto con otros factores en la patogénesis de la DBP (294–297). Por un lado, la malnutrición no facilita ni el adecuado crecimiento pulmonar (298) ni la efectividad de los mecanismos de defensa contra elementos dañinos como la hiperoxia, el daño inducido por ventilación mecánica o la infección (299). Por otro lado, los RNMP afectados de DBP asocian un fallo de crecimiento postnatal (299,300) que no les permite normalizar la función respiratoria, por lo que se cierra un círculo causal difícil de romper.

Diversos estudios, la mayoría de ellos observacionales, permiten establecer una relación entre una nutrición y crecimiento optimizados y una menor prevalencia de DBP (258,259,301–304). Además, existen una serie de factores nutricionales que se han relacionado con una menor tasa de DBP como es el empleo de leche humana (tanto materna como de donante) (216,227), el empleo de lípidos endovenosos con un perfil más antiinflamatorio como los multicomponentes (SMOF®) (305,306) o la suplementación con DHA (307) o sustancias antioxidantes como la vitamina A (308).

La optimización de la nutrición y el crecimiento postnatal de los recién nacidos muy prematuros también parece influir de forma positiva en el desarrollo cerebral y en los desenlaces posteriores del neurodesarrollo (260,309–311).

El tercer trimestre es un periodo de suma importancia para el crecimiento y diferenciación funcional de las estructuras del sistema nervioso central (312,313). El nacimiento prematuro conlleva la exposición a una serie de factores de diversa índole que pueden alterar este proceso y producir consecuencias en el neurodesarrollo (314). Hay trabajos que demuestran un crecimiento disminuido de las estructuras cerebrales en niños prematuros, incluso en ausencia de daño estructural, comparados con fetos en el tercer trimestre (315).

El soporte nutricional y su influencia en la trayectoria de crecimiento postnatal son factores relacionados con un mejor crecimiento y maduración cerebral, así como un mejor neurodesarrollo posterior (260,310,316). Aunque con ciertas reservas, el correcto crecimiento del PC durante el ingreso se ha considerado como un buen subrogado del crecimiento de las estructuras intracraneales (316). Varios autores han demostrado un mejor crecimiento del PC con una nutrición optimizada tanto parenteral como enteral (180,268,317), así como mejoría en el volumen cerebral total (310,311,318), cerebelar (311) o de los ganglios basales (310), estos últimos mediante estudios de resonancia magnética. Esta técnica de imagen también ha permitido relacionar una mejor nutrición y crecimiento con la maduración cortical y de las conexiones neuronales (319,320), así como con la maduración de la sustancia blanca (321). Así pues, la optimización de la nutrición precoz en los RNMP se ha descrito como uno de los factores modificables que impactan en el curso del desarrollo cerebral y posterior neurodesarrollo (260,310).

Múltiples trabajos de diversa índole metodológica relacionan un mayor aporte de macronutrientes y de energía y una mejor trayectoria de crecimiento postnatal con mejores desenlaces en varios aspectos del neurodesarrollo posterior (309,322–326), mientras que otros autores no encuentran estas diferencias (87,327,328). En el 2016 se publicó una revisión sistemática (329) en la que se concluía que sí que parece existir una relación entre una nutrición precoz optimizada y un mejor neurodesarrollo en este grupo de pacientes, aunque sin poder establecer una relación causal clara. Los diferentes factores nutricionales que influyen en el neurodesarrollo y las interacciones entre ellos son complejos (260,330), pero

una aproximación homogénea tanto en los protocolos nutricionales precoces, como en el soporte a la lactancia materna y en la valoración del neurodesarrollo podrían contribuir a consolidación de esta oportunidad para mejorar el pronóstico neurológico de este grupo de pacientes.

Por último, hay preocupación acerca de las posibles consecuencias metabólicas y cardiovasculares adversas derivadas de un crecimiento recuperador excesivo tras un periodo de restricción de crecimiento en los recién nacidos prematuros, con o sin restricción de crecimiento intrauterino asociada (261,262,331). Respecto a esto, hay que tener en cuenta que muchos de los trabajos publicados son observacionales y sobre cohortes de prematuros que nacieron hace más de dos décadas.

Se han descrito desenlaces metabólicos adversos en esta población relacionados con un crecimiento acelerado en periodos críticos del desarrollo como una resistencia aumentada a la insulina en aquellos con un mejor crecimiento y un riesgo aumentado de diabetes tipo II (332–335); un perfil lipídico desfavorable (336–339) y un mayor riesgo de obesidad y de adiposidad alterada (340,341). Del mismo modo, los RNMP suponen una población que puede presentar en la infancia y edad adulta cifras más elevadas de tensión arterial (342,343) secundariamente a factores prenatales como la preeclampsia y el RCIU y a factores relacionados con la exposición a influencias anómalas durante el desarrollo extrauterino (342). Sin embargo, otros estudios no han sido capaces de demostrar la asociación de la prematuridad con otros componentes del síndrome metabólico (344,345).

El último metaanálisis publicado al respecto en 2019 (346) concluye que aquellos adultos jóvenes que nacieron de forma prematura en la última década del siglo pasado presentan un mayor porcentaje de masa grasa, mayores cifras de tensión arterial (tanto sistólica como diastólica), valores mayores de colesterol total (sin diferencias en las cifras de HDL, LDL o triglicéridos) y cifras más elevadas de glucosa en ayuno. Además, realiza un análisis excluyendo los niños que nacieron con bajo peso para la EG, que podría actuar como factor de confusión, y los resultados son similares. Se ha de tener en cuenta, sin embargo, que los regímenes nutricionales vigentes en el momento del ingreso de estos pacientes serían con casi toda seguridad diferentes a los que se emplean en la neonatología actual.

El balance entre el efecto beneficioso en el neurodesarrollo de aquellos RNMP con trayectorias de crecimiento favorables y el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares es uno de los principales dilemas a los que se enfrenta hoy en día la nutrición clínica en neonatología. Muchos autores concluyen la importancia de conseguir un crecimiento “saludable” del RNMP no sólo durante el ingreso, sino también durante la infancia precoz, como herramienta para equilibrar esta disyuntiva (347,348). Como crecimiento “saludable” se entendería un crecimiento en el que se buscara una composición corporal en la que no predominara el componente de masa grasa en detrimento de la masa magra -fenómeno ampliamente descrito en los recién nacidos prematuros cuando llegan al término (349,350)-, promoción del crecimiento linear (talla adecuada), promoción de una nutrición basada en un aporte equilibrado de macronutrientes para evitar alteraciones en el ratio proteína/energía (316,351) y una dieta enteral basada en la lactancia materna, asociada a efectos beneficiosos en el neurodesarrollo a pesar de cierto efecto negativo del crecimiento postnatal (262,352). Por último, dado que el impacto metabólico parece asociado a periodos de crecimiento recuperador tras fases de desnutrición en periodos críticos, se debería evitar en la medida de lo posible el fallo de crecimiento postnatal limitando, por ejemplo, la pérdida fisiológica de peso inicial en los RNMP (55) o monitorizando y orientando de forma adecuada el crecimiento y la composición corporal una vez dados de alta y durante los primeros años de la infancia (261,341,348).

2. JUSTIFICACIÓN e HIPÓTESIS

El nacimiento prematuro supone una urgencia metabólica, ya que el recién nacido se ve desprovisto de forma súbita del flujo continuo de nutrientes y de oxígeno proporcionado por la madre a través de la placenta. En esta situación, el establecimiento de un soporte nutricional precoz es vital para una correcta adaptación metabólica. Los aportes nutricionales y el crecimiento postnatal de los recién nacidos prematuros influyen en la gravedad del curso clínico durante el ingreso (259,263) y posteriormente tienen un impacto significativo en el neurodesarrollo y en el fenotipo metabólico. Los estados de desnutrición y trayectorias de crecimiento desfavorables se relacionan con peores resultados en el neurodesarrollo y con enfermedades metabólicas y cardiovasculares del adulto como la hipertensión arterial, la obesidad o la resistencia a la insulina (329,346).

Clásicamente, las estrategias nutricionales en el manejo del recién nacido prematuro se han regido por la premisa lanzada por la Academia Americana de Pediatría (37) según la cual, el crecimiento postnatal de un RNMP debe seguir el que hubiera presentado si permaneciera intraútero. Sin embargo, en la práctica clínica, en muchas ocasiones esta trayectoria de crecimiento postnatal se caracteriza por un fracaso de medro o fallo de crecimiento que puede llegar a ser muy prevalente (63,64,67) y que se ha denominado RCEU por analogía al RCIU. Esta complicación postnatal es de etiología multifactorial, abarcando factores prenatales, genéticos y comorbilidades durante el ingreso, entre otras causas (353). El soporte nutricional es una pieza clave, por lo que los esfuerzos se han centrado en proporcionar a los RNMP una nutrición optimizada con el fin de frenar este proceso y sus posibles efectos adversos (354). Sin embargo, para poder guiar nuestras actuaciones en este campo de forma correcta y tener herramientas de evaluación posterior, debería existir una forma de evaluar el crecimiento postnatal de los RNMP que se aproximara a la realidad del fenómeno biológico del crecimiento de un prematuro fuera del útero durante el tercer trimestre y que nos permitiera clasificar a estos niños de forma que minimizáramos posibles efectos adversos derivados del crecimiento inadecuado. Nos encontramos con que, en la actualidad, no existe unanimidad entre los diferentes estudios publicados en cómo se analiza el crecimiento (39,70). Se han descrito diferentes métodos: velocidades de crecimiento (g/kg/día) con diferentes fórmulas

(lineal, logarítmica...), valoraciones del peso en un momento dado tanto en percentiles como en z-score, diferencia de z-score, etc.(57). Por otro lado, en los últimos años algunos autores han propuesto el uso de curvas de crecimiento postnatal longitudinales y estandarizadas a diferencia de la aproximación clásica que han sido las curvas transversales de referencia de peso al nacimiento (50,52).

A pesar de esta dificultad reconocida en nuestra aproximación a la nutrición que debe recibir un recién nacido prematuro y cómo analizar su crecimiento, sabemos que la nutrición y el crecimiento precoz de un recién nacido muy prematuro pueden modular tanto la gravedad de las complicaciones durante el ingreso como los resultados a largo plazo, de modo que en la práctica clínica tenemos que asegurar que los aportes nutricionales que reciben estos niños sean adecuados para poder conseguir un crecimiento positivo durante el ingreso sin exponerlos a riesgos posteriores.

El crecimiento de los recién nacidos muy prematuros presenta postnatalmente una trayectoria que diverge de la que hubiesen experimentado de haber continuado el embarazo. Nuestra hipótesis es que algunos de los métodos descritos en la literatura no reflejarán de forma adecuada la restricción de crecimiento postnatal que presentan hasta la edad cercana al término. Asimismo, existirán distintos factores de naturaleza nutricional o no que impactarán en la magnitud de este fallo de crecimiento.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de esta tesis es caracterizar el fallo de crecimiento postnatal durante el ingreso en una cohorte de RNMP en un hospital de tercer nivel. Para ello, se describirán y analizarán aquellos parámetros que puedan definir el fallo de crecimiento postnatal, se identificarán factores nutricionales y no nutricionales que puedan utilizarse como marcadores precoces y se estudiará la influencia del soporte nutricional precoz sobre este problema.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 PRIMER ARTÍCULO

Montserrat Izquierdo Renau, Victoria Aldecoa-Bilbao, Carla Balcells Esponera, Beatriz del Rey Hurtado de Mendoza, Martín Iriondo Sanz, Isabel Iglesias-Platas. *Applying methods for postnatal growth assessment in the clinical setting: evaluation in a longitudinal cohort of very preterm infants*. *Nutrients*, 2019; 11: 2722-2783. FI: 4,171 (JCR SCIE) Q1

1. Evaluar la aplicabilidad de los diferentes métodos descritos en la literatura para valorar el crecimiento postnatal de los RNMP en una cohorte evaluada prospectivamente.
2. Determinar un método óptimo para definir en la clínica el fracaso de crecimiento postnatal de los RNMP.
3. Identificar marcadores precoces predictivos del fallo de crecimiento postnatal a la edad de término o cerca del término en esta población.

3.2.2 SEGUNDO ARTÍCULO

Montserrat Izquierdo Renau, Antonio F. Martínez Monseny, Neus Pociello, Paloma González, Ruth del Río, Martín Iriondo, Isabel Iglesias-Platas. *Changes on parenteral nutrition during the first week of life influence early but not late postnatal growth in very low birth weight infants*. Nutr Clin Pract 2016; 31 (5): 667-672. FI: 2,468 (JCR SCIE) Q3

1. Analizar el impacto sobre el crecimiento postnatal del cambio de la composición de macronutrientes de la NP en un estudio de cohortes retrospectivas de RNMP.
2. Analizar el impacto sobre la evolución clínica del cambio de la composición de macronutrientes de la NP en un estudio de cohortes retrospectivas de RNMP.

4. METODOLOGIA

La metodología de los artículos que componen esta tesis se encuentra detallada en los trabajos originales. A continuación, se describe de forma más resumida la metodología de ambos trabajos con el fin de facilitar la lectura de la tesis.

4.1 PRIMER ARTÍCULO

Montserrat Izquierdo Renau, Victoria Aldecoa-Bilbao, Carla Balcells Esponera, Beatriz del Rey Hurtado de Mendoza, Martín Iriondo Sanz, Isabel Iglesias-Platas. *Applying methods for postnatal growth assessment in the clinical setting: evaluation in a longitudinal cohort of very preterm infants*. *Nutrients*, 2019; 11: 2722-2783. FI: 4,171 (JCR SCIE) Q1

Se trata de un estudio en una cohorte prospectiva en el que se evalúan los diferentes métodos de valoración del crecimiento postnatal de los RNMP mediante un análisis transversal descriptivo y se buscan factores determinantes del mismo mediante un estudio caso-control de los pacientes que mostraron fallo de crecimiento postnatal y los que no. El estudio fue aprobado por el comité de ética local (PIC 95-13) (Anexo I).

Se incluyeron pacientes con una EG \leq 32 semanas que ingresaron en nuestro centro en las primeras 24h de vida. Los criterios de exclusión fueron: *exitus* durante la primera semana de vida, malformaciones congénitas, alteraciones genéticas o infecciones congénitas.

Se recogieron datos antropométricos durante el ingreso. Los datos de aquellos pacientes que fueron dados de alta antes de las 36 semanas de EPM se obtuvieron del programa de hospitalización domiciliaria.

Se exploró la aplicabilidad en nuestra cohorte de diferentes métodos para la valoración del crecimiento postnatal descritos en la literatura. Se estudiaron y definieron los siguientes parámetros:

1- Velocidad de crecimiento

La velocidad de crecimiento (VC) se calculó utilizando la siguiente fórmula (61) y se denominó VC mediante el método de los dos puntos:

$$VC = (1000 \times (P_n - P_1)) / [P_1 \times (D_n - D_1)]$$

P: peso, D: día en que se valora, n: punto final del intervalo de tiempo y 1: punto inicial del intervalo de tiempo

2- RCEU

Se definió RCEU si el z-score de peso era inferior a - 1,28 (P10) en un punto determinado de la evolución postnatal.

3- Fallo de crecimiento postnatal (FCP)

Se definió FCP como una diferencia de z-scores entre dos puntos determinados superior a 1,34.

Se recogieron datos para caracterizar la pérdida fisiológica inicial de peso: peso mínimo, día en que se alcanzó y días en recuperar PN. Los datos antropométricos se transformaron en z-scores mediante el empleo de curvas locales (8).

Todos nuestros pacientes recibieron NP en el momento del ingreso, con una composición inicial de 8,6 g/kg/día de carbohidratos, 2,5 g/kg/día de proteínas y 2 g/kg/día de lípidos. Se incrementaron los aportes durante la primera semana de vida hasta un máximo por protocolo de 17 g/kg/día de carbohidratos, 3,5-4 g/kg/día de proteínas y 3-3,5 g/kg/día de lípidos. La nutrición enteral trófica se iniciaba lo más pronto posible con LM. Nuestro protocolo contempla el empleo de LHD durante el primer mes de vida en aquellos RNMP con EG <28 semanas y durante la primera semana de vida para aquellos con EG ≥ 28 semanas. La

fortificación de la LM se indicaba cuando el aporte de LM alcanzaba los 100 ml/Kg/día y se definió la nutrición enteral total como el primer día sin aportes de nutrientes endovenosos.

Para la asignación de desenlaces clínicos, se diagnosticó la presencia de un ductus arterioso persistente (DAP) por la presencia de signos clínicos sugestivos confirmados por ecocardiografía y de DBP si el prematuro necesitaba oxígeno más de 28 días (355). La ECN se definió utilizando la clasificación de Bell (356) y contabilizada como tal si correspondía a un estadio 2 o más. Para la gradación de la ROP y la hemorragia intraventricular (HIV) se utilizaron la clasificación del Comité Internacional para la clasificación de la ROP (357) y la clasificación de Papile (358) respectivamente.

Los estadísticos descriptivos se expresaron en frecuencias absolutas (n) y relativas (%) y medias \pm DS o medianas con el rango de percentiles 25-75. Las diferencias entre grupos se exploraron mediante las pruebas estadísticas adecuadas: prueba de la T de student o la U de Mann-Whitney para variables continuas y χ^2 para variables categóricas junto con la prueba exacta de Fischer. El análisis de la asociación entre el crecimiento (expresado como cambio en z-score o FCP) con las diferentes variables clínicas relevantes se llevó a cabo mediante regresión lineal o logística. El impacto de la NP en el crecimiento durante los primeros 28 días de vida se ajustó por EG y se expresó como coeficiente β con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los factores predictivos del FCP se presentan como odds ratio (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95%. Aquellas variables relacionadas con el FCP con una $p < 0,1$ en el análisis bivalente se incluyeron en el análisis multivariante. Finalmente se utilizó una regresión por pasos hacia atrás para seleccionar los predictores de FCP en el modelo apropiado. Se calcularon medidas para evaluar el rendimiento del modelo predictivo: variación (R^2), calibración (prueba de bondad de ajuste de Hosmer- Lemeshow) y discriminación (prueba del área bajo la curva). Se estableció la significación estadística con un valor bilateral de $p < 0,05$). Todos los cálculos estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa *IBM SPSS statistical software*, versión 22 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

4.2 SEGUNDO ARTÍCULO

Montserrat Izquierdo Renau, Antonio F. Martínez Monseny, Neus Pociello, Paloma González, Ruth del Río, Martín Iriondo, Isabel Iglesias-Platas. *Changes on parenteral nutrition during the first week of life influence early but not late postnatal growth in very low birth weight infants*. Nutr Clin Pract 2016; 31 (5): 667-672. FI: 2,468 (JCR SCIE) Q3

Estudio retrospectivo aprobado por el comité de ética local para el análisis de cohortes históricas antes y después de la implementación de un cambio de protocolo en la NP prescrita para los RNMP.

Se establecieron dos periodos de estudio de 2 años antes y 2 después del cambio del protocolo (Periodo I 2001-2003, Periodo II 2006-2007). Los años entre estos dos periodos, que incluyeron el momento del cambio del protocolo, se excluyeron del estudio para garantizar la correcta implementación de este. Los pacientes con malformaciones congénitas o reclutados para otros ensayos clínicos fueron excluidos. Para no perder información importante, sólo se incluyeron en el estudio pacientes que ingresaron durante las primeras 48 horas de vida, sobrevivieron durante más de una semana o fueron dados de alta desde nuestra unidad. Durante el periodo de estudio el único cambio importante en cuanto a los protocolos clínicos en la unidad neonatal fue la instauración del programa de atención domiciliaria en el periodo II. Los aportes nutricionales, los datos de crecimiento y la información de la evolución clínica se obtuvieron de los registros hospitalarios.

La tabla 7 recoge la composición recomendada en los protocolos de NP en los dos periodos, cuyas diferencias radican principalmente en un mayor contenido de macronutrientes de forma más precoz en el periodo II. Además, durante el periodo II se contaba con NP estandarizadas disponibles en la unidad que permitían el inicio de la NP en el momento del ingreso; mientras que en el periodo I, fuera del horario laboral de la farmacia hospitalaria los pacientes recibían una perfusión con glucosa al 10% hasta que se podía elaborar la NP.

Tabla 7 Composición recomendada de la NP durante la primera semana de vida para RNMP

Días de vida	Carbohidratos (g/kg/día)		Proteínas (g/kg/día)		Lípidos (g/kg/día)	
	Periodo I	Periodo II	Periodo I	Periodo II	Periodo I	Periodo II
1	5,8	8,6	1	2,5	0	2
2	7,2	10	1,5	3	0,5	2,5
3	8,6	11,5	2	3,5	1	3
4	10	12,9	2,5	3,5	1,5	3
5	11,5	14,4	3	3,5	2	3
6	14,4	15,8	3	3,5	2,5	3
7	17,2	17,2	3,5	3,5	2,5-3	3

La nutrición enteral se iniciaba lo más precozmente posible en función de la estabilidad del paciente. El alimento de elección era la LM, pero en su defecto se debía emplear fórmula de prematuro ya que la LHD no estaba disponible en nuestra unidad en los periodos de estudio.

Los aportes nutricionales se calculaban a partir de los datos registrados en las gráficas de enfermería y no desde el programa de prescripción, para analizar el aporte real administrado. Los datos antropométricos se recogieron al nacimiento, 14 días, 28 días, 36 semanas de EPM y al alta. Se incluyeron también datos de pérdida de peso máxima inicial, día en el ocurría y días en recuperar el PN. Los datos antropométricos se transformaron en z-scores mediante el empleo de curvas locales (8).

Para la asignación de desenlaces clínicos, se diagnosticó DAP en la presencia de signos clínicos sugestivos confirmados por ecocardiografía y DBP si el prematuro necesitaba oxígeno más de 28 días (355). La ECN se definió utilizando la clasificación de Bell (356) y contabilizada como tal si correspondía a un estadio 2 o más. Para la gradación de la ROP se utilizó la clasificación del Comité Internacional (357) y para la de la HIV se usó la clasificación de de Papile (358).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico *IBM SPSS statistical software*, versión 19 (IBM Corp, Chicago, IL, USA). Los estadísticos descriptivos se expresaron en frecuencias absolutas (n) y relativas (%) y medias \pm DS. Las diferencias entre los dos periodos se exploraron mediante las pruebas estadísticas adecuadas: prueba de la T-Student para variables continuas y χ^2 para variables categóricas. La significación estadística se estableció para un valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 PRIMER ARTÍCULO

Montserrat Izquierdo Renau, Victoria Aldecoa-Bilbao, Carla Balcells Esponera, Beatriz del Rey Hurtado de Mendoza, Martin Iriondo Sanz, Isabel Iglesias-Platas.

Applying methods for postnatal growth assessment in the clinical setting: evaluation in a longitudinal cohort of very preterm infants.

Nutrients, 2019; 11: 2722-2783.

FI: 4,171 (JCR SCIE) Q1

Article

Applying Methods for Postnatal Growth Assessment in the Clinical Setting: Evaluation in a Longitudinal Cohort of Very Preterm Infants

Montserrat Izquierdo Renau ^{1,*}, Victoria Aldecoa-Bilbao ², Carla Balcells Esponera ¹,
Beatriz del Rey Hurtado de Mendoza ¹, Martin Iriondo Sanz ¹ and Isabel Iglesias-Platas ¹

¹ Neonatology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, BCNatal, Esplugues de Llobregat, 08950 Barcelona, Spain;

cbalcells@sjdhospitalbarcelona.org (C.B.E.); bdelrey@sjdhospitalbarcelona.org (B.d.R.H.d.M.); miriondo@sjdhospitalbarcelona.org (M.I.S.); iiglesias@sjdhospitalbarcelona.org (I.I.-P.)

² Neonatology Department, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, BCNatal, 08028 Barcelona, Spain; valdecoa@clinic.cat

* Correspondence: mizquierdo@sjdhospitalbarcelona.org; Tel.: +34-9328-04000 (ext. 72564)

Received: 12 September 2019; Accepted: 12 November 2019; Published: 14 November 2019



Abstract: Aim: To analyze different methods to assess postnatal growth in a cohort of very premature infants (VPI) in a clinical setting and identify potential early markers of growth failure. Methods: Study of growth determinants in VPI (≤ 32 weeks) during hospital stay. Nutritional intakes and clinical evolution were recorded. Growth velocity (GV: g/kg/day), extrauterine growth restriction (%) (EUGR: weight < 10th centile, z-score < -1.28) and postnatal growth failure (PGF: fall in z-score > 1.34) at 36 weeks postmenstrual age (PMA) were calculated. Associations between growth and clinical or nutritional variables were explored (linear and logistic regression). Results: Sample: 197 VPI. GV in IUGR patients was higher than in non-IUGRs (28 days of life and discharge). At 36 weeks PMA 66.0% of VPIs, including all but one of the IUGR patients, were EUGR. Prevalence of PGF at the same time was 67.4% (IUGR patients: 48.1%; non-IUGRs: 70.5% ($p = 0.022$)). Variables related to PGF at 36 weeks PMA were initial weight loss (%), need for oxygen and lower parenteral lipids in the first week. Conclusions: The analysis of z-scores was better suited to identify postnatal growth faltering. PGF could be reduced by minimising initial weight loss and assuring adequate nutrition in patients at risk.

Keywords: postnatal growth failure; extrauterine growth restriction; intrauterine growth restriction; fall in z-score

1. Introduction

Growth of preterm infants lacks a standardized approach among neonatologists [1,2] and a multitude of methods have been described to report growth trajectories in these patients. Calculating growth velocity (GV) as g/kg/day [3,4] is one of the most widely used, followed by differences in z-score between two points in time [5]. A recent review and meta-analysis [6] examined the variability of growth assessment regarding calculations, time frames, and denominators, as well as how extrauterine growth restriction (EUGR) was defined. It concluded that the most frequent method to calculate GV was g/kg/d, followed by g/d and change in z-score relative to an intrauterine or postnatal growth chart. Most studies calculated g/kg/d using birth/admission as the baseline, followed by a smaller percentage using other time points like time at full enteral feedings or the day after regaining birth weight (BW). Some authors have explored theoretical mathematical models to individually approach

growth velocity taking into account the initial period of weight loss [7,8]. Although promising, they have not been fully implemented in clinical practice yet.

On the other hand, there is an ongoing debate focused on the ideal growth pattern for preterm infants or, in other words, which curves should be used to monitor preterm growth [9–12]. The most largely accepted recommendation is that growth of a preterm baby should match that of a healthy fetus, as the American Academy of Pediatrics reported in 1977 [13], but we still lack a globally accepted reference for weight, length, head circumference or body composition [1,14]. In our NICUs, this target is not always attained, with EUGR being a very common issue [15–17] although several authors have reported growth close to fetal references after enhanced nutritional policies [18–20]. The use of longitudinal postnatal growth curves rather than cross-sectional size-at-birth by gestational age (GA) reference curves has been advocated by some authors [14,21]. They support the idea that fetal growth depends on the intrauterine environment and placental function, while a preterm infant is under the influence of different factors such as nutritional support and clinical conditions [22]. There are no studies comparing long-term outcomes of well-grown and growth-restricted babies classified by different curves, so there is little evidence to support which reference would be optimal.

Both postnatal growth and the quality of early nutritional support of very preterm infants (VPI) have been recognized as capital factors contributing to progression in hospital and after discharge, with nutritional deficiencies and faltering growth during admission having been related to worse short- and long-term outcomes [23]. Some authors have reported that faltering growth specially affects the sickest patients, due to the mixed effect of inflammatory mediators on metabolism and the difficulty in achieving recommended nutritional intakes due to fluid restriction [24,25]. In a large cohort of preterm infants, Ehrenkranz showed that this relationship is not unidirectional and that the risk of adverse outcomes was influenced by early energy intake [26]. Improved growth and nutritional supply during admission have been related to better long-term growth of brain structures and a more favorable neurodevelopmental outcome [27–31]. On the other hand, very rapid postnatal catch-up growth after a period of growth restriction has been linked to adverse metabolic consequences [32–34]. In this regard, preventing postnatal growth faltering would avoid the need for catch up growth. In daily practice, we are responsible for providing our patients with the optimal nutrient supply in order to reach a positive weight gain and prevent postnatal growth faltering, but this confusing scenario of how growth should be evaluated and reported, leaves the clinical neonatologist very poorly equipped to face this challenge.

The aims of this study were: (1) to describe the applicability of the most currently used methods for the assessment of postnatal growth in clinical practice using an actual cohort of VPI, (2) to pinpoint early markers that can help detect which children, conditions and macronutrient provision profiles associate the highest risk of postnatal growth failure in order to provide some room for timely intervention.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

Prospective cohort study of determinants of growth in VPI admitted in our unit between 2011 and 2016. This analysis includes growth data from the participants of a study aimed to search for different markers of safety and efficacy of nutritional support in very preterm babies (PIC-95-13). The protocol was approved by the local ethics committee and written consent from the parents was obtained prior to participation.

2.2. Study Population

Newborns with a gestational age equal or under 32 weeks that were admitted within 24 h of birth were eligible for the study. Exclusion criteria were death before one week of life, major malformations, chromosomal abnormalities or genetic diseases and congenital infection.

2.3. Growth Data

Prenatal diagnosis of intrauterine growth restriction (IUGR) was established following local obstetrics protocols if estimated fetal weight was under the 3rd centile or under the 10th centile with abnormal doppler waves [35]. Postnatal weight was recorded daily from birth and length and head circumference were determined weekly during admission by the clinical staff in charge of care. Only longitudinal weight measurements were evaluated in this study. Raw data were transformed into z-scores in reference to local intrauterine curves for comparison with the population of the same gestational or postmenstrual age (PMA) at each point [36]. Post discharge weight data for children that were discharged before 36 weeks PMA was available from the home hospitalization program. Growth velocity (GV g/kg/day) was calculated as 2-point birth weight model ($GV = (1000 \times (W_n - W_1)) / (W_1 \times (D_n - D_1))$) where W is the weight in grams, D is day, 1 indicates the beginning of the time interval, and n is the end of the time interval in days [3]. We did not consider the logarithmic method [3] suitable to be readily available in clinical practice. For consistency with the literature, we defined EUGR at any time point if z-score was under -1.28 (10th centile) [37]. A fall in z-score (FZS) by more than 1.34 between two points was termed Postnatal Growth Failure (PGF). We selected a cut-off point double the one described for catch-down growth for term infants since growth failure is much more prevalent in preterm infants [38]. Regarding initial weight loss, data were collected on minimum weight, days to maximum weight loss and days to regain BW.

2.4. Nutritional Protocols and Nutritional Variables

Parenteral nutrition (PN) was started at admission in all patients. Our parenteral nutrition protocol recommends an initial composition of 8.6 g/kg carbohydrates, 2.5 g/kg proteins and 2 g/kg lipids followed by a stepwise increase of nutrients during the first week of life to a maximum of 17 g/kg carbohydrates, 3.5–4 g/kg proteins and 3–3.5 g/kg lipids at 7 days of life. Enteral feeds followed as soon as possible depending on patient stability in the form of human milk (own's mother first, alternatively donor) Following our protocol, donor milk was available for the first 28 days of life in preterm infants ≤ 28 weeks or for the first week of life for those > 28 weeks and aimed to be increased daily by 20–30 mL/kg to a maximum of 160–180 mL/kg/day. Babies that required fluid restriction due to medical conditions were limited to 145–155 mL/kg/day. Fortification was started with Pre-nan FM-85[®] (Nestle[®]) when an intake of 100 mL/kg/day of human milk was attained. We defined the day to achieve full enteral feeds as the first day without intravenous nutrition. Actual macronutrient intakes and energy were calculated from the administered volumes of PN considering daily macronutrient PN prescription and milk registered in nursing charts. For commercial formula, composition was extracted from manufacturer's information; calculations for breast milk were based on reference values [39]. Nutrients and energy supplied by human milk fortifier were calculated assuming a standard composition of 1 mL of fortified human milk taken from manufacturer's information (1 g fortifier per 25 mL of human milk).

2.5. Clinical Outcomes

A diagnosis of Patent Ductus Arteriosus (PDA) was assigned in the presence of a compatible heart murmur or clinical signs (hyperdynamic precordial impulse, full pulses, widened pulse pressure, and/or worsening of the respiratory status) with a ductal right-to-left shunt in the echocardiography. Babies needing oxygen for more than 28 days were categorized as having bronchopulmonary dysplasia (BPD) [40]. Necrotizing enterocolitis was defined using Bell's classification and diagnosed if a stage 2 or more was present [41]. Retinopathy of prematurity (ROP) was classified according to the International Committee for classification of ROP [42]. Intraventricular hemorrhage (IVH) was graded according to the Papille classification [43].

2.6. Statistical Analysis

Descriptive statistics are reported in absolute (n) and relative (%) frequencies and mean \pm standard deviation (SD) or medians with 25th and 75th percentiles. Appropriate statistical tests (Student's *t*-test for continuous variables and χ^2 for categorical variables or Fisher exact test and Mann–Whitney *U* test as applicable) were used to evaluate the differences between groups. The analysis of the association between growth (expressed as mean weight z-score change or as postnatal growth failure) and all relevant clinical variables were conducted using linear or logistic regression models. The impact of PN on growth in the first 28 days of life was adjusted for gestational age and expressed as the β coefficient with 95% Confidence Interval. Predictors of PGF are presented as odds ratios (OR) and 95% confidence interval. Variables related to PGF with $p < 0.10$ in bivariate analysis were considered for inclusion in the multivariate analysis. Finally, we used a backward stepwise regression to select the predictors of PGF in the fitting model. Measures to assess variation (R^2), calibration (Hosmer-Lemeshow “goodness-of-fit” test) and discrimination (area under the receiver operating characteristic curve (AUC)) were calculated to evaluate the performance of the predictive model. Statistical significance was set at two-sided $p < 0.05$. All analyses were performed by using IBM SPSS statistical software, version 22 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

3. Results

3.1. Description of the Sample

Over the study period, 209 preterm neonates ≤ 32 weeks were recruited. Twelve had to be excluded due to early death ($n = 1$), diagnosis of associated conditions ($n = 9$; 1 CMV congenital infection, 5 major malformations- 3 cardiac malformations, 1 oesophageal and 1 jejunal atresia- and 3 chromosomal/genetic abnormalities) or parental decision to withdraw ($n = 2$). The remaining 197 had a mean GA at birth of 29.0 ± 2.3 weeks and BW 1200 ± 360 g. Half of the sample ($n = 104$, 52.8%) were males. Most mothers received at least one dose of antenatal steroids ($n = 173$, 87.8%) and 105 of the babies (53.3%) presented respiratory failure at some point during admission needing oxygen therapy. Twenty-seven patients (13.7%) had been diagnosed of IUGR. Almost three quarters of the sample, ($n = 143$, 74.9%) were discharged home after 36 weeks PMA. Six patients (3%) died during the study period (after 1 week of life).

3.2. Growth Velocity (g/kg/day)

The mean 2-point weight GV until day 28 of life was 10.4 ± 4.7 g/kg/day and 16.1 ± 5.8 g/kg/day from birth to discharge. Maximum percentage of initial weight loss was $8.3 \pm 4.6\%$. 2-point weight GV until day 28 of life was positively correlated with increasing gestational age, but the correlation was negative for GV until discharge (Table 1). 2-point weight GV in IUGR patients was higher than in non-IUGR patients both at 28 days of life (12.9 ± 4.6 vs. 9.9 ± 4.6 , $p = 0.005$) and from birth to discharge (18.7 ± 7.2 vs. 15.4 ± 6.0 , $p = 0.03$).

3.3. EUGR (z -Score < -1.28)

The prevalence of EUGR in the whole sample was 66.0% ($n = 126$) at 36 weeks PMA and 56.5% at discharge ($n = 108$). All IUGR patients but one were EUGR at both 36 weeks PMA and discharge, while among non-IUGRs, we found a 61.0% ($n = 100$) prevalence of EUGR at 36 weeks and 49.4% ($n = 81$) at discharge.

3.4. Fall in z -Score (FZS > 1.34)

We found a significant inverse lineal trend between GA and weight FZS (mean weight FZS -1.0 ± 0.5 at 28 days and -1.7 ± 0.8 at 36 weeks) (Table 1). Two thirds of weight FZS at 36 weeks occurred in the first 28 day of life, with a 0.34 ± 0.13 mean decrease in weight z-score for every 10 days of life before

reaching 36 weeks of PMA. Mean FZS at discharge was -1.5 ± 0.7 for weight, -1.2 ± 1.1 for length and -0.7 ± 1.1 for head circumference. Two thirds ($n = 130$, 67.4%) of patients had PGF at 36 weeks PMA (67.4%). The prevalence was 48.1% among IUGR patients and 70.5% in non-IUGRs ($p = 0.022$).

Table 1. Growth patterns and nutritional support according to GA at birth.

	Gestational Age (weeks)					<i>p</i> -Value
	23–24.6 (<i>n</i> = 14)	25–26.6 (<i>n</i> = 31)	27–28.6 (<i>n</i> = 40)	29–30.6 (<i>n</i> = 68)	31–32.0 (<i>n</i> = 44)	
Weight z-score						
Birth	-0.39 ± 0.75	0.21 ± 1.02	-0.09 ± 1.33	-0.02 ± 0.71	-0.21 ± 0.85	0.248
14 days	-1.22 ± 0.58	-0.74 ± 0.68	-0.72 ± 0.88	-0.83 ± 0.55	-1.19 ± 0.72	0.005
28 days	-1.41 ± 0.62	-0.92 ± 0.57	-0.99 ± 0.84	-1.12 ± 0.63	-1.51 ± 0.66	0.002
36 weeks	-2.42 ± 0.63	-1.75 ± 0.74	-1.84 ± 1.03	-1.46 ± 0.64	-1.49 ± 0.75	<0.001 *
Nutrition first week						
Parenteral Protein (g/kg/day)	2.8 (2.6–3.1)	2.9 (2.7–3.2)	2.9 (2.6–3.0)	2.6 (2.2–2.9)	2.2 (1.6–2.8)	<0.001 *
Parenteral Carbohydrates (g/kg/day)	8.3 (7.1–9.6)	9.9 (8.8–10.5)	9.6 (9.0–10.6)	9.8 (8.6–10.7)	9.2 (7.4–10.5)	0.006
Parenteral Lipids (g/kg/day)	2.3 (1.9–2.5)	2.3 (2.1–2.6)	2.1 (1.8–2.4)	1.8 (1.3–2.2)	1.4 (0.9–2.0)	<0.001 *
Protein/100 kcal ratio	4.0 (3.7–4.3)	3.9 (3.7–4.1)	3.8 (3.5–3.9)	3.6 (3.3–3.8)	3.4 (3.1–3.7)	<0.001 *
Average milk intake (mL/kg/day)	9.6 ± 6.1	14.7 ± 11.1	17.8 ± 15.3	29.8 ± 17.6	31.8 ± 19.0	<0.001 *
Weight gain and enteral tolerance (0–28 days)						
2-point weight GV * (g/kg/day)	8.0 ± 3.7	9.3 ± 5.0	9.8 ± 5.9	11.1 ± 3.8	11.3 ± 4.6	0.083 *
Maximum % weight loss	5.8 ± 3.4	8.2 ± 5.3	8.5 ± 5.5	8.9 ± 4.4	8.2 ± 3.2	0.312
DOL to regain birth weight	9.5 (5.8–12.5)	8.5 (6.8–12)	9 (7–16)	10 (8–12)	10 (7–12)	0.256
DOL full enteral feeds	13.5 (12–22.5)	13.0 (11–18.5)	12 (10–20.5)	9 (7.3–11.8)	8 (7–10)	<0.001 *
PN (days)	27.5 (15–37)	13 (11–23)	12.5 (9–21)	8 (7–11)	8 (6–9)	<0.001 *
Growth from birth to discharge						
Fall in z-scores						
Weight	-1.54 ± 0.92	-1.82 ± 0.89	-1.72 ± 0.77	-1.34 ± 0.51	-1.06 ± 0.48	<0.001 *
Length	-2.16 ± 1.17	-1.72 ± 1.44	-1.62 ± 1.12	-1.08 ± 0.81	-0.69 ± 0.93	<0.001 *
Head circumference	-0.26 ± 1.0	-0.57 ± 1.36	-0.38 ± 1.05	-0.88 ± 1.19	-0.51 ± 0.80	0.125
Growth velocity (g/kg/day)						
2-point weight GV (birth-discharge)	26.5 ± 4.9	20.2 ± 4.5	17.8 ± 5.7	13.8 ± 3.4	12.6 ± 4.2	<0.001 *
EUGR at 36 weeks (%)	100	72.0	69.7	48.3	48.6	<0.001 *
EUGR at discharge (%)	78.6	57.1	63.6	41.7	28.6	<0.001 *
Fall in weight z-score						
Birth-14 days	-0.84 ± 0.50	-0.95 ± 0.64	-0.63 ± 0.66	-0.80 ± 0.40	-0.98 ± 0.33	0.022
Birth-28 days	-1.02 ± 0.46	-1.08 ± 0.71	-0.89 ± 0.68	-1.07 ± 0.38	-1.09 ± 0.43	0.459
Birth-36 weeks	-2.05 ± 0.73	-1.92 ± 0.98	-1.75 ± 0.68	-1.44 ± 0.38	-1.27 ± 0.43	<0.001 *
PGF-36 weeks (%)	92.3	82.1	72.5	63.2	52.3	0.017 *

* Linear Trend *p*-value < 0.01. Values are number (%), median (p25–p75) or mean \pm standard deviation. Abbreviations. DOL = Day of life. EUGR = Extrauterine Growth Restriction. PGF = Postnatal growth failure. PN = Parenteral Nutrition.

3.5. Early Predictors of Postnatal Growth Failure at 36 Weeks Postmenstrual Age

We explored different potential predictors of PGF at 36 weeks PMA. The single major determinant of PGF in univariate analysis was GA at birth, OR = 0.77 (CI95% 0.66–0.90); $p = 0.001$.

Regarding demographic and perinatal characteristics upon admission, patients that developed PGF at 36 weeks PMA were more immature, had a lower incidence of IUGR and in most cases needed surfactant therapy at birth (Table 2).

Table 2. Initial demographics and perinatal characteristics according to growth status at 36 weeks PMA.

	Postnatal Growth Failure		p-Value
	Yes (n = 130)	No (n = 63)	
Birth gestational age (weeks)	28.7 ± 2.4	29.9 ± 1.8	<0.001
Birth weight (grams)	1218 ± 368	1186 ± 344	0.559
Birth weight z-score (SD) †	0.21 ± 0.8	−0.66 ± 0.9	<0.001
Male gender	68 (52.3)	33 (52.4)	0.992
IUGR	13 (10.0)	14 (22.2)	0.022
Antenatal steroids (≥1)	112 (86.2)	57 (90.5)	0.394
Caesarean section	86 (66.2)	45 (71.4)	0.462
Multiple birth	43 (33.1)	24 (38.1)	0.492
Apgar at 5 min (<6)	10 (7.8)	4 (6.3)	0.726
Surfactant administration	63 (48.5)	14 (22.2)	<0.001
Early sepsis	2 (1.5)	0 (0)	0.322
Temperature at admission (°C)	36.4 ± 0.7	36.3 ± 0.7	0.771

Values are number (%) or mean ± standard deviation. † Birth weight z-score according to local charts [36]. Abbreviations. IUGR = Intrauterine Growth Restriction.

During admission, preterm infants that developed PGF at 36 weeks PMA required more days on supplementary oxygen, mechanical and non-invasive ventilation and antibiotics and had a higher incidence of complications (PDA, IVH, ROP and late onset infections) and a longer length of stay in intensive care (Table 3).

Table 3. Main outcomes according to postnatal growth status at 36 weeks PMA.

	Postnatal Growth Failure		p-Value
	Yes (n = 130)	No (n = 63)	
MV (days)	6.1 ± 13	2.5 ± 7	0.018
Oxygen (days)	22.8 ± 37	10.4 ± 27	0.009
NIV (days)	27.6 ± 26	18.5 ± 23	0.018
PN (days)	14.1 ± 12	13.2 ± 16	0.663
Insulin therapy first week	18 (13.8)	5 (7.9)	0.235
Antibiotics (days)	13.3 ± 16	8.2 ± 11	0.009
Diuretics (days)	18.4 ± 29	7.3 ± 19	0.002
Central line catheter (days)	14.3 ± 11	13.4 ± 15	0.654
NICU days	36.3 ± 34	24.4 ± 28	0.011
PDA	61 (46.9)	19 (30.2)	0.027
Surgical PDA	11 (8.5)	3 (4.8)	0.353
ROP	46 (37.4)	12 (21.1)	0.029
ROP > 2 or plus disease	5 (4.1)	2 (3.5)	0.857
IVH	32 (24.6)	5 (7.9)	0.006
IVH > 2	7 (5.4)	2 (3.2)	0.495
NEC > 2	4 (3.1)	3 (4.8)	0.557
BPD	38 (29.5)	8 (12.9)	0.012
LOS	37 (28.5)	6 (9.5)	0.003
Length of stay (days)	66 ± 32	55 ± 28	0.021

Values are number (%) or mean ± standard deviation. Abbreviations: BPD = Bronchopulmonary dysplasia, IVH = Intraventricular haemorrhage, LOS = Late onset sepsis, MV = Mechanical ventilation, NEC = Necrotizing enterocolitis, NICU = Neonatal intensive care unit, NIV = Non-invasive ventilation, PDA = Patent ductus arteriosus, PN = Parenteral nutrition, ROP = Retinopathy of prematurity.

When we analysed the nutritional practices in both groups, we did not find significant differences between the nutritional intake (parenteral and enteral macronutrients and fluids) in the first 28 days of life (see Supplementary Table S1). PGF babies had a lower weight GV (g/kg/day) between birth and 28 days of life (8.6 ± 4.0 vs. 13.8 ± 5.0; $p < 0.001$). Their percentage of initial weight loss was higher (9.4 ±

5.0% vs. $6.3 \pm 4.0\%$; $p < 0.001$) and they took longer to regain BW (11.3 ± 5 vs. 8.8 ± 5 days; $p < 0.001$). We saw no differences in time to achieve full enteral feeds (12.9 ± 7.0 vs. 12.9 ± 13.6 days, $p = 0.986$).

In the analysis of nutritional determinants of growth, we identified protein and lipid content as well as protein to energy ratio in PN during the first week of life as limiting factors of the FZS at 14 and 28 days of life (Table 4). Also, of note, the most immature patients received a greater intake of lipids and proteins in PN and a lower volume of enteral nutrition during the first week, received PN for longer and needed more time to achieve full enteral feeds (Table 1).

Table 4. Impact of PN * in the first week of life in FZS at 14 and 28 days adjusted for gestational age.

	Beta Coefficient for Fall in Weight z-Score Adjusted for Gestational Age (CI 95%)			
	At 14 days	p-Value	At 28 days	p-Value
Lipids	+0.20 (0.10–0.32)	0.002	+0.16 (0.02–0.31)	0.027
Proteins	+0.15 (0.19–0.27)	0.025	+0.12 (−0.04–0.28)	0.150
Carbohydrates	+0.01 (−0.04–0.05)	0.744	−0.01 (−0.06–0.04)	0.815
Protein/100 kcal ratio	+0.38 (0.02–0.56)	<0.001	+0.27 (0.05–0.49)	0.017

* Mean PN composition in the first week in the cohort ($n = 193$): protein 2.6 ± 0.6 g/kg/day; lipids 1.9 ± 0.6 g/kg/day, carbohydrates 9.4 ± 1.7 g/kg/day and energy 65 ± 13 kcal/kg/day. Abbreviations: PN = Parenteral Nutrition.

We performed a multivariate analysis of clinical and nutritional early predictors of PGF at 36 weeks PMA by logistic regression (Table 5). Finally, after backward stepwise regression, four variables were kept in the model ($R^2 = 0.39$, $p < 0.001$): GA (OR = 0.72 (CI95% 0.58–0.90); $p = 0.003$), maximum percentage of BW loss (OR = 1.31 (CI95% 1.17–1.46); $p < 0.001$), oxygen during admission (OR = 5.00 (CI95% 2.10–11.90); $p < 0.001$) and lipids in PN in the first week of life (OR = 0.47 (CI95% 0.25–0.88); $p = 0.019$). We found a good accuracy of the predictive model with an AUC = 0.82 (CI95% 0.76–0.88); $p < 0.001$.

Table 5. Clinical and nutritional predictors evaluated at 28 days of postnatal growth failure at 36 weeks PMA (adjusted for birth gestational age).

	Predictors of PGF		
	Adjusted OR	95% CI	p-Value
IUGR	0.44	0.19–1.03	0.058
Oxygen during admission	2.61	1.29–5.26	0.008
Surfactant administration	2.57	1.26–5.25	0.010
Antibiotics (days)	1.01	0.97–1.04	0.695
PDA	0.70	0.35–1.39	0.305
IVH	0.37	0.13–1.05	0.062
LOS	0.45	0.16–1.27	0.131
Maximum % weight loss	1.25	1.14–1.38	<0.001
Time to regain birth weight	1.16	1.06–1.27	0.001
PN Lipids in the first week	0.59	0.34–1.01	0.055
PN Proteins in the first week	0.76	0.44–1.31	0.324
PN Protein/100 kcal in the first week	0.76	0.34–1.70	0.508

Adjusted for birth gestational age. Abbreviations: IUGR = Intrauterine Growth Restriction, IVH = Intraventricular haemorrhage, LOS = Late onset sepsis, PDA = Patent Ductus Arteriosus, PN = Parenteral Nutrition.

4. Discussion

Our principal aim was to explore different methods to describe growth trajectories and to define growth failure during admission from a practical and clinical point of view. For this, we analysed an actual prospective cohort of VPI. In a second step, we have looked at factors related to PGF at 36 weeks PMA, finding that besides GA, a greater maximum percentage of initial weight loss, the need of oxygen supply during admission and a lower provision of lipids during the first week of life were additional independent risk factors.

In our cohort, GV (g/kg/day) calculated by the 2-point method between birth and discharge is inversely proportional to GA, giving the factitious effect that growth is better in the most immature infants. This is due to the presence of a smaller denominator (BW) and the effect is similar for those babies who are growth restricted at birth, as reported by other authors [17,44]. Longer lengths of stay also influence the final calculation of GV by this method, further distorting interpretation for the most vulnerable infants, who spent more time in hospital [3]. This is illustrated by the fact that if a single homogeneous time point (i.e., 28 days of life) is chosen instead, GV by the 2-point method correctly reflects that more mature babies grow better (see Table 1). Age at discharge has a wide variability, ranging in our sample from a minimum of 17 days to a maximum of 162 days. The exponential method to calculate GV has been advocated as one of the most suitable, especially in research settings [1] since it is not affected by BW or length of stay, but its mathematical calculation for daily clinical application is not as straightforward as the 2-point method [3,4]. One alternative could be the use of the 2-point average weight method for patient evaluation in the unit [4,19], although its value is still limited because, as all GV methods, it does not account for gender or postmenstrual age. We chose the 2-point method for our analysis because is still one of the most used in daily practice and we aimed to emphasize how misleading it can be when used for growth calculations and nutritional prescriptions.

The WHO recommends *z*-scores as the best way to present anthropometric data [45] and since 2005 reporting change in *z*-scores seems more widely adopted [6]. EUGR was defined as a *z*-score of weight below the 10th centile, as in other series, and consistent with their results [17,46], growth faltering during admission was remarkably prevalent in our sample with 66.0% EUGR at 36 weeks PMA and 56.5% at discharge. Defining a centile cut-off point to define growth restriction implies that the presence of IUGR and the *z*-score of BW will have a huge impact in the final categorization. In fact, only 1 (3.7%) of the IUGR patients was non-EUGR at 36 weeks in our series. Prevalence of EUGR is rarely reported separately for preterms that were IUGR or normally grown at birth [17,47,48].

In our population, using PGF (change or FZS) instead of weight below 10th centile, better reflects the specific effect of postnatal growth independently of BW or BW *z*-score, while adjusting for GA and sex. Even so, there is also a difference in the proportion of IUGR and non-IUGRs affected by PGF at 36 weeks PMA (48.1% and 70.5%, respectively), probably reflecting that the biggest component of growth failure in IUGR is prenatal. Our choice of cut-off point of -1.34 FZS to define PGF can be debatable. It represents double the change described for catch-up growth [38]. Other authors have used a change in *z*-score > 1.28 , probably using the number that represents the 10th centile in a distribution [5,47]. Rochow et al. [7], stated that in a healthy cohort of preterm infants born before 34 weeks GA, a FZS near 1 was due to the physiological early weight loss, so a FZS below that point could be considered growth faltering. The standard deviation for FZS was about 0.2, so that a loss of median + 2SD would also fall in the range of our selected cut-off. When analyzing the “healthy” subgroup of our patients, the median of FZS at 36 weeks PMA is -1.37 , quite close to -1.34 .

When assessing growth by differences in *z*-score, reference to the growth curves used is essential for the clinician and for the consistency of comparisons. For our study we selected local size-at-birth reference curves [36] in current use in our unit when the participants were admitted, in line with our aim to reflect the practicalities of real of growth evaluation in the clinical unit. Nevertheless, their agreement with the Fenton curves using Passing-Bablok regression (data not shown) was good, and although there were differences on calculated *z*-scores at certain time points, the FZS did not change when using one or the other as a reference. The adequacy of using cross-sectional growth references or the standard prescriptive preterm postnatal longitudinal curves launched by the Intergrowth-21st (ITG-21st) consortium [14,21] is still a matter of debate. Some authors have published comparative analysis between ITG-21st preterm size at birth reference and postnatal growth standards for preterm infants with local customized growth curves or with other widely accepted references like the Fenton curves [49–52], but there is still a lack of consensus due to lack of studies on the impact of growth categorization with different references on other clinical outcomes.

As in other reports [46,53], the greater percentage of weight loss or FZS in our sample happened before 28 days of life (two thirds of the total FZS). Physiological postnatal weight loss after extracellular space contraction and unmet higher nutritional needs due to severity of illness could be related to this clinical observation.

When exploring risk factors for PGF, GA was the single most relevant determinant. The most immature patients (born 23⁰–24⁶) showed the worst growth outcomes (PGF reaching almost 100% at 36 weeks PMA in this group), and we found an inverse linear trend for a decreasing prevalence of PGF with increasing GA (see Table 1). This finding is in agreement with previous studies [46,54]. This tendency is frequently thought to respond to higher severity of illness, but in a selected cohort of preterm infants considered healthy (both maternal and neonatal course free of complications) those born at earlier GAs also experienced a greater FZS in comparison to those of greater GAs [7], highlighting that either nutritional deficits or other factors must also play a role.

Patients that went on to develop PGF at 36 weeks PMA had a higher BW z-score and were less IUGR (Table 2). This is a common finding in the rare cases where growth results of SGA or IUGR preterms are specifically analysed. Severe and mild PGF (defined as FZS) seem less prevalent in those babies born SGA, and severe PGF is independently associated with a higher BW z-score, as shown by Shlomaim (adjusted OR 3.17 for every unit increase) [54]. IUGR infants are born after a period of metabolic adaptation leading to impaired growth in utero, and they experience different growth patterns after birth, showing less physiological weight loss [55]. How to feed these patients and monitor their growth to avoid complications at short and long term remains unclear [56,57].

Those patients exhibiting PGF in our cohort had worse clinical outcomes during admission (see Table 3) and spent more days in the NICU. Other authors have reported the same results in large population studies [47,58,59]. Higher initial weight loss might be an early indicator of the risk of PGF at 36 weeks PMA, as others have reported [60]. In contrast to other studies [44,47,61], we saw no differences between groups in the time to reach full enteral feeding.

Enhanced early nutrition has been proven to decrease growth failure during admission [62–66]. In our case, we found no differences in macronutrient intake during the first month of life in infants with PGF, but greater parenteral protein and lipid supply during the first week seemed to reduce FZS at 14 and 28 days of life. Energy and nutrition utilization in VPI is a very complex process influenced also by intercurrent morbidities. Actual energy and protein intakes in our population might have been enough to sustain growth in stable infants but not in the critically ill ones. Patients with PGF are usually the sickest, which makes their energy expenditure higher and they undergo many stressful and inflammatory conditions that impact the capacity for nutrient absorption and consumption [25,67,68].

After multivariate analysis, the significant predictors of PGF at 36 weeks were GA, which is unmodifiable, and a greater maximum percentage of initial weight loss, the need for oxygen therapy during admission and a lower provision of lipids during the first week of life. This is in agreement with the conclusions in another cohort that included neonates that were slightly more mature and with a higher prevalence of IUGR [69], with the exception that they did not include initial weight loss in their analysis [69].

One of the strengths of our study is the homogeneity of care, due to the single-center prospective design with unchanged clinical and nutritional protocols during the study period. Also, few studies have focused on how theoretical approaches of analysing growth in a real preterm cohort can be integrated into daily NICU work and impact their clinical relevance. One of the weaknesses of our study is that growth assessment was only based on weight, without considering length or head circumference. Although we did record these measurements, they were far less accurate than weight. Also, most discussions about preterm growth in the literature focus on weight, so this parameter was selected to model how different approaches perform in an actual very preterm cohort. Nevertheless, we do recognise that length, head circumference and probably additional tools should be evaluated in order to assess growth as a whole in preterm patients. Our participating cohort is now being followed up

with a focus on neurodevelopment and metabolic health, so there should be an opportunity to further assess which methods for evaluating growth during admission can better predict future outcomes.

Our study has explored several methods to describe growth in an actual cohort of VPI, showing that FZS is currently the most meaningful for daily clinical practice, even though which reference curves and cut-off points should be used is still a matter of investigation by different groups. We have described some early predictors of postnatal growth faltering that can help clinicians when caring for the most vulnerable patients. Further research is needed to allow scientific societies to make a stronger recommendation of which method of evaluation of preterm growth during admission will lead to improvement in metabolic health and neurodevelopment in these patients.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2072-6643/11/11/2772/s1>, Table S1: Postnatal growth failure according to nutritional intake (parenteral + enteral supply).

Author Contributions: Conceptualization, M.I.R., V.A.-B. and I.I.-P.; Data curation, M.I.R., V.A.-B., C.B.E., B.d.R.H.d.M. and I.I.-P.; Formal analysis, M.I.R., V.A.-B. and I.I.-P.; Funding acquisition, M.I.S. and I.I.-P.; Investigation, M.I.R.; Methodology, M.I.R., V.A.-B. and I.I.-P.; Software, M.I.R. and V.A.-B.; Supervision, I.I.-P.; Validation, I.I.-P.; Writing—original draft, M.I.R.; Writing—review & editing, M.I.R., V.A.-B., C.B.E., B.d.R.H.d.M., M.I.S. and I.I.-P.

Funding: I.I.-P. received financial support from the National R + D + I Plan (PI13/01562) of the Instituto de Salud Carlos III- ISCIII (Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria), which was cofounded with the European Union Regional Development Fund (FEDER). MIR was supported by a fellowship from “Bombers amb causa” (PFNR00015) and “Vueling” (PFNR0047).

Acknowledgments: We want to thank all the participating families and the clinical staff in the unit for their continued support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Cormack, B.E.; Embleton, N.D.; Van Goudoever, J.B.; Hay, W.W.; Bloomfield, F.H. Comparing apples with apples: It is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr. Res.* **2016**, *79*, 810–820. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Schehr, L.K.; Johnson, T.S. Concept Analysis of Growth Failure in Preterm Infants in the NICU. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* **2017**, *46*, 870–877. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Patel, A.L.; Engstrom, J.L.; Meier, P.P.; Kimura, R.E. Accuracy of Methods for Calculating Postnatal Growth Velocity for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **2005**, *116*, 1466–1473. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Patel, A.L.; Engstrom, J.L.; Meier, P.P.; Jegier, B.J.; Kimura, R.E. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants. *J. Perinatol.* **2009**, *29*, 618–622. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Lin, Z.; Green, R.S.; Chen, S.; Wu, H.; Liu, T.; Li, J.; Wei, J.; Lin, J. Quantification of EUGR as a measure of the quality of nutritional care of premature infants. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0132584. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Fenton, T.R.; Chan, H.T.; Madhu, A.; Griffin, I.J.; Hoyos, A.; Ziegler, E.E.; Groh-Wargo, S.; Carlson, S.J.; Senterre, T.; Anderson, D.; et al. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics* **2017**, *139*, e20162045. [[CrossRef](#)]
7. Rochow, N.; Raja, P.; Liu, K.; Fenton, T.; Landau-Crangle, E.; Göttler, S.; Jahn, A.; Lee, S.; Seigel, S.; Campbell, D.; et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr. Res.* **2016**, *79*, 870–879. [[CrossRef](#)]
8. Landau-Crangle, E.; Rochow, N.; Fenton, T.R.; Liu, K.; Ali, A.; So, H.Y.; Fusch, G.; Marrin, M.L.; Fusch, C. Individualized Postnatal Growth Trajectories for Preterm Infants. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2018**, *42*, 1084–1092. [[CrossRef](#)]
9. 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](#)]
10. Bertino, E.; Di Nicola, P.; Giuliani, F.; Coscia, A.; Varalda, A.; Occhi, L.; Rossi, C. Evaluation of postnatal growth of preterm infants. *J. Matern. Neonatal Med.* **2011**, *24*, 10–12. [[CrossRef](#)]
11. Greer, F.R.; Olsen, I.E. How Fast Should the Preterm Infant Grow? *Curr. Pediatr. Rep.* **2013**, *1*, 240–246. [[CrossRef](#)]

12. 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](#)] [[PubMed](#)]
13. Committee on Nutrition Nutritional Needs of Low-Birth-Weight Infants. *Pediatrics* **1977**, *60*, 519–530.
14. Villar, J.; Giuliani, F.; Barros, F.; Roggero, P.; Coronado Zarco, I.A.; 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](#)]
15. De Curtis, M.; Rigo, J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* **2004**, *93*, 1563–1568. [[CrossRef](#)]
16. Sakurai, M.; Itabashi, K.; Sato, Y.; Hibino, S.; Mizuno, K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr. Int.* **2008**, *50*, 70–75.
17. Horbar, J.D.; Ehrenkranz, R.A.; Badger, G.J.; Edwards, E.M.; Morrow, K.A.; Soll, R.F.; Buzas, J.S.; Bertino, E.; Gagliardi, L.; Bellu, R. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000–2013. *Pediatrics* **2015**, *136*, e84–e92. [[CrossRef](#)]
18. Cormack, B.E.; Bloomfield, F.H. Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2013**, *98*, 399–404. [[CrossRef](#)]
19. Senterre, T.; Rigo, J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr.* **2012**, *101*, 64–70. [[CrossRef](#)]
20. Andrews, E.T.; Ashton, J.J.; Pearson, F.; Mark Beattie, R.; Johnson, M.J. Early postnatal growth failure in preterm infants is not inevitable. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2018**, *104*, 235–241. [[CrossRef](#)]
21. Villar, J.; Giuliani, F.; Bhutta, Z.A.; Bertino, E.; Ohuma, E.O.; Ismail, L.C.; Barros, F.C.; Altman, D.G.; 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. Heal.* **2015**, *3*, e681–e691. [[CrossRef](#)]
22. Villar, J.; Giuliani, F.; Figueras-Aloy, J.; Barros, F.; Bertino, E.; Bhutta, Z.A.; Kennedy, S.H. Growth of preterm infants at the time of global obesity. *Arch. Dis. Child.* **2019**, *104*, 725–727. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Corpeleijn, W.; Vermeuler, M.; van den Akker, C.; Van Goudoever, J.B. Feeding Very-Low-Birth-Weight Infants: Our Aspirations versus the Reality in Practice. *Ann. Nutr. Metab.* **2011**, *58*, 20–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Raturi, S.; Zheng, Q.; Daniel, L.M.; Shi, L.; Rajadurai, V.S.; Agarwal, P.K. Nutritional intake and growth velocity in preterm extremely low-birthweight infants in Asia: Are we doing enough? *J. Paediatr. Child Health* **2017**, *53*, 1199–1207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Ramel, S. The impact of neonatal illness on nutritional requirements. One size does not fit all. *Curr. Pediatr. Rep.* **2014**, *2*, 248–254. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Ehrenkranz, R.; Das, A.; Wrangle, L.; Poindexter, B.B.; Higgins, R.; Stoll, B.J.; Oh, W. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely low birth weight infants. *Pediatr. Res.* **2011**, *69*, 522–529. [[CrossRef](#)]
27. Lucas, A.; Morley, R.; Cole, T.J.; Gore, S.M.; Davis, J.A.; Bamford, M.F.M.; Dossetor, J.F.B. Early diet in preterm infants and developmental status in infancy. *Arch. Dis. Child* **1989**, *64*, 1570–1578. [[CrossRef](#)]
28. Tan, M.J.; Cooke, R.W. Improving head growth in very preterm infants—a randomised controlled trial I: Neonatal outcomes. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2008**, *93*, F337–F341. [[CrossRef](#)]
29. Ehrenkranz, R.A.; Dusick, A.M.; Vohr, B.R.; Wright, L.L.; Wrangle, 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](#)]
30. Neubauer, V.; Griesmaier, E.; Pehböck-Walser, N.; Pupp-Peglow, U.; Kiechl-Kohlendorfer, U. Poor postnatal head growth in very preterm infants is associated with impaired neurodevelopment outcome. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **2013**, *102*, 883–888. [[CrossRef](#)]
31. Schneider, J.; Fischer Fumeaux, C.J.; Duerden, E.G.; Guo, T.; Foong, J.; Graz, M.B.; Hagmann, P.; Chakravarty, M.M.; Hüppi, P.S.; Beauport, L.; et al. Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. *Pediatrics* **2018**, *141*, e20172169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Lapillonne, A.; Griffin, I.J. Feeding Preterm Infants Today for Later Metabolic and Cardiovascular Outcomes. *J. Pediatr.* **2013**, *162*, S7–S16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Ong, K.K.; Kennedy, K. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: A systematic review. *Acta Paediatr.* **2015**, *104*, 974–986. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

34. Corpeleijn, W.E.; Kouwenhoven, S.M.P. Optimal Growth of Preterm Infants. *World Rev. Nutr. Diet* **2013**, *106*, 149–155.
35. Figueras, F.; Gratacos, E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2017**, *38*, 48–58. [[CrossRef](#)]
36. Departament de Salut. *Corbes de Referència de Pes, Perímetre Cranial i Longitud en Néixer de Nounats D'embarassos Únics, de Bessons i de Trigèmens a Catalunya*; Barcelona Departament de Salut: Barcelona, Spain, 2008.
37. Clark, R.H.; Thomas, P.; Peabody, J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* **2003**, *111*, 986–990. [[CrossRef](#)]
38. Ong, K.K.; Ahmed, M.L.; Emmett, P.M.; Preece, M.A.; Dunger, D.B. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: Prospective cohort study. *BMJ* **2000**, *320*, 967–971. [[CrossRef](#)]
39. Tudehope, D.I. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J. Pediatr.* **2013**, *162*, S17–S25. [[CrossRef](#)]
40. Sánchez Luna, M.; Moreno Hernando, J.; Botet Mussons, F.; Fernández Lorenzo, J.R.; Herranz Carrillo, G.; Rite Gracia, S.; Salguero García, E.; Echaniz Urcelay, I. Bronchopulmonary dysplasia: Definitions and classifications. *An. Pediatr.* **2013**, *79*, 262.e1–262.e6. [[CrossRef](#)]
41. Bell, M.J.; Ternberg, J.L.; Feigin, R.D.; Keating, J.P.; Marshall, R.; Barton, L.; Brotherton, T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann. Surg.* **1978**, *187*, 1–7. [[CrossRef](#)]
42. Patz, A. The new international classification of retinopathy of prematurity. *Arch. Ophthalmol.* **1984**, *102*, 1129. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Papile, L.A.; Burstein, J.; Burstein, R.; Koffler, H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weight less than 1500 gr. *J. Pediatr.* **1978**, *92*, 529–534. [[CrossRef](#)]
44. McKenzie, B.L.; Edmonds, L.; Thomson, R.; Haszard, J.J.; Houghton, L.A. Nutrition Practices and Predictors of Postnatal Growth in Preterm Infants During Hospitalization: A Longitudinal Study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *66*, 312–317. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. World Health Organization. *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee*; Technical Report Series No. 854. W.T.R.S.N.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1995.
46. 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. Pediatría* **2018**, *89*, 325–332. [[CrossRef](#)]
47. Lee, S.M.; Kim, N.; Namgung, R.; Park, M.; Park, K.; Jeon, J. Prediction of Postnatal Growth Failure among Very Low Birth Weight Infants. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1–8. [[CrossRef](#)]
48. Azara, P.; Lima, T.; De Carvalho, M.; Carolina, A.; Elisabeth, M.; Moreira, L. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J. Pediatr.* **2014**, *90*, 22–27.
49. Anderson, N.H.; Sadler, L.C.; McKinlay, C.J.D.; McCowan, L.M.E. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2016**, *214*, 509.e1–509.e7. [[CrossRef](#)]
50. 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. Neonatal Med.* **2018**, *31*, 2252–2257. [[CrossRef](#)]
51. Kozuki, N.; Katz, J.; Christian, P.; Lee, A.C.C.; Liu, L.; Silveira, M.F.; Barros, F.; Tielsch, J.; Schmiegelow, C.; Sania, A.; et al. Comparison of US birthweight references and the international fetal and newborn growth consortium for the 21st century standard. *JAMA Pediatr.* **2015**, *169*, 1–8. [[CrossRef](#)]
52. Liu, S.; Metcalfe, A.; León, J.A.; Sauve, R.; Kramer, M.S.; Joseph, K.S. Evaluation of the INTERGROWTH-21st project newborn standard for use in Canada. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0172910. [[CrossRef](#)]
53. Cole, T.J.; Statnikov, Y.; Santhakumaran, S.; Pan, H.; Modi, N. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: A UK population study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2014**, *99*, 34–40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Ofek Shlomai, N.; Reichman, B.; Lerner-Geva, L.; Boyko, V.; Bar-Oz, B. Population-based study shows improved postnatal growth in preterm very-low-birthweight infants between 1995 and 2010. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **2014**, *103*, 498–503. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

55. Izquierdo Renau, M.; Marínez-Monseny, A.F.; González Carretero, P.; Pociella Almiñana, N.; Iglesias-Platas, I. In-Hospital Postnatal Growth of Very Preterm Infants (VPI) With and Without Intrauterine Growth Restriction (IUGR). In Proceedings of the 2nd International Conference on Nutrition and Growth, Barcelona, Spain, 30 January–1 February 2014.
56. Giabicani, E.; Pham, A.; Brioude, F.; Mitanchez, D.; Netchine, I. Diagnosis and management of postnatal fetal growth restriction. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2018**, *32*, 523–534. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Cardoso-Demartini, A.A.; Boguszewski, M.C.S.; Alves, C.A.D. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **2019**, *95*, 23–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Rover, M.M.S.; Viera, C.S.; Silveira, R.C.; Guimarães, A.T.B.; Grassioli, S. Risk factors associated with growth failure in the follow-up of very low birth weight newborns. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **2016**, *92*, 307–313. [[CrossRef](#)]
59. Bartholomew, J.; Martin, C.R.; Allred, E.; Chen, M.L.; Ehrenkranz, R.A.; Dammann, O.; Leviton, A. Risk factors and correlates of neonatal growth velocity in extremely low gestational age newborns. the ELGAN study. *Neonatology* **2013**, *104*, 298–304. [[CrossRef](#)]
60. Rochow, N.; Fusch, G.; Mühlhngaus, A.; Niesytto, C.; Straube, S.; Utzig, N.; Fusch, C. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clin. Nutr.* **2012**, *31*, 124–131. [[CrossRef](#)]
61. Stevens, T.P.; Shields, E.; Campbell, D.; Combs, A.; Horgan, M.; La Gamma, E.F.; Xiong, K.; Kacica, M. Variation in Enteral Feeding Practices and Growth Outcomes among Very Premature Infants: A Report from the New York State Perinatal Quality Collaborative. *Am. J. Perinatol.* **2015**, *33*, 9–19.
62. Poindexter, B.B.; Langer, J.C.; Dusick, A.M.; Ehrenkranz, R.A. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: Relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J. Pediatr.* **2006**, *148*, 300–305. [[CrossRef](#)]
63. Wilson, D.C.; Cairns, P.; Halliday, H.L.; Reid, M.; McClure, G.; Dodge, J.A. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **1997**, *77*, F4–F11. [[CrossRef](#)]
64. Izquierdo, M.; Martínez-Monseny, A.F.; Pociello, N.; Gonzalez, P.; Del Rio, R.; Iriondo, M.; Iglesias-Platas, I. Changes in Parenteral Nutrition during the First Week of Life Influence Early but Not Late Postnatal Growth in Very Low-Birth-Weight Infants. *Nutr. Clin. Pract.* **2016**, *31*, 666–672. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Martin, C.R.; Brown, Y.F.; Ehrenkranz, R.A.; O’Shea, T.M.; Allred, E.N.; Belfort, M.B.; McCormick, M.C.; Leviton, A. Nutritional Practices and Growth Velocity in the First Month of Life in Extremely Premature Infants. *Pediatrics* **2009**, *124*, 649–657. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Genoni, G.; Binotti, M.; Monzani, A.; Bernascone, E.; Stasi, I.; Bona, G.; Ferrero, F. Nonrandomised interventional study showed that early aggressive nutrition was effective in reducing postnatal growth restriction in preterm infants. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **2017**, *106*, 1589–1595. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Sundström Rehal, M.; Tjäder, I.; Wernerman, J. Nutritional needs for the critically ill in relation to inflammation. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2016**, *19*, 138–143. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Ismail, J.; Bansal, A.; Jayashree, M.; Nallasamy, K.; Attri, S.V. Energy Balance in Critically Ill Children With Severe Sepsis Using Indirect Calorimetry: A Prospective Cohort Study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2019**, *68*, 868–873. [[CrossRef](#)]
69. De Pipaón, M.S.; Martínez-Biarge, M.; Dorrnsoro, I.; Salas, S.; Madero, R.; Martos, G.Á.; Argente, J.; Quero, J. Growth in preterm infants until 36 weeks’ postmenstrual age is close to target recommendations. *Neonatology* **2014**, *106*, 30–36. [[CrossRef](#)]



5.1.1. Descripción de la muestra

Durante el periodo de estudio se reclutaron 209 RNMP. Doce pacientes cumplían criterios de exclusión: exitus durante la primera semana de vida (n=1), malformaciones congénitas asociadas (n=5), tres malformaciones cardíacas, una atresia esofágica y una atresia yeyunal), infección congénita por citomegalovirus (n=1), anomalías cromosómicas (n=3) y retractación del consentimiento informado por parte de los padres (n=2).

La muestra final estaba compuesta, pues, por 197 pacientes con una EG media de $29,0 \pm 2,3$ semanas y un PN de 1200 ± 360 g. La mitad de la muestra eran de sexo masculino (n=104, 52,8%). Veintisiete RNMP tenían un diagnóstico prenatal de RCIU (13.7%). La mayoría de las madres recibieron al menos una dosis de corticoides prenatales (n= 173, 87,8%) y casi la mitad de los recién nacidos presentaron un cuadro de dificultad respiratoria durante el ingreso que precisó soporte con oxigenoterapia (n=105, 53,3%). Casi tres cuartas partes de la muestra se dieron de alta después de las 36 semanas de EPM (n=143, 74,9%) y 6 pacientes (3%) murieron durante el periodo de estudio (una vez pasada la primera semana).

5.1.2 Velocidad de crecimiento (VC, método de los dos puntos, g/kg/día)

La VC desde el nacimiento hasta los 28 días de vida fue $10,4 \pm 4,7$ g/kg/día y de $16,1 \pm 5,8$ g/kg/día del nacimiento al alta. La pérdida máxima inicial de peso fue de $8,3 \pm 4,6\%$. La VC desde el nacimiento a los 28 días de vida se correlacionó de forma positiva con la EG, pero se correlacionó de forma negativa con la VC desde el nacimiento hasta el alta. La VC en los pacientes con RCIU era mayor que en aquellos pacientes sin RCIU tanto desde el nacimiento hasta los 28 días de vida ($12,9 \pm 4,6$ vs $9,9 \pm 4,6$, $p= 0,005$) como desde el nacimiento al alta ($18,7 \pm 7,2$ vs $15,4 \pm 6,0$, $p= 0,030$).

5.1.3 Restricción de crecimiento extrauterino (RCEU, z-score < -1,28)

La prevalencia de la RCEU en toda la muestra fue del 66% (n=126) a las 36 semanas de EPM y del 56.5% al alta (n=108). Salvo uno, todos los RNMP con diagnóstico de RCIU presentaron RCEU a las 36 semanas de EPM y al alta. Entre los pacientes que no presentaban el antecedente de RCIU, la prevalencia de RCEU fue del 61% (n=100) a las 36 semanas de EPM y del 49,9% (n= 81) al alta.

5.1.4 Fallo de crecimiento postnatal (FCP, diferencia de z-score > 1.34)

Encontramos una tendencia lineal inversa significativa entre la EG y la caída de z-score de peso (caída de z-score media de $-1,0 \pm 0,5$ a los 28 días de vida y $-1,7 \pm 0,8$ a las 36 semanas de EPM) (Tabla 8). Dos tercios de la caída de z-score a las 36 semanas de EPM ocurrieron en los primeros 28 días de vida. Por cada 10 días de vida antes de alcanzar las 36 semanas de EPM, hubo una caída media de z-score de peso de $0,34 \pm 0,13$. La caída media de z-score desde al nacimiento al alta fue de $-1,5 \pm 0,7$ para peso, $-1,2 \pm 1,1$ para talla y de $-0,7 \pm 1,1$ para el perímetro cefálico. Dos tercios de los pacientes (n=130, 67,4%) experimentaron FCP a las 36 semanas de EPM. Entre los pacientes con RCIU, la prevalencia de FCP a las 36 semanas fue de 48,1% y del 70,5% en los pacientes sin RCIU ($p= 0,022$).

Tabla 8 Patrones de crecimiento y soporte nutricional en función de la edad gestacional al nacimiento.

	Edad gestacional (semanas)					Valor p
	23 ⁰ -24 ⁶ (n=14)	25 ⁰ -26 ⁶ (n=31)	27 ⁰ -28 ⁶ (n=40)	29 ⁰ -30 ⁶ (n=68)	31 ⁰ -32 ⁰ (n=44)	
z-score de peso						
Nacimiento	-0,39±0,75	0,21±1,02	-0,09±1,33	-0,02±0,71	-0,21±0,85	0,248
14 días	-1,22±0,58	-0,74±0,68	-0,72±0,88	-0,83±0,55	-1,19±0,72	0,005
28 días	-1,41±0,62	-0,92±0,57	-0,99±0,84	-1,12±0,63	-1,51±0,66	0,002
36 semanas EPM	-2,42±0,63	-1,75±0,74	-1,84±1,03	-1,46±0,64	-1,49±0,75	<0,001*
Nutrición durante la primera semana						
Proteínas vía parenteral (g/kg/día)	2,8 [2,6-3,1]	2,9 [2,7-3,2]	2,9 [2,6-3,0]	2,6 [2,2-2,9]	2,2 [1,6-2,8]	<0,001*
Carbohidratos vía parenteral (g/kg/día)	8,3 [7,1-9,6]	9,9 [8,8-10,5]	9,6 [9,0-10,6]	9,8 [8,6-10,7]	9,2 [7,4-10,5]	0,006
Lípidos vía parenteral (g/kg/día)	2,3 [1,9-2,5]	2,3 [2,1-2,6]	2,1 [1,8-2,4]	1,8 [1,3-2,2]	1,4 [0,9-2,0]	<0,001*
Relación proteína/100 kcal	4,0 [3,7-4,3]	3,9 [3,7-4,1]	3,8 [3,5-3,9]	3,6 [3,3-3,8]	3,4 [3,1-3,7]	<0,001*
Volumen medio de nutrición enteral (mL/kg/día)	9,6±6,1	14,7±11,1	17,8±15,3	29,8±17,6	31,8±19,0	<0,001*
Ganancia de peso y tolerancia enteral (0-28 días)						
VC (método 2 puntos) (g/kg/día)	8,0±3,7	9,3±5,0	9,8±5,9	11,1±3,8	11,3±4,6	0,083*
% de pérdida máxima de peso	5,8±3,4	8,2±5,3	8,5±5,5	8,9±4,4	8,2±3,2	0,312
Edad al recuperar PN (días)	9,5 [5,8-12,5]	8,5 [6,8-12]	9 [7-16]	10 [8-12]	10 [7-12]	0,256
Edad al alcanzar la nutrición enteral total (días)	13,5 [12-22,5]	13,0 [11-18,5]	12,0 [10-20,5]	9,0 [7,3-11,8]	8,0 [7-10]	<0,001*

	Edad gestacional (semanas)					
	23 ⁰ -24 ⁶ (n=14)	25 ⁰ -26 ⁶ (n=31)	27 ⁰ -28 ⁶ (n=40)	29 ⁰ -30 ⁶ (n=68)	31 ⁰ -32 ⁰ (n=44)	Valor p
NP (días)	27,5 [15-37]	13,0 [11-23]	12,5 [9-21]	8,0 [7-11]	8,0 [6-9]	<0,01*
Crecimiento desde el nacimiento al alta						
Caída de z-score						
Peso	-1,54±0,92	-1,82±0,89	-1,72±0,77	-1,34±0,51	-1,06±0,48	<0,001*
Longitud	-2,16±1,17	-1,72±1,44	-1,62±1,12	-1,08±0,81	-0,69±0,93	<0,001*
Perímetro cefálico	-0,26±1,0	-0,57±1,36	-0,38±1,05	-0,88±1,19	-0,51±0,80	0,125
Velocidad de crecimiento (g/kg/día) y RCEU						
VC (método 2 puntos) (g/kg/día)	26,5±4,9	20,2±4,5	17,8±5,7	13,8±3,4	12,6±4,2	<0,001*
RCEU a las 36 semanas EPM (%)	100	72,0	69,7	48,3	48,6	<0,001*
RCEU al alta (%)	78,6	57,1	63,6	41,7	28,6	<0,001*
Caída de z-score de peso durante el ingreso						
Nacimiento- 14 días	-0,84±0,50	-0,95±0,64	-0,63±0,66	-0,80±0,40	-0,98±0,33	0,022
Nacimiento-28 días	-1,02±0,46	-1,08±0,71	-0,89±0,68	-1,07±0,38	-1,09±0,43	0,459
Nacimiento- 36 semanas EPM	-2,05±0,73	-1,92±0,98	-1,75±0,68	-1,44±0,38	-1,27±0,43	<0,001*
FCP 36 semanas EPM (%)	92,3	82,1	72,5	63,2	52,3	0,017*

(*) tendencia lineal con valor de p <0,01. Los valores son números (%), media ± DS o medianas (P25-P75). Abreviaturas: ddv: días de vida, EPM: edad postmenstrual, NP: nutrición parenteral, PN: peso al nacimiento, RCEU: retraso de crecimiento extrauterino, VC: velocidad de crecimiento

5.1.5 Factores predictivos precoces del fallo de crecimiento a las 36 semanas de EPM

Finalmente, se buscaron los factores de riesgo asociados al FCP a las 36 semanas de EPM. En el análisis univariante se encontró que el principal factor determinante era la EG al nacimiento, OR= 0,77 (IC 95%: 0,66-0,90); p= 0,001.

Al examinar las características perinatales y demográficas de los pacientes que presentaron FCP a las 36 semanas de EPM comparados con aquellos que no lo presentaron, los FCP eran niños de menor EG, con una menor incidencia de RCIU y que necesitaron tratamiento con surfactante en mayor proporción (Tabla 9).

Tabla 9 Datos demográficos iniciales y características perinatales en función del crecimiento a las 36 semanas de EPM.

	Fallo de crecimiento postnatal		Valor de p
	Sí (n=130)	No (n=63)	
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	28,7±2,4	29,9±1,8	<0,001
Peso al nacimiento (gramos)	1218±368	1186±344	0,559
Z-score de peso al nacimiento I	0,21±0,8	-0,66±0,9	<0,001
Sexo masculino	68 (52,3)	33 (52,4)	0,992
Restricción de crecimiento intrauterino	13 (10,0)	14 (22,2)	0,022
Corticoides prenatales (≥1 dosis)	112 (86,2)	57 (90,5)	0,394
Cesárea	86 (66,2)	45 (71,4)	0,462
Gestaciones múltiples	43 (33,1)	24 (38,1)	0,492
Apgar a los 5 minutos <6	10 (7,8)	4 (6,3)	0,726
Administración de surfactante	63 (48,5)	14 (22,2)	<0,001
Sepsis precoz	2 (1,5)	0 (0,0)	0,322
Temperatura de ingreso (°C)	36,4±0,7	36,3±0,7	0,771

Los valores son números (%) o media ± DS. I Z-score de peso al Nacimiento según curvas locales (8).

Durante el ingreso, los RNMP que presentaron FCP a las 36 semanas EPM, requirieron una mayor duración del soporte con oxígeno suplementario, ventilación mecánica tanto invasiva como no invasiva y del tratamiento con antibióticos. Del mismo modo, presentaron una mayor incidencia de las principales morbilidades (DAP, HIV, ROP e infecciones tardías) y un ingreso hospitalario más largo (Tabla 10).

Tabla 10 Principales desenlaces durante el ingreso en los grupos con y sin Fallo de Crecimiento Postnatal a las 36 semanas de EPM.

	Fallo de crecimiento postnatal		Valor de p
	Sí (n=130)	No (n=63)	
Ventilación mecánica (días)	6,1±13	2,5±7	0,018
Oxígeno (días)	22,8±37	10,4±27	0,009
Ventilación no invasiva (días)	27,6±26	18,5±23	0,018
Nutrición parenteral (días)	14,1±12	13,2±16	0,663
Tratamiento con insulina en la primera semana de vida	18 (13,8)	5 (7,9)	0,235
Antibióticos (días)	13,3±16	8,2±11	0,009
Diuréticos (días)	18,4±29	7,3±19	0,002
Vía central (días)	14,3±11	13,4±15	0,654
UCIN (días)	36,3±34	24,4±28	0,011
DAP	61 (46,9)	19 (30,2)	0,027
DAP quirúrgico	11 (8,5)	3 (4,8)	0,353
ROP	46 (37,4)	12 (21,1)	0,029
ROP >2 or enfermedad plus	5 (4,1)	2 (3,5)	0,857
HIV	32 (24,6)	5 (7,9)	0,006
HIV (> grado 2)	7 (5,4)	2 (3,2)	0,495
ECN (> grado 2)	4 (3,1)	3 (4,8)	0,557
DPB	38 (29,5)	8 (12,9)	0,012
Sepsis tardía	37 (28,5)	6 (9,5)	0,003
Duración del ingreso (días)	66±32	55±28	0,021

Los valores son números (%) o media \pm DS. Abreviaturas: DAP: ductus arterioso persistente, DBP: displasia broncopulmonar, ECN: enterocolitis necrotizante, HIV: hemorragia intraventricular, ROP: retinopatía de la prematuridad, UCIN: unidad de cuidados intensivos.

Al analizar el soporte nutricional recibido por ambos grupos, no encontramos diferencias significativas durante los primeros 28 días de vida (Tabla 11).

Tabla 11 Aporte nutricional en los RNMP con y sin FCP a las 36 semanas EPM.

	Fallo de crecimiento postnatal		Valor p
	Sí (n=130)	No (n=63)	
Volumen (ml/kg/día)			
Primera semana	103 \pm 12	105 \pm 11	0,190
Segunda semana	141 \pm 12	144 \pm 15	0,203
A los 28 días de vida	155 \pm 24	161 \pm 20	0,145
Proteínas (g/kg/día)			
Primera semana	3,0 \pm 0,5	3,0 \pm 0,4	0,829
Segunda semana	3,3 \pm 0,6	3,4 \pm 0,7	0,781
A los 28 días	4,0 \pm 1,3	4,0 \pm 1,0	0,152
Energía (kcal/kg/día)			
Primera semana	82 \pm 9	83 \pm 9	0,304
Segunda semana	109 \pm 18	114 \pm 17	0,057
A los 28 días	130 \pm 24	133 \pm 21	0,364
Relación Proteína/100 Kcal			
Primera semana	3,7 \pm 0,5	3,6 \pm 0,4	0,252
Segunda semana	3,1 \pm 0,4	3,0 \pm 0,5	0,118

Los valores son medias \pm DS. Los aportes de macronutriente y energía, así como el volumen resultan de sumar los aportes de nutrición enteral como de parenteral

Los RNMP con FCP a las 36 semanas de EPM presentaron una menor VC (g/kg/día) durante los primeros 28 días de vida (8,6 \pm 4,0 vs 13,8 \pm 5,0, $p < 0.001$). Los niños con FCP perdieron un mayor porcentaje de peso en la fase inicial (9,4 \pm 5,0% vs 6,3 \pm 4,0%, $p < 0,001$) y

necesitaron más días para recuperar su PN ($11,3 \pm 5$ vs $8,8 \pm 5$ días; $p < 0,001$). No se evidenciaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a los días en los que se alcanzó la nutrición enteral total ($12,9 \pm 7,0$ vs $12,9 \pm 13,6$ días, $p = 0,986$).

En el análisis multivariante de los factores predictivos del crecimiento, se encontró que la cantidad de lípidos y proteínas recibidas, así como la relación proteína/energía durante la primera semana de vida eran factores determinantes del crecimiento a los 14 y 28 días de vida, expresado como caída de z-score (Tabla 12).

Tabla 12 Impacto de la nutrición parenteral durante la primera semana de vida en la caída de z-score a los 14 y a los 28 días (ajustado por EG).

	Coeficiente β para la caída de z-score (ajustado por EG)			
	A los 14 días	Valor p	A los 28 días	Valor p
Lípidos	+0,20 (0,10 – 0,32)	0,002	+0,16 (0,02 – 0,31)	0,027
Proteínas	+0,15 (0,19 – 0,27)	0,025	+0,12 (-0,04 – 0,28)	0,150
Carbohidratos	+0,01 (-0,04 – 0,05)	0,744	-0,01 (-0,06 – 0,04)	0,815
Relación Proteínas/100 kcal	+0,38 (0,02 – 0,56)	<0,001	+0,27 (0,05 – 0,49)	0,017

Los valores son media \pm DS. Composición de la NP en la primera semana en la cohorte ($n=193$): proteína $2,6 \pm 0,6$ g/kg/día; lípidos $1,9 \pm 0,6$ g/kg/día, carbohidratos $9,4 \pm 1,7$ g/kg/día y energía 65 ± 13 kcal/kg/día.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística buscando factores predictivos precoces de FCP de índole clínica y nutricional a las 36 semanas de EPM (Tabla 13). Tras aplicar una regresión logística por pasos hacia atrás, se mantuvieron 4 variables en el modelo ($R^2 = 0,39$, $p < 0,001$): EG (OR = 0,72 (IC 95% 0,58 – 0,90); $p = 0,003$), pérdida máxima respecto el PN (OR = 1,31 (IC 95% 1,17-1,46); $p < 0,001$), oxígeno durante el ingreso (OR = 5,00 (IC 95% 2,10-11,90); $p < 0,001$) y la cantidad de lípidos en la NP durante la primera semana (OR = 0,47 (IC 95% 0,25 -0,88); $p < 0,001$). Encontramos una buena precisión del modelo predictivo con un área bajo la curva de 0,82 (CI 95% 0,76-0,88); $p < 0,001$.

Tabla 13 Predictores precoces clínicos y nutricionales del fallo de crecimiento a las 36 semanas de EPM (ajustado por EG al nacimiento).

	Predictores precoces de fallo de crecimiento postnatal		
	OR ajustado	95% CI	Valor p
Restricción de crecimiento intrauterino	0,44	0,19 – 1,03	0,058
Oxígeno durante el ingreso	2,61	1,29 – 5,26	0,008
Tratamiento con surfactante	2,57	1,26 – 5,25	0,010
Antibióticos (días)	1,01	0,97 – 1,04	0,695
DAP	0,70	0,35 – 1,39	0,305
HIV	0,37	0,13 – 1,05	0,062
Sepsis tardía	0,45	0,16 – 1,27	0,131
Pérdida inicial máxima de peso	1,25	1,14 – 1,38	<0,001
Días en recuperar peso al nacimiento	1,16	1,06 – 1,27	0,001
Lípidos en la NP durante la primera semana	0,59	0,34 – 1,01	0,055
Proteínas en la NP durante la primera semana	0,76	0,44 – 1,31	0,324
Relación proteínas /100 kcal en la NP durante la primera semana	0,76	0,34 – 1,70	0,508

Abreviaturas: DAP: ductus arterioso persistente, HIV: hemorragia intraventricular, kcal: kilocalorías, NP: nutrición parenteral.

5.1.6 Resultados del estudio no publicados en el artículo

5.1.6.1. Robustez de los resultados independientemente de la elección de curvas para el cálculo de z-scores

Como se ha comentado, la elección de las curvas locales (8) para los cálculos de los z-scores a lo largo del ingreso de la cohorte se debió a que eran las que en ese momento se estaban utilizando en nuestra unidad en la práctica clínica diaria. Con el fin de compararlas con curvas de ámbito más internacional para evaluar si esto modificaba las conclusiones, se calcularon los z-scores en los diferentes puntos temporales de estudio, así como las caídas de z-score entre ellos con las curvas de Fenton del 2013 (359) y se compararon con los valores obtenidos con las curvas empleadas para el trabajo. Estas diferencias se resumen en la tabla 14.

Tabla 14 Comparación de parámetros de crecimiento calculados con las curvas locales (8) o las de Fenton (359).

N=193	Curvas Catalanas	Fenton	Valor de p
Z-score PN	-0,07 ± 0,95	0,19 ± 0,83	0,004
Z-score 28 días	-1,15 ± 0,70	-1,32 ± 0,68	0,016
Z-score 36 semanas EPM	-1,65 ± 0,81	-1,81 ± 0,82	0,055
Diferencia z-score Nacimiento- 28 días	-1,03 ± 0,53	-1,09 ± 0,43	0,223
Diferencia z-score Nacimiento- 36s EPM	-1,57 ± 0,65	-1,62 ± 0,63	0,443
RCEU 36s EPM (z-score < -1.28) [n (%)]	128 (66,3)	142 (73,6)	0,149
FCP 36s EPM (caída de z-score > 1,34) [n (%)]	130 (67,4)	125 (64,8)	0,667

Los valores son números (%) o media ± DS. Abreviaturas: EPM: edad postmenstrual, FCP: fallo de crecimiento postnatal, s: semanas, RCEU: restricción de crecimiento extrauterino

Además, se analizó la concordancia de nuestras curvas locales con las de Fenton mediante el análisis de regresión de Passing-Bablok, que demostró que eran comparables, con un coeficiente A de -0.038 (IC 95%: -0,099, 0,042) y un coeficiente B de 0.997 (IC 95%: 0,950, 1,041) [Línea de regresión de Passing-Bablok : $Y=A+B*X$].

5.1.6.2. Distribución de la caída de z-score del nacimiento a las 36 semanas en la cohorte global y en el subgrupo de “sanos”

Con la finalidad de contribuir a la selección de un punto de corte adecuado para definir FCP, se calculó la distribución del valor de la diferencia de z-score del nacimiento al alta en nuestra cohorte (Tabla 15); así como la misma distribución en un subgrupo de pacientes que consideraríamos “sanos” o con evolución “sin complicaciones” (Tabla 16). Este subgrupo de pacientes sanos se definió creando una variable compuesta (pacientes que no fallecían y que no presentaban las siguientes patologías: ROP, HIV grave, DBP, cirugía de DAP).

Tabla 15 Distribución del valor de la diferencia de z-score desde el nacimiento a las 36 semanas de EPM en nuestra cohorte

N	Media	Mediana	Rango	Percentiles											
				3	10	20	30	40	50	60	70	80	90	97	
193	-1,57	-1,52	-3,73, 1												
				-3,21	-2,44	-1,93	-1,77	-1,65	-1,52	-1,37	-1,24	-1,10	-0,93	-0,51	

Tabla 16 Distribución del valor de la diferencia de z-score desde el nacimiento a las 36 semanas de EPM en nuestra cohorte (subgrupo considerado “sano”).

N	Media	Mediana	Rango	Percentiles											
				3	10	20	30	40	50	60	70	80	90	97	
112	-1,42	-1,37	-2,86, -0,28												
				-2,56	-1,93	-1,80	-1,64	-1,47	-1,37	-1,29	-1,19	-1,05	-0,94	-0,49	

5.2 SEGUNDO ARTICULO

Montserrat Izquierdo Renau, Antonio Federico Martínez-Monseny, Neus Pociello,
Paloma González, Ruth del Río Florentino, Martín Iriondo Sanz, Isabel Iglesias-Platas.

*Changes in parenteral nutrition during the first week of life influence early but not late
postnatal growth in very low-birth-weight infants.*

Nutrition in Clinical Practice, 2016; 31 (5): 667-762.

FI: 2,468 (JCR SCIE) Q3

Changes in Parenteral Nutrition During the First Week of Life Influence Early but Not Late Postnatal Growth in Very Low-Birth-Weight Infants

Nutrition in Clinical Practice
 Volume 31 Number 5
 October 2016 666–672
 © 2016 American Society
 for Parenteral and Enteral Nutrition
 DOI: 10.1177/0884533616649582
 ncp.sagepub.com
 hosted at
 online.sagepub.com



Montserrat Izquierdo, MD^{1,2}; Antonio Federico Martínez-Monseny, MD^{1,2};
 Neus Pociello, MD³; Paloma Gonzalez, MD⁴; Ruth del Rio, MD^{1,2};
 Martín Iriondo, MD, PhD^{1,2}; and Isabel Iglesias-Platas, MD, PhD^{1,2}

Abstract

Background and aims: Postnatal growth restriction remains a serious problem in very low-birth-weight infants. Enhanced parenteral supply of nutrients as soon as possible after birth is one of the strategies addressed to avoid extrauterine growth restriction. We aimed to analyze changes in growth patterns and in clinical outcomes in our unit after a change in our parenteral nutrition (PN) protocol. **Methods:** We collected data from 2 time periods, comprising the 2 years before (period I) and the 2 years after (period II) the change of protocol. We included 142 very low-birth-weight infants ≤ 32 weeks of gestation with a birth weight ≤ 1500 g. Data regarding nutrition intakes (parenteral and enteral) in the first week of life, growth during admission, and clinical outcomes were retrieved from clinical charts. **Results:** Babies in period II received a higher nutrition supply during the first week of life, but no further differences were found after this period. Weight at 14 days of life was significantly higher in period II but not at day 28 of life or discharge. **Conclusions:** In our population, an enhanced PN regimen for very low-birth-weight infants led to a better growth at 14 days of life. However, this positive effect had disappeared at day 28 of life. Strategies to improve nutrient supply once the preterm baby is stable and on full enteral feeds should be implemented and analyzed. (*Nutr Clin Pract.* 2016;31:666-672)

Keywords

very low-birth-weight infant; enteral nutrition; parenteral nutrition; postnatal growth restriction; outcomes assessment; clinical protocols

Postnatal growth restriction remains one of the most common problems of very low-birth-weight (VLBW) infants,^{1,2} and current nutrition recommendations for VLBW infants focus on avoiding catabolism and supporting growth.³ Recommended supply for these babies is based on what is known about fetal nutrition and growth⁴ and on studies of longitudinal growth of preterm infant cohorts.⁵ When an infant is born prematurely, the continuous nutrient flow from the placenta is stopped at a moment of critical growth and maturation of somatic and neuronal tissues, and it should be restored as soon as possible and with a similar composition to the one received in utero.^{4,6} At the beginning of the third trimester, this consists of a high concentration of amino acids compared with the amount of carbohydrates and lipids.^{4,6} During the first days or weeks of life, the immaturity of the gastrointestinal tract and sometimes the severity of illness preclude the use of enteral feeding to meet these goals, so management relies initially on the use of the intravenous (IV) route. A suboptimal delivery of nutrients quickly causes deficits, which lead to a failure to sustain postnatal growth,⁷ especially in the sickest patients⁴ and in those with intrauterine growth restriction.⁸ Starting a substantial parenteral supply of protein, carbohydrate, and lipids as soon as possible after birth, which is called aggressive parenteral nutrition (PN), is one of the strategies addressed to satisfy

the nutrition needs of this population and avoid extrauterine growth restriction.^{9,10} Several studies show that optimal nutrition, including aggressive PN from the first day of life of these infants, leads to a better postnatal growth and is also related to better neurodevelopmental outcomes^{11–13} without associated short-term metabolic or clinical side effects.^{14,15}

From ¹Hospital Sant Joan de Déu, Neonatology Department, Barcelona, Spain; ²BCN-Natal, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Pediatric Department, Lleida, Spain; and ⁴Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Neonatology Department, Santa Cruz de Tenerife, Spain.

Financial disclosure: This work is part of the project PI13/01562, from the National Plan of R+D+I and cofinanced by the ISCIII—General Assistant Direction for Evaluation and Promotion of Health Research and the European Regional Development Fund (ERDF). MI is supported by the private grant “Bombers amb causa.” The funding sources had no involvement in any part of the study.

Conflicts of interest: None declared.

This article originally appeared online on May 17, 2016.

Corresponding Author:

Montserrat Izquierdo, MD, Neonatology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig de Sant Joan, 2, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain. Email: mizquierdo@hsjdbcn.org

Table 1. Comparison of the Suggested Composition of PN for VLBW Infants During the First Week of Life According to the Current Protocols During Periods I and II of the Study.

Day of Life	Carbohydrates, g/kg/d		Protein, g/kg/d		Lipids, g/kg/d	
	Period I	Period II	Period I	Period II	Period I	Period II
1	5.8	8.6	1	2.5	0	2
2	7.2	10	1.5	3	0.5	2.5
3	8.6	11.5	2	3.5	1	3
4	10	12.9	2.5	3.5	1.5	3
5	11.5	14.4	3	3.5	2	3
6	14.4	15.8	3	3.5	2.5	3
7	17.2	17.2	3.5	3.5	2.5–3	3

PN, parenteral nutrition; VLBW, very low-birth-weight.

Following the increasing evidence for the need to optimize early nutrient supply in postnatal life, we updated our protocol of PN for very preterm babies. This study aims to analyze the impact of the new protocol in optimizing growth and clinical course of this population during admission.

Patients and Methods

Study Design

The protocol for PN in VLBW infants was updated in our unit to meet contemporary recommendations. This study was designed as a single-center retrospective case-control analysis of nutrition, growth, and clinical outcomes of 2 cohorts of VLBW infants admitted to our unit before and after this change. This study was approved by the local ethics committee.

Patients

We collected data from 2 time periods, comprising the 2 years before (period I) and the 2 years after (period II) the change of protocol. Years in between were excluded to ensure that full implementation of the new protocol had occurred. We included preterm infants ≤ 32 weeks of gestation with a birth weight ≤ 1500 g. Patients with major congenital malformations and those enrolled in interventional randomized controlled trials were excluded. To be able to access all meaningful information about nutrition and its impact on growth, we only included patients who were admitted < 48 hours after birth, survived for > 7 days, and died or were discharged home from our unit. During period II, an early discharge program was started in our unit. New criteria for discharging preterm infants were as follows: clinical stability and full feeds by mouth, capability of maintaining body temperature, and no remarkable social family issues. No other major changes in care were implemented during the study period. Data regarding nutrition intakes (parenteral and enteral) in the first week of life, growth during admission, and clinical outcomes were retrieved from clinical charts.

Nutrition Protocols, Nutrition Variables, and Anthropometric Measurements

The main differences between periods I and II regarding the PN protocol were a higher recommended nutrient and protein supply from day 1 (see suggested supply in Table 1), the start of lipid infusion within the first 24 hours, and the availability of ready-to-use standard PN solutions in the unit (which allowed for immediate administration of PN once a central line was obtained) in period II. During period I, patients born out of pharmacy working hours were started on a 10% dextrose solution until PN could be prepared.

Enteral nutrition (EN) was initiated as soon as possible depending on the clinical status of the patient. Human milk was always preferred but, if not available, patients were fed preterm formula, since donor human milk was not introduced in our unit until after the end of period II. There were no active changes in the unit's guidelines for EN between both periods.

Actual intakes were calculated from the administered volumes of PN and milk registered in nursing charts. Growth parameters were evaluated in included patients at admission, on days 14 and 28 of life, and at 36 weeks postmenstrual age (PMA). Regarding initial weight loss, data were collected on minimum weight, days to maximum weight loss, and days to regain birth weight. To allow for comparisons at different gestational ages, measurements of anthropometric parameters were transformed into z scores for gestational age using local intrauterine growth standards.^{16,17} All data regarding nutrition intakes (parenteral and enteral) in the first week of life, growth during admission, and clinical outcomes were retrieved from clinical charts.

Definition of Clinical Outcomes

A diagnosis of patent ductus arteriosus (PDA) was assigned in the presence of a compatible heart murmur or clinical signs (hyperdynamic precordial impulse, full pulses, widened pulse pressure, and/or worsening of the respiratory status) with a ductal right-to-left shunt in the echocardiography. Babies needing oxygen at 28 days were categorized as having bronchopulmonary

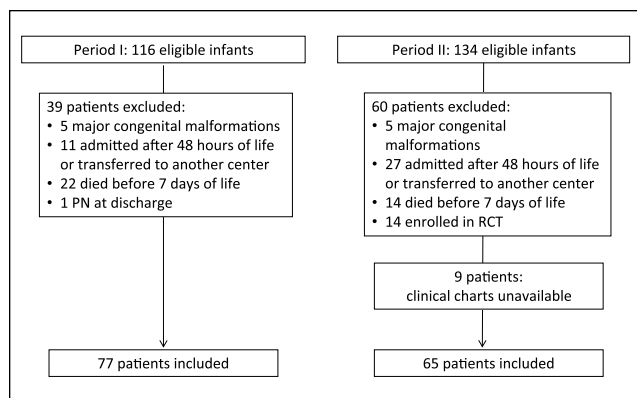


Figure 1. Flowchart of patients who met inclusion/exclusion criteria for the study during periods I and II. PN, parenteral nutrition; RCT, randomized controlled trial.

dysplasia (BPD).¹⁸ Necrotizing enterocolitis was defined using Bell's classification and diagnosed if stage 2 or more was present.¹⁹ Retinopathy of prematurity (ROP) was classified according to the International Classification of ROP.²⁰ Intraventricular hemorrhage (IVH) was graded according to the Papile et al²¹ classification.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with SPSS Statistics 19 Package (SPSS, Inc, an IBM Company, Chicago, IL). Continuous data are presented as mean \pm SD. Appropriate statistical tests (Student *t* for continuous variables, χ^2 for categorical variables) were used for comparison between the 2 cohorts. The level of significance was set at $P < .05$. Multivariate regression models were used to test for interactions between confounding factors.

Results

Patients

Seventy-seven of 116 patients admitted during period I and 65 of 134 admitted during period II had available records and did not meet exclusion criteria and were therefore included in the study (Figure 1).

There were no significant differences in baseline characteristics between both periods regarding gestational age, birth weight, sex distribution, initial severity of illness, and other perinatal characteristics (Table 2).

Nutrition Intake

PN. Only 19 (24.7%) patients in period I were started on PN during the first 24 hours of life, as opposed to 61 (93.8%) in period II ($P < .0001$). Average daily nutrient supply during the first week of life was consistently higher during period II

(period I vs period II: 7.6 ± 2.9 vs 8.9 ± 2.2 g/kg/d carbohydrate, $P < .0001$; 1.6 ± 0.6 vs 2.6 ± 0.5 g/kg/d protein, $P < .004$; and 0.9 ± 0.4 vs 2.1 ± 0.5 g/kg/d lipid, $P < .0001$), without any difference in duration of PN (11.1 ± 8.4 days for period I vs 11.1 ± 8.5 days for period II, $P = .988$) or days the central line was needed (8.6 ± 9.2 for period I vs 10.1 ± 7.8 days for period II, $P = .291$).

Energy supply beyond the first week was not different (Figure 2). There were no significant differences in the proportion of babies still receiving PN on days 14 and 28 (14.3% vs 13.8%, $P = .94$ and 5.2% vs 1.5%, $P = .38$).

EN. There was a statistically significant difference in the start of enteral feedings between periods I and II (2.5 ± 0.8 vs 2.1 ± 1.0 days, $P = .03$), but it was too small to be clinically relevant (<1 day). Enteral intakes were higher in volume and energy (Figure 2) for patients in period II during the first week of life, but by days 14 and 28, 36 weeks PMA, and discharge, this difference had disappeared.

Growth During Admission

There were no significant differences between groups regarding weight, length, and head circumference at birth, both in absolute terms and adjusted for gestational age using *z* scores (Table 3). Initial weight loss was less pronounced (maximum percentage weight loss $11.7\% \pm 5.3\%$ vs $9.0\% \pm 5.3\%$, $P = .003$) and ended earlier (minimum weight at 5.2 ± 2.5 vs 3.7 ± 1.8 days, $P < .0001$) during period II. Time to regain birth weight was also shorter (13.3 ± 5.8 vs 11.0 ± 7.2 days, $P = .04$).

Weight at 14 days of life was significantly higher in period II, and the trend persisted at 28 days, but no differences were found at 36 weeks PMA (Table 3). Infants in period II were discharged earlier than in period I (66.1 ± 26.3 vs 53.4 ± 25.8 days of life, $P = .005$) and with a lower PMA (37.9 ± 2.8 vs 36.4 ± 3.6 weeks, $P = .006$); consequently, they were also smaller (2321 ± 373 vs 2068 ± 502 g, $P = .05$). When measurements were transformed into *z* scores, there was a trend for a higher *z* score at 14 days of life in period II, with no other differences between groups during admission (Table 3).

Clinical Outcomes

The main clinical complications during admission for the patients of the 2 periods are shown in Table 4. Hyperglycemia requiring insulin therapy during the first week was more prevalent in period II. No differences were found in the incidence of bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis (NEC), late-onset sepsis (LOS), ROP, laser therapy for ROP, and days of positive pressure ventilation in both periods. Duration of oxygen therapy was longer in period I, while there were more days on continuous positive airway pressure support in period II. The incidence of PDA and grade III–IV IVH was higher in period II. Although mortality rates were globally equal for

Table 2. Baseline Characteristics of Patients Included in Periods I and II.^a

Characteristic	Period I (n = 77)	Period II (n = 65)	P Value
Male sex	45 (58.4)	38 (58.5)	1.00
Gestational age, wk	28.5 ± 2	28.8 ± 2	.48
Birth weight, g	1081 ± 245	1104 ± 250	.59
IUGR	13 (16.9)	9 (13.8)	.65
Multiple pregnancy	23 (29.9)	15 (23.1)	.45
Cesarean section	47 (61.8)	37 (56.9)	.61
Prenatal steroid treatment	59 (76.6)	46 (70.8)	.45
Intubation in delivery room	41 (53.9)	27 (41.5)	.18
CRIB score	2.9 ± 3	2.4 ± 3	.35

CRIB, clinical risk index for babies; IUGR, intrauterine growth restriction.

^aContinuous variables are expressed as mean ± standard deviation. Categorical variables are expressed as number (percentage). *P* values for the corresponding statistical test (Student *t* test for continuous variables and χ^2 test for categorical variables) are shown in the right column. Results were considered statistically significant at *P* < .05.

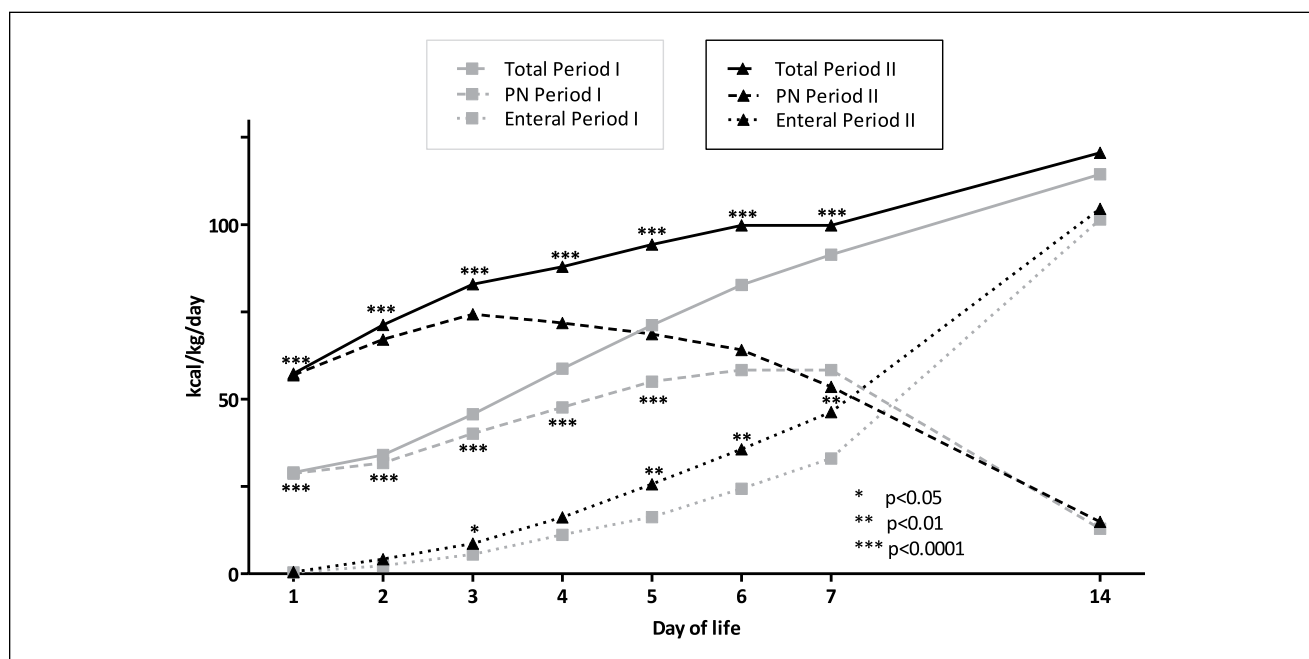


Figure 2. Energy intakes for the first 2 weeks of life during periods I and II. Light gray represents period I and black represents period II. A pointed line is used for enteral intake, a dashed line for parenteral intake, and a solid line for total intake. Comparison was performed at each time point and for each feeding route between periods I and II. PN, parenteral nutrition.

VLBW infants during both study periods (24/116 [20.7%] in period I vs 24/134 [17.9%] in period II, *P* = .631), a higher number of deaths occurred in period II among the patients finally included in the study (Table 4).

Discussion

Our study shows that enhanced parenteral supply during the first week improved early postnatal growth in VLBW infants without associated adverse clinical consequences, but it was not enough to sustain improved growth throughout admission.

As expected when changing the PN protocol, nutrient supply was higher during the first week of life in patients on the second period. Also, having available ready-to-use PN solutions increased the percentage of babies receiving PN on the first day of life from approximately 25% to nearly 100% in the second period. In our sample, the introduction of this optimized PN protocol did not lead to an increase of the days receiving PN or days of central line. Although there was no active change in the enteral feeding protocol, we saw that trophic feedings were started earlier and the enteral caloric supply was higher from birth to 7 days of life in the second period.

Table 3. Growth Evolution During Admission.^a

Growth Parameters	Period I	Period II	P Value
Birth	n = 77	n = 65	
Weight, g	1081 ± 245	1104 ± 250	.59
Weight z score	-0.30 ± 0.9	-0.21 ± 0.9	.57
Length, cm	36.8 ± 3	37.2 ± 3	.39
Length z score	-0.21 ± 0.9	-0.08 ± 0.8	.39
Head circumference, cm	25.7 ± 2	26.0 ± 2	.52
Head circumference z score	-0.25 ± 0.9	-0.13 ± 0.8	.39
Day 14 of life	n = 77	n = 59	
Weight, g	1102 ± 260	1202 ± 240	.02
Weight z score	-1.24 ± 0.7	-1.04 ± 0.7	.08
Day 28 of life	n = 77	n = 56	
Weight, g	1369 ± 360	1473 ± 353	.09
Weight z score	-1.43 ± 0.8	-1.30 ± 0.7	.34
36 weeks PMA	n = 68	n = 47	
Weight, g	1918 ± 382	1915 ± 310	.96
Weight z score	-1.87 ± 0.9	-1.88 ± 0.7	.98

PMA, postmenstrual age.

^aContinuous variables are expressed as mean ± standard deviation.**Table 4.** Clinical Outcomes During Admission.^a

Clinical Outcome	Period I (n = 77)	Period II (n = 65)	P Value
Days PPV	3.7 ± 6.8	5.1 ± 7.3	.27
CPAP	9.1 ± 10.6	9.9 ± 12.7	.66
Oxygen	16.6 ± 26	12.8 ± 19.7	.33
Days of antibiotics	13.1 ± 9.8	9.8 ± 10.2	.06
Days of central line	8.6 ± 9.2	10.11 ± 7.7	.29
PDA	25 (32.4)	35 (53.8)	.01
NEC	6 (7.8)	7 (10.8)	.57
Late-onset sepsis	19 (24.6)	16 (24.6)	1.00
BPD	18 (23.4)	16 (28.1)	1.00
ROP (any grade)	19 (24.6)	21 (36.2)	.12
ROP (surgery)	3 (3.9)	2 (3.1)	1.00
IVH (grades III–IV)	0 (0)	7 (10.8)	.004
Insulin therapy during the first week	12 (15.6)	20 (30.8)	.04
Mortality	2 (2.6)	10 (15.4)	.01

BPD, bronchopulmonary dysplasia; CPAP, continuous positive airway pressure; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus; PPV, positive pressure ventilation; ROP, retinopathy of prematurity.

^aContinuous variables are expressed as mean ± standard deviation. Categorical variables are expressed as number (percentage). P values for the corresponding statistical test (Student *t* test for continuous variables and χ^2 test for categorical variables) are shown in the right column. Results were considered statistically significant at $P < .05$.

Several studies have shown the relationship between an aggressive nutrition approach and better growth at 36 or 40 weeks PMA,^{12,13,22,23} while others have not.^{24,25} Those that have shown better growth include enrichment of enteral feedings once the PN supply is stopped. However, in those studies where aggressive PN was not related to a decrease in postnatal growth restriction, there was no difference in the enteral approach after PN cessation. In our population, growth improvement at 14 days of life in the second period tended to

disappear toward day 28 of life and at 36 weeks PMA. Both PN and EN supply were higher in the second period during the first week of life, but after this moment, no differences were found between the 2 periods because we had not changed our enteral feeding protocol for preterm infants in the stable phase. Moltu et al²³ used an extra amino acid, docosahexaenoic acid, and vitamin A supplementation apart from the standard human milk fortification in the interventional group, and Dinerstein et al²² fortified mothers' milk with preterm formula. In fact, a Cochrane review published in 2013 concluded that there was no available evidence of the benefits of early administration of amino acids on mortality, early and late growth, and development.²⁶ We think that, in view of these results, both parenteral and enteral enrichment are needed for diminishing postnatal growth failure.

Babies in period II were discharged home approximately 2 weeks before babies in period I, with a lower PMA (37.9 ± 2.8 vs 36.4 ± 3.6 weeks, $P = .006$) and lower weight (2321 ± 373 vs 2068 ± 502 g, $P = .05$). However, when comparing z scores at discharge, there were no differences between periods (-1.55 ± 1.02 vs -1.48 ± 0.99, $P = .680$). At the beginning of period II, an early discharge program for stable babies was started, so infants in period I could have been discharged earlier if this program had been available. This difference found in admission days probably would not exist under these circumstances.

Hyperglycemia, defined as the need for insulin treatment during the first week, was higher in period II. Mayes et al²⁷ described that hyperalimentation resulted in more insulin-treated hyperglycemia with longer treatment duration in a randomized controlled trial designed to compare the effects of an aggressive PN regimen and a standard PN regimen on head growth.²⁸ They justify this as the result of a preplanned greater supply of carbohydrates (maximum of 16.3 g/kg/d in the intervention group and 13.5 g/kg/d in the control group). Carbohydrate supply was also higher in period II in our study (7.6 ± 2.9 vs 8.9 ± 2.2, $P = .004$), but this was probably not the only factor involved, as the difference in glucose infusion between hyperglycemic and nonhyperglycemic babies in our population was only small and not statistically significant (8.9 ± 2.4 vs 8.0 ± 2.7 g/kg/d, $P = .09$). Supply of both protein and fat was also higher in period II, and on the whole, hyperglycemic babies also received a higher provision of amino acids (2.3 ± 0.6 vs 1.9 ± 0.7 g/kg/d, $P = .005$) and lipids (1.9 ± 0.7 vs 1.4 ± 0.7 g/kg/d, $P < .0001$).

Several studies have described the influence of increased amino acid supply in lowering blood glucose levels and therefore reducing the need for insulin therapy,^{15,29,30} suggesting that endovenous administration of amino acids has a stimulatory effect on insulin secretion. Mahaveer et al³⁰ hypothesize that the underlying mechanism could involve a more effective conversion of proinsulin by islet β cells or changes in β -cell mass. We could not support these findings with our results, since amino acid intake was higher both in period II and in babies

receiving insulin during the first week. Other authors such as Beardsall et al³¹ did not find any relationship between PN protein and the development of hyperglycemia or the need for insulin in preterm infants. Lipid infusion can also increase the prevalence of high blood glucose levels. IV lipid infusion in preterm infants has a stimulatory effect on gluconeogenesis and helps maintain euglycemia in preterm infants receiving low-dose glucose infusion.^{32,33} Beardsall et al³¹ also found a significant relationship between lipid infusion and the development of hyperglycemia. In our case, the highest proportion of babies receiving insulin in period II does not seem to be related to differences in the amount of nutrients received, since contradictory results are found.

In our sample, a higher incidence of PDA and grade III–IV IVH was found in the second period, while other clinical outcomes showed no differences. In a Cochrane review updated in 2014, Bell and Acarregui³⁴ concluded that restricted water intake in preterm infants significantly increased postnatal weight loss and reduced the risk of PDA. The review was limited to trials where fluid intake was provided mainly or entirely by intravascular infusion. Stephens et al³⁵ found a relationship between higher fluid intake and an increased risk of PDA among infants weighing ≤ 1250 g but with fluid intakes up to 170 mL/kg/d on day 3. Theirs was a retrospective study, and the high fluid intake group included more immature infants, who are at higher risk of PDA. In our study, average intravascular fluid intake during the first week showed no difference between both periods (84.6 ± 18.7 vs 80.1 ± 19.35 mL/kg/d, $P = .1$) and was much lower than the Stephens et al study, but total fluid intake (parenteral plus enteral) was higher in the second period (102 ± 11.5 vs 107 ± 16.1 mL/kg/d, $P = .04$) due to a rise in the amount of enteral fluid (17.5 ± 17.4 vs 26.8 ± 18.6 mL/kg/d, $P = .003$). The higher incidence of PDA found in the second period is unlikely secondary to differences in fluid intake during the first week, given that these are small (<10 mL/kg/d) and exclusively due to a higher amount of EN. Average gestational age was not different between both periods. A lower proportion of early weight loss, as seen in period II, has also been related to a higher risk of PDA, probably reflecting changes in fluid balance in preterm infants with a high water compartment in their body composition.³⁶ PDA itself is probably a confounding factor in postnatal weight loss, as it represents a risk factor for water retention itself.

Our data shows a striking difference between both periods regarding grade III–IV IVH: 0 of 77 (0%) vs 7 of 65 (10.8%), $P = .004$. We find it unlikely that the changes in PN relate to a change in the occurrence of IVH. To address this issue, we revised the global incidence of grade III–IV IVH in both periods, including all infants ≤ 32 weeks admitted to our unit in both study periods. The incidence of grade III–IV IVH among all the eligible infants (see Figure 1) was 22 of 116 (19%) in the first period and 21 of 134 (15.7%) in the second period, with no statistically significant differences between them ($P = .5$). All patients with grade III–IV IVH in the first period but

only 14 in the second period met one of the exclusion criteria, which accounts for the difference in representation of IVH babies in the 2 study periods. Also, no data in the literature suggest an increased risk of IVH in patients receiving early optimized PN. On the contrary, enhanced nutrition has shown to be related to better head circumference growth at 36 weeks PMA^{13,22,28,37} or at discharge, and this fact is related to a better neurodevelopment,^{11,38} with none of these studies showing an increase in severe IVH (grades III–IV).

A higher mortality rate was found in period II among patients included in the study, but the global analysis of all VLBW infants in both periods showed no differences. Because early death (before 7 days of life) was a reason for exclusion from the study, this fact probably reflects a difference in the timing of death. In fact, there was a trend for a higher early mortality in period I (22/116 [18.9%] in period I vs 14/134 [10.4%] in period II, $P = .08$). Given that the differences in the new protocol concern mostly the advancing of the starting moment and the higher nutrient supply during the first days of life, a mortality increase related to changes in PN should have probably been apparent in the immediate postnatal period.

A detailed analysis of the particular causes of death showed that patients in period I died of complicated NEC, and that was also the case for 3 babies in period II. Life support was withheld in 2 babies in period II because of concern about neurological outcomes due to severe (grade III–IV) IVH. Additional deaths were 2 cases of cardiovascular shock following PDA closure surgery and 3 with late-onset sepsis. Although some authors have observed a higher incidence of late-onset sepsis with enhanced nutrition,³⁹ the principal causes of death in our population (late-onset sepsis and NEC) showed no differences in the overall incidence between both periods (see Table 4). For the aforementioned reasons, we consider this finding unrelated to the enhanced PN support during the first week of life.

Conclusions

An enhanced PN regimen for VLBW infants during the first week of life led to a better growth at 14 days of life. Other growth outcomes were improved following this protocol: initial weight loss was less pronounced and ended earlier, and time to regain birth weight was shorter. This positive effect had disappeared at day 28 of life, so strategies to improve nutrient supply once the preterm baby is stable with enteral feeds have to be implemented. Differences in clinical outcomes found between both periods did not seem to be related to variations in nutrition practices.

Statement of Authorship

I. Iglesias-Platas contributed to the conception and design of the research. All authors contributed to the acquisition and analysis of the data. M. Izquierdo drafted the manuscript. All the authors critically revised the manuscript, gave final approval, and agree to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of the work.

References

- Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F428-F430.
- Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics.* 2003;111(5):986-990.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1985;75(5):976-986.
- Thureen PJ. Early aggressive nutrition in the neonate. *Pediatr Rev.* 1999;20(9):e45-e55.
- Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999;104(2):280-289.
- Hay WW. Early postnatal nutritional requirements of the very preterm infant based on a presentation at the NICHD-AAP workshop on research in neonatology. *J Perinatol.* 2006;26(suppl 2):S13-S18.
- De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birth-weight infants. *Acta Paediatr.* 2004; 93(12):1563-1568.
- Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Int.* 2008;50(1):70-75.
- Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birth weight infants. *Clin Perinatol.* 2002; 29(2):225-244.
- Heird WC. Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to "catch-up" growth. *Semin Neonatol.* 2001;6(5):365-375.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Early diet in preterm infants and developmental status in infancy. *Arch Dis Child.* 1989;64(11):1570-1578.
- Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge J. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth-weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(1):F4-F11.
- Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz R. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2006;148(3):300-305.
- Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, Shah PS. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol.* 2006;26(12):749-754.
- Ibrahim H, Jeroudi M, Baier R. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2004;24(8):482-486.
- Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya. <http://www.20.genecat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temesdesalut/salutmaternoinfantil/docs/corbesdef3.pdf>. Accessed April 25, 2015.
- García-Muñoz Rodrigo F, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Saavedra Santana P. Nuevas curvas poblacionales de crecimiento en recién nacidos extremadamente prematuros españoles. *An Pediatr.* 2014;81(2):107-114.
- Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, et al. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications. *An Pediatr.* 2013;79(4):262.e1-e262.e6.
- Bell MJ, Temberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187(1):1-7.
- Patz A. The new international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;74(1):160-161.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 gr. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-534.
- Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguía AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006;26(7):436-442.
- Moltu SJ, Blakstad EW, Strømmen K, et al. Enhanced feeding and diminished postnatal growth failure in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(3):344-351.
- Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2007;120(6):1286-1296.
- Can E, Bübül A, Uslu S, Cömert S, Bolat F, Nuhoglu A. Effects of aggressive PN on growth and clinical outcome in preterm infants. *Pediatr Int.* 2012;54(6):869-874.
- Trivedi A, Sinn JK. Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD008771.
- Mayes K, Tan M, Morgan C. Effect of hyperalimentation and insulin-treated hyperglycemia on tyrosine levels in very preterm infants receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1):92-98.
- Tan MJ, Cooke RW. Improving head growth in very preterm infants—a randomised controlled trial I: neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(5):F337-F341.
- Andronikou S, Hanning I. Parenteral nutrition effect on serum insulin in the preterm infant. *Pediatrics.* 1987;80(5):693-697.
- Mahaveer A, Grime C, Morgan C. Increasing early protein intake is associated with a reduction in insulin-treated hyperglycemia in very preterm infants. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(3):399-405.
- Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr.* 2010;157(5):715-719.e3.
- Van Kempen AA, van der Crabben SN, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP. Stimulation of gluconeogenesis by intravenous lipids in preterm infants: response depends on fatty acid profile. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(4):E723-E730.
- Sunehag AL. Parenteral glycerol enhances gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res.* 2003;53(4):635-641.
- Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD000503.
- Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2008;28(2):123-128.
- Jacobelli S, Bonsante F, Vintéjoux A, Gouyon JB. Standardized parenteral nutrition in preterm infants: early impact on fluid and electrolyte balance. *Neonatology.* 2010;98(1):84-90.
- Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics.* 2013;133(1):e120-e128.
- Neubauer V, Griesmaier E, Pehböck-Walser N, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U. Poor postnatal head growth in very preterm infants is associated with impaired neurodevelopment outcome. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2013;102(9):883-888.
- Moltu SJ, Strømmen K, Blakstad EW, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia: a randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2013;32(2):207-212.

5.2.1 Pacientes

Un total de 77 pacientes de 116 ingresados durante el periodo I y 65 de 134 en el periodo II no cumplían criterios de exclusión y disponían de la información clínica necesaria para ser incluidos en el estudio (Figura 2).

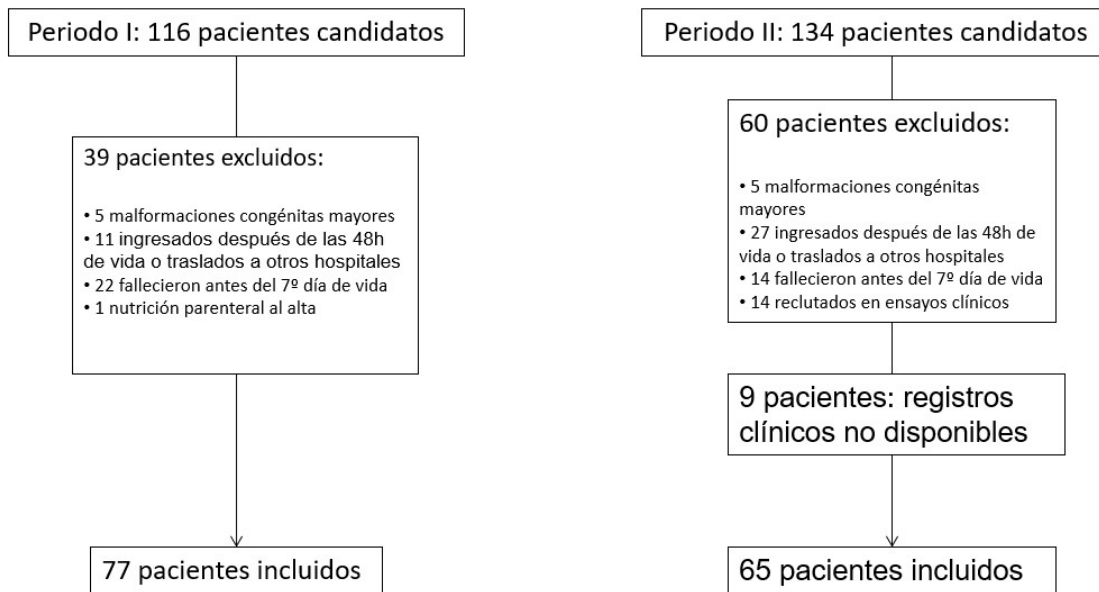


Figura 2 Diagrama de flujo de los pacientes candidatos y finalmente los incluidos en el estudio.

No se encontraron diferencias significativas en las características basales de los prematuros incluidos en los dos periodos de estudio en cuanto a EG, sexo, PN, gravedad inicial u otras características perinatales (Tabla 17).

Tabla 17 Características basales de los pacientes incluidos en los Periodos I y II.

	Periodo I (n=77)	Periodo II (n=65)	Valor de p
Sexo masculino	45 (58,4)	38 (58,5)	1,000
Edad gestacional (semanas)	28.5±2	28.8±2	0,481
Peso al nacimiento (g)	1081±245	1104±250	0,594
RCIU	13 (16,9)	9 (13,8)	0,650
Gestación múltiple	23 (29,9)	15 (23,1)	0,447
Cesárea	47 (61,8)	37(56,9)	0,607
Corticoides prenatales	59 (76,6)	46 (70,8)	0,449
Intubación al nacimiento	41 (53,9)	27 (41,5)	0,181
Puntuación CRIB	2,9±3	2,4±3	0,346

Los valores son números (%) o media± DS. Abreviaturas: RCIU: retraso de crecimiento intrauterino, CRIB: *Clinical risk index for babies*.

5.2.2 Aportes nutricionales

5.2.2.1 Nutrición parenteral

Únicamente 19 (24,7%) pacientes del periodo I iniciaron el soporte con NP durante las primeras 24h de vida, en contraposición a los 61 (93,8%) en el periodo II ($p < 0,001$). El aporte medio diario de nutrientes durante la primera semana en el periodo II fue mayor que en el periodo I de forma consistente (Tabla 18), sin diferencias en los días de duración de la NP ($11,1 \pm 8,4$ periodo I vs $11,1 \pm 8,5$ periodo II; $p = 0,988$) o días de vía central ($8,6 \pm 9,2$ periodo I vs $10,1 \pm 7,8$ periodo II, $p = 0,291$).

Tabla 18 Aporte medio diario de macronutrientes en la NP durante la primera semana en los dos periodos de estudio.

	Periodo I	Periodo II	Valor de p
Glucosa (g/kg/día)	7,6 ± 2,9	8,9 ± 2,2	0,004
Proteínas (g/kg/día)	1,6 ± 0,6	2,6 ± 0,5	< 0,0001
Lípidos (g/kg/día)	0,9 ± 0,4	2,1 ± 0,5	< 0,0001

Los valores son media±DS

El aporte energético total (parenteral más enteral) fue mayor durante los 7 primeros días de vida en el periodo II (Figura 3 y Tabla 19), pero ya no encontramos esta diferencia a los 14 días de vida. También se constató un ligero aumento del volumen total de fluidos que recibieron los pacientes en el periodo II, a expensas del aporte de nutrición enteral (Tabla 19). No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que estaban recibiendo NP los días 14 y 28 de vida (14,3% vs 13,8% a los 14 días, $p=0,940$ y 5,2% vs 1,5% a los 28 días, $p=0,375$).

Tabla 19 Aporte energético total durante los primeros 7 días de vida y a los 14 y 28 días de vida y aporte de fluidos en la primera semana.

	Periodo I	Periodo II	Valor de p
Energía primera semana (Kcal/kg/día)			
Día 1	29,98 ± 7,06	57,34 ± 10,47	< 0,0001
Día 2	34,04 ± 8,91	71,29 ± 10,70	< 0,0001
Día 3	45,65 ± 9,67	82,90 ± 12,74	< 0,0001
Día 4	58,77 ± 15,81	87,95 ± 17,77	< 0,0001
Día 5	71,21 ± 14,49	94,29 ± 13,54	< 0,0001
Día 6	82,69 ± 16,18	99,76 ± 14,40	< 0,0001
Día 7	91,38 ± 17,95	99,76 ± 19,37	0,018
Aporte energético acumulado 1ª semana (kcal/kg/día)			
	412, 03 ± 61,28	593,32 ± 60,45	< 0,001
Energía día 14 y 28 (kcal/kg/día)			
Día 14	114,36 ± 30,43	120,58 ± 28,95	0,236
Día 28	126, 08 ± 31,41	132,89 ± 26,58	0,200
Aporte de fluidos primera semana (ml/kg/día)			
NP	84,63 ± 18,69	80,12 ± 19, 36	0,161
Nutrición enteral	17,49 ± 17,37	26,82 ± 18,63	0,002
Total	102,13 ± 11,56	106,94 ± 16,14	0,04

Los valores son media± DS.

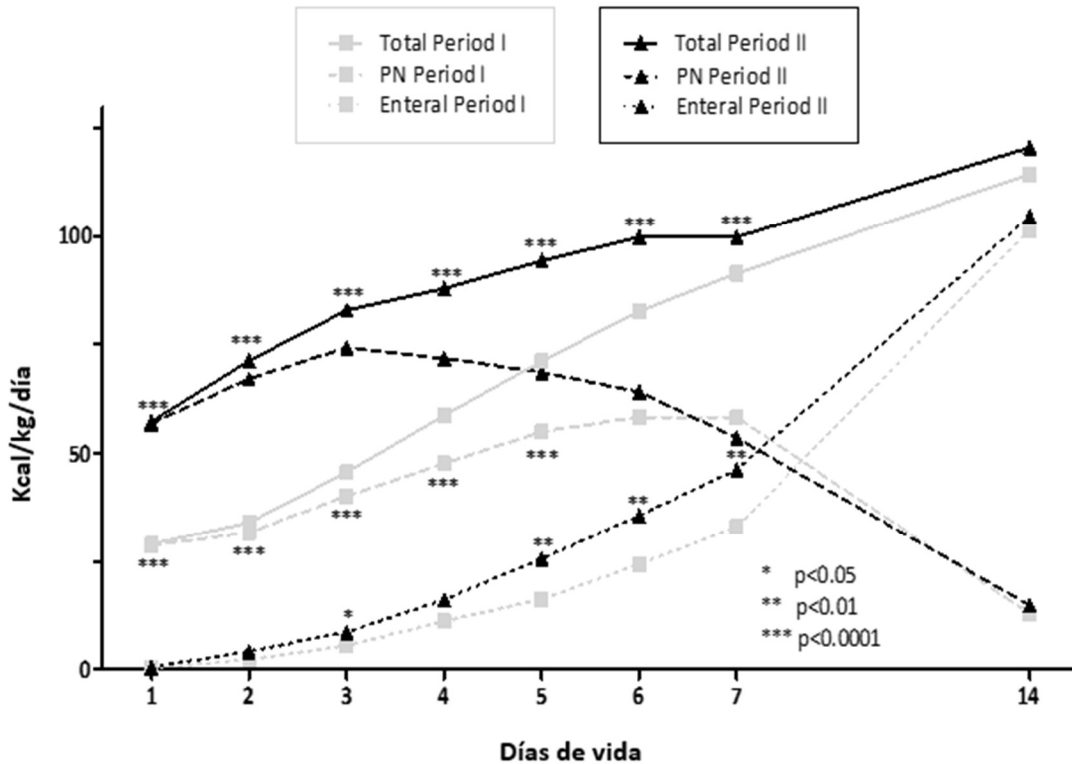


Figura 3 Aporte energético durante las primeras dos semanas de vida durante los dos periodos. Las líneas grises representan el periodo I y las negras el II. La línea de puntos representa el aporte enteral, la rallada en aporte parenteral y la continua el aporte total. Las comparaciones se realizaron para cada periodo de tiempo indicado entre cada vía de administración y la total.

5.2.2.2 Nutrición enteral

La nutrición enteral se inició de forma más precoz durante el periodo II ($2,5 \pm 0,8$ vs $2,1 \pm 1,0$, $p= 0,032$), aunque la diferencia es probablemente demasiado pequeña para ser clínicamente relevante. Los aportes de nutrición enteral tanto en volumen como en energía fueron mayores en el periodo II durante la primera semana, pero esa diferencia desaparece a partir de ese punto (Figura 2). Al mes de vida, los RNMP que seguían ingresados recibieron de media un aporte de enteral de 148 ± 35 ml/kg/día en el periodo I y de 155 ± 28 ml/kg/día en el periodo II ($p=0,181$) y energético de 126 ± 31 kcal/kg/día y 133 ± 26 kcal/kg/día respectivamente ($p= 0,200$).

5.2.3 Crecimiento durante el ingreso

No se encontró ninguna diferencia en los datos antropométricos al nacimiento de ambos grupos (peso, talla y PC), tanto en valores absolutos como ajustados por EG al convertirlos en z-score (Tabla 20). La pérdida inicial de peso fue menor (pérdida máxima de peso de $11.7\% \pm 5.3\%$ vs $9.0\% \pm 5.3\%$, $p= 0,003$) y ocurrió antes (día en el que se alcanza mínimo peso $5,2 \pm 2,5$ vs $3,7 \pm 1,8$ días) en el periodo II. En el periodo II también se recuperó el PN antes ($13,3 \pm 5,8$ vs $11,0 \pm 7,2$, $p= 0,041$).

En el periodo II, el peso fue mayor a los 14 días que en el periodo I, pero ya no encontramos diferencias ni a los 28 días ni a las 36 semanas de EPM (Tabla 20). Los pacientes en el periodo II se fueron de alta antes que los del periodo I ($66,1 \pm 26,3$ vs $53,4 \pm 25,8$ días de vida, $p= 0,005$), con una menor EPM ($37,9 \pm 2,8$ vs $36,4 \pm 3,6$ semanas, $p= 0,006$) y consecuentemente un menor peso al alta (2321 ± 373 vs 2068 ± 502 g, $p= 0,051$). Cuando se transforman los datos de peso en z-score, se evidencia un mayor z-score en los niños del periodo II a los 14 días de vida, sin otras diferencias en ningún punto analizado (Tabla 20).

Tabla 20 Evolución del peso durante el ingreso.

	Periodo I	Periodo II	Valor de p
Nacimiento	n= 77	n= 65	
Peso, g	1081 ± 245	1104 ± 250	0,594
Z-score de peso	-0,30 ± 0,9	-0,21 ± 0,9	0,570
Longitud, cm	36,83 ± 3,0	37,26 ± 3,0	0,399
Z-score de longitud	- 0,21 ± 0,9	- 0,08 ± 0,8	0,396
Perímetro cefálico, cm	25,77 ± 2,1	26,00 ± 2,1	0,524
Z-score de perímetro cefálico	- 0,25 ± 0,9	-0,13 ± 0,8	0,396
Día 14	n= 77	n= 59	
Peso, g	1102 ± 260	1202 ± 240	0,022
Z-score de peso	-1,24 ± 0,7	-1,04 ± 0,7	0,083
Día 28	n= 77	n= 56	
Peso, g	1369 ± 360	1473 ± 353	0,099
Z-score de peso	-1,43 ± 0,8	-1,30 ± 0,7	0,343
36 semanas EPM	n= 68	n= 47	
Peso	1918 ± 382	1915 ± 310	0,961
z-score de peso	-1,87 ± 0,9	-1,88 ± 0,7	0,980

Los valores son media± DS

5.2.4 Morbilidad durante el ingreso

La tabla 21 recoge las principales complicaciones clínicas durante el ingreso de los pacientes incluidos en ambos periodos del estudio. La necesidad de tratamiento con insulina para la hiperglucemia fue más prevalente en el periodo II. No se observan diferencias en los días de ventilación mecánica entre ambos periodos, aunque en el periodo I, la duración del soporte con CPAP fue mayor, así como el requerimiento de oxígeno suplementario. La incidencia de DBP, ECN, infecciones tardías, ROP y ROP grave fueron similares en los dos periodos;

aunque en el periodo II fueron más prevalentes el DAP y la HIV grave. Las tasas de mortalidad fueron globalmente iguales en ambos periodos del estudio (24/116 (20,7%) periodo I vs 24/134 (17,6%) en periodo II), aunque hubo un mayor número de fallecimientos de pacientes incluidos en el estudio en el periodo II) (tabla 5).

Tabla 21 Morbilidad durante el ingreso.

	Periodo I (n=77)	Periodo II (n=65)	Valor de p
Días VMC	3,7±6,8	5,1±7,3	0,269
CPAP	9,1±10,6	9,9±12,7	0,656
Oxígeno	16,6±26	12,8±19,7	0,339
Días de tratamiento antibiótico	13,1±9,8	9,8±10,2	0,060
Días de vía central	8,6±9,2	10,11±7,7	0,298
DAP	25 (32,4%)	35 (53,8%)	0,011
ECN	6 (7,8%)	7 (10,8%)	0,572
Infección tardía	19 (24,6%)	16 (24,6%)	1,000
DBP	18 (23,4%)	16 (28,1%)	1,000
ROP (Cualquier grado)	19 (24,6%)	21(36,2%)	0,120
ROP (Cirugía)	3 (3,9%)	2 (3,1%)	1,000
Tratamiento con insulina (primera semana de vida)	12 (15,6%)	20 (30,8%)	0,043
HIV (Grado III-IV)			
Cohorte global de ≤32 semanas	22 (19,0%)	1 (15,7%)	0,500
Pacientes incluidos en el estudio	0 (0,0%)	7 (10,8%)	0,004
Mortalidad (>7 días)			
Cohorte global de ≤32 semanas	24 (20,7%)	24 (17,9%)	0,631
Pacientes incluidos en el estudio	2 (2,6%)	10 (15,4%)	0,012

Los valores son números (%) o media ± desviación estándar. Abreviaturas: CPAP: presión positiva en la vía aérea, DAP: ductus arterioso persistente, DBP: displasia broncopulmonar, ECN: enterocolitis necrosante, HIV: hemorragia intraventricular, ROP: retinopatía de la prematuridad, VMC: ventilación mecánica convencional.

6. DISCUSIÓN

La caracterización de la trayectoria de crecimiento postnatal es un tema complejo que la neonatología de hoy en día no ha resuelto completamente, dado que falta una herramienta consensuada para su valoración en el ámbito clínico.

El fenómeno biológico del crecimiento postnatal de los RNMP es multifactorial, y en él convergen factores no modificables como la EG al nacimiento o determinantes genéticos, con factores modificables como las complicaciones clínicas o el soporte nutricional.

El soporte nutricional que recibe el RNMP se ha relacionado no sólo con el crecimiento postnatal, sino también con la modulación de la aparición de entidades características de la prematuridad como la DBP, NEC o ROP.

En esta tesis se ha llevado a cabo un análisis reflexivo de la aplicabilidad de cada uno de los diferentes métodos descritos para la valoración del crecimiento postnatal, se ha explorado el concepto de fallo de crecimiento postnatal y por último se ha evaluado el impacto en nuestro entorno de una de las principales estrategias empleadas para optimizar el crecimiento postnatal de los RNMP, la nutrición parenteral.

6.1 VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO POSTNATAL

6.1.1. Velocidad de crecimiento

La VC ha sido una de las principales herramientas utilizadas para la evaluación del crecimiento postnatal, replicando su uso para la valoración del crecimiento fetal. La revisión de Fenton del 2017(57) señala que, en la literatura publicada antes del 2005, era la forma más frecuente en la que se describía el crecimiento extrauterino de los RNMP.

Se han propuesto diferentes fórmulas para el cálculo de la VCP entre dos puntos temporales (61,62) y la variación porcentual en los resultados puede llegar a alcanzar hasta el 73% según se emplee una u otra (57,360). Esto se debe a que cada fórmula presenta variaciones matemáticas en función de los puntos de inicio y final considerados o de si se valoran diferencias de peso de forma neta o promedio. Por ejemplo, Senterre (361) analizó el crecimiento postnatal de una cohorte de prematuros de < 30 semanas de EG al nacimiento, en la cual el empleo del método de los dos puntos para el cálculo de la VCP resultaba en un aumento del 43% en relación a este valor calculado por el método exponencial ($15,9 \pm 2,3$ y $16,6 \pm 2,3$ g/kg/día por el método exponencial para RN <28 semanas de EG y para RN 28-30 semanas de EG respectivamente vs $22,3 \pm 4,4$ y $23,5 \pm 4,4$ g/kg/día por el método de los dos puntos para RN <28 semanas de EG y para RN 28-30 semanas de EG respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa). Fenton, en su reciente revisión de la precisión de los diferentes métodos empleados para el cálculo de la VCP (360), observó también gran variación en los resultados obtenidos en función del método utilizado, principalmente con el método de los dos puntos. En este trabajo, por ejemplo, la VCP entre el nacimiento y los 28 días fue de $10,2 \pm 3,4$ g/kg/día para el método exponencial y de $12,0 \pm 4,6$ g/kg/día en el método de los 2 puntos, con diferencia estadísticamente significativa.

Los dos factores que más influyen en esta variabilidad de los resultados son el PN y la duración del ingreso. Aquellos pacientes de menor PN y mayor duración del ingreso son los que se alejan más de la VCP considerada estándar, sobre todo cuando se emplea la fórmula de los dos puntos, que es la que más se viene utilizando en la práctica clínica diaria (61). Parece que el cálculo de la VCP mediante la fórmula exponencial es la que menor divergencia presenta respecto al cálculo de VCP estándar y la que menos se afecta por factores como el PN y la duración del ingreso (61,62). Esta fórmula es la recomendada para el cálculo de las VCP con fines de investigación (39); sin embargo, su aplicabilidad en la práctica clínica diaria puede ser más difícil por la mayor complejidad de los cálculos matemáticos. Algunos autores proponen como alternativa el empleo del método de la VCP por el método del promedio de los dos puntos, que presenta resultados más parecidos a los del método exponencial y no tan divergentes como el del método de los dos puntos (360,361). Finalmente hay que tener en cuenta que evaluar el crecimiento del RNMP mediante VC no tiene en cuenta ni la EG ni el género, datos de suma importancia para considerar el crecimiento extrauterino de los RNMP.

Dado que nuestro objetivo era explorar los métodos de valoración del crecimiento que se utilizan a diario en la práctica clínica, sólo calculamos la VCP mediante el método de dos puntos y no mediante el método exponencial. En nuestra cohorte, la VCP por el método de los dos puntos y calculada desde el nacimiento al alta era inversamente proporcional a la EG al nacimiento (Tabla 8), resultados que se podían interpretar como que los niños más inmaduros crecen mejor que los de mayor EG. Esto se debe al menor PN de estos niños, fenómeno que también ocurre en los afectos de RCIU, como han descrito otros autores (69,77). Por otro lado, al elegir el momento del alta como punto final para el cálculo de la VCP también encontramos que produce un efecto sumatorio en la sobreestimación de la VCP de los más inmaduros ya que son los que permanecen más días ingresados (61,362). Sin embargo, si elegimos un punto temporal homogéneo (por ejemplo, a los 28 días de vida) en lugar de el momento del alta (que en nuestra cohorte va desde los 17 a los 162 días), vemos que los pacientes de mayor EG presentan una VCP más elevada (Tabla 8), dato que se acerca más a lo esperable clínicamente.

Dado que casi todos los RNMP experimentan una pérdida fisiológica de peso los primeros días de vida (162,363), varios autores consideran que la valoración de la VC tanto con fines clínicos como de investigación de los RNMP ingresados se debería iniciar una vez superado este crecimiento inicial negativo (39). En la práctica clínica diaria, puede ser más laborioso determinar con exactitud el nadir de peso, por lo que algunos han propuesto emplear puntos temporales predeterminados asumiendo que ese nadir se ha alcanzado. Fenton, en su trabajo de aplicabilidad de los diferentes métodos de valoración de la VC, apenas encontró diferencias entre la VCP desde el nadir a los 28 días de vida o entre los 7 y 28 días de vida, por lo que por la sencillez de los cálculos propone calcular la VCP desde los 7 días de vida (360). Otros autores (55,56), han llegado a proponer la valoración de la VC una vez superados los 21 días de vida, ya que consideran que es el momento en el que la mayoría de RNMP han completado su adaptación postnatal e inician su trayectoria de crecimiento “fisiológica”. En nuestro caso, la VCP se empezó a calcular a partir del PN por tratarse de una práctica clínica más habitual e igualmente empleada por otros autores (269,364). Además, hemos observado que la pérdida inicial de peso representa un elemento que impacta en el crecimiento posterior, por lo que consideramos que no debe ser excluido de la valoración. Cormack (39), en su propuesta de estandarización de la forma de describir los estudios de nutrición y crecimiento en prematuros, también aboga por el empleo del PN como punto inicial, al tratarse de un

punto temporal único y reconocible a diferencia del día de peso mínimo, que implica peso diario de los pacientes y que si no se determina de forma correcta puede conducir a mayores errores.

Otra consideración final respecto al empleo de la VC para valoración del crecimiento postnatal es que con frecuencia se cita como objetivo un aumento de unos 15-20 g/kg/día con el fin de conseguir una trayectoria similar a la que hubiera seguido si la gestación hubiese continuado (89,309). Algunos autores han demostrado que este valor puede que no sea suficiente para sustentar un crecimiento postnatal similar al intrauterino (365–367). Además, siguiendo el crecimiento teórico de un RNMP mediante diferentes curvas de referencia, se ha visto que el valor de 15 g/kg/día aplica a un rango determinado de EPM, en torno a las 34 semanas, siendo mayor previamente y menor tras ese punto (362); es decir, no se puede asumir como objetivo una VC constante a lo largo de la evolución postnatal de un RNMP.

Así pues, el empleo de la VCP como herramienta en la monitorización del crecimiento postnatal de los RNMP está sujeto a varios errores que se deben tener en cuenta si se utiliza en la práctica clínica como marcador para llevar a cabo cambios en la estrategia nutricional o inferir posibles efectos a largo plazo.

6.1.2. Valoración en un único punto de corte temporal

Una de las formas más empleadas de valorar el crecimiento de un RNMP es asignar un percentil o un z-score en un determinado punto temporal. La mayoría de las publicaciones hablan de EUGR cuando bien al alta o a las 36 semanas de EPM el peso se encuentra por debajo del P10 o en un z-score de -1,28 o menor y es así como lo hemos definido para nuestro trabajo, aunque otros autores hablan de EUGR si el percentil es inferior al 3 o hay un z-score inferior a -2 (57,70).

Al emplear un único punto para la determinación de la adecuación de la trayectoria de crecimiento postnatal, estamos obviando la importancia que tiene el estatus inicial del PN y vamos a encontrar resultados que pueden llevarnos a conclusiones erróneas. Un RNMP con un PN inferior al P10 con mucha probabilidad presentará un peso al alta o a las 36 semanas de EPM inferior al P10, y sin embargo ha seguido una curva de crecimiento postnatal sin

restricción a pesar de asignarse como RCEU. En nuestra población, únicamente 1 de los 27 RNMP con antecedente de RCIU no presentó un z-score inferior a -1,28 a las 36 semanas de EPM, es decir, que la prevalencia de RCEU en este subgrupo alcanzaba casi el 100%. Por otro lado, los RNMP con peso elevado, pueden presentar un percentil al alta o a las 36 semanas superior al P10 y sin embargo haber presentado un crecimiento restringido durante el ingreso (36,353).

En nuestro trabajo, la prevalencia de RCEU definido como z-score de peso a las 36 semanas de EPM inferior a -1,28 afectaba al 66,0% de la muestra, y a un 56,5% si se valoraba al alta. La prevalencia que hallamos estaba bastante en sintonía con la que se describía en otras publicaciones tanto nacionales (79) como internacionales (77). Las diferentes series publicadas, rara vez informan por separado la prevalencia de RCEU entre pacientes con y sin RCIU. Por ejemplo, en la cohorte de la Vermont Oxford Network publicada por Horbar (77), en el año 2013, la prevalencia de RCEU al alta era del 38,8% en aquellos RN sin RCIU y del 96,4% en los niños con RCIU.

6.1.3 Valoración como cambio entre dos puntos temporales

Por último, en esta tesis se analizó otra forma de valorar la trayectoria de crecimiento postnatal basada en calcular la diferencia de z-score entre dos puntos determinados de tiempo. Si esta diferencia es positiva, es decir, si aumenta el z-score, se considera una trayectoria de crecimiento favorable; mientras que si la diferencia es negativa (o caída de z-score) se considera lo contrario.

El empleo de z-score en lugar de percentiles para valorar el crecimiento viene avalado por la OMS (6). El z-score nos permite situar a un determinado paciente en relación con una población de referencia y ajustarlo por sexo y tiempo de vida. Además, al ser una variable continua nos permite comparaciones y cálculos con mayor facilidad.

Así pues, para nuestro trabajo se definió como FCP aquella situación en la que la caída de z-score entre el nacimiento y las 36 semanas de EPM era mayor que 1,34. Se eligió la cifra de

1,34 por ser el doble de la sugerida para la definición de crecimiento recuperador (368). La selección del punto de corte para diagnosticar FCP puede debatirse. Otros autores han utilizado puntos de corte diversos, como caída superior a 1,28 (probablemente porque este valor de z-score representa el percentil 10, aunque en este contexto no tendría este significado ya que una caída de z-score no representa un percentil) (85,369). Rochow (55) definió en una cohorte de RN “sanos” o con evolución sin complicaciones mayores y con EG al nacimiento menor de 34 semanas que la pérdida fisiológica de peso provocaba una caída o diferencia en negativo de z-score alrededor de 1, y que toda bajada que superara este nivel se debía considerar como un FCP. El 80-90% de nuestros pacientes se diagnosticarían de FCP si utilizáramos una diferencia de más de 1 para definirlo, teniendo en cuenta además que nuestra población son niños con un EG máxima de 32 y los de Rochow de 34 (Tabla 15). El subgrupo de pacientes considerados “sanos” en nuestra cohorte experimentó una caída media de z-score a las 36 semanas situada en -1.37 (Tabla 18), que sería bastante similar al punto de corte que utilizamos en nuestro análisis.

Nuestra prevalencia de FCP a las 36 semanas de EPM era superior en los grupos de menor EG al nacimiento (Tabla 8) reflejando la mayor vulnerabilidad y riesgo de crecimiento postnatal restringido en los pacientes más inmaduros, como se ha descrito (70). Sin embargo, no sucede lo mismo en los pacientes con RCIU, a diferencia de lo que ocurría utilizando la definición de RCEU. En los niños con RCIU, la prevalencia de FCP a las 36 semanas de EPM era del 40,8%, mientras que en los niños sin RCIU era del 70,5%. Este fenómeno ha sido descrito por otros autores como Figueras o Peila (370,371), en cuyas cohortes, los pacientes con antecedente de RCIU o PEG presentaban un FCP menor que aquellos con peso adecuado para la EG.

6.2 CURVAS DE REFERENCIA PARA LA VALORACION DEL CRECIMIENTO POSTNATAL

Cuando se valora el crecimiento postnatal en forma de caída de z-score, es de suma importancia hacer referencia a la curva que se emplea para los correspondientes cálculos. En nuestros trabajos, se emplearon las curvas locales de peso al nacimiento (8) ya que eran las curvas que en ese momento se utilizaban en la unidad y que, en el primer artículo, nuestro

objetivo era reflejar desde un punto de vista práctico y no teórico la monitorización del crecimiento de los RNMP en una unidad neonatal. No obstante, como se observa en la Tabla 14, las caídas de z-score en los diferentes puntos temporales calculados mediante las curvas locales (8) o las de Fenton 2013 (359) mostraban una buena concordancia.

El empleo de las curvas de referencia transversales versus las curvas estándar de crecimiento postnatal para valorar el crecimiento de forma longitudinal durante el ingreso de los RNMP es un tema de debate. Si el objetivo del crecimiento postnatal del RNMP es seguir la trayectoria que hubiera seguido intraútero (37), tiene sentido la utilización de curvas transversales de categorización al nacimiento. El empleo de estas curvas tiene algunas limitaciones que se han de tener en cuenta a la hora de emplearlas tanto en la clasificación de la somatometría al nacimiento como en la valoración del crecimiento longitudinal (36). Por ejemplo, en comparación de curvas de crecimiento fetal basadas en medidas ecográficas de fetos, las curvas elaboradas con pesos de RN prematuros siempre van a favorecer los pesos más bajos, debido a que la causa de prematuridad puede conllevar una alteración en el crecimiento fetal (2,41). Además, no contemplan el enlentecimiento inicial secundario a la pérdida fisiológica de peso y presentan un aplanamiento a partir de la semana 36 de EPM aproximadamente, que presenta el feto, pero no el prematuro en su evolución fuera del útero (353).

Por otro lado, las curvas estandarizadas de crecimiento longitudinal postnatal como las de Intergrowth- 21st (50), están basadas en mediciones reales de la evolución del peso de recién nacidos que nacen de forma prematura y la justificación de su utilización es que no podemos comparar el crecimiento de un prematuro con el de un feto ya que se produce en condiciones muy diferentes y que, además, las estrategias nutricionales que fuerzan a un prematuro a crecer al ritmo intrauterino puede tener efectos perjudiciales a largo plazo en términos de salud metabólica (52). Una de las principales críticas que han recibido estas curvas es que únicamente recogen de forma estandarizada pacientes de entre 33 y 37 semanas y que para edades inferiores (24-32 semanas) sólo cuentan con una subpoblación de referencia, no seleccionada bajo los mismos estrictos criterios para constituir una población estandarizada (54).

En los últimos años se han publicado varios trabajos comparando la aplicabilidad de unas u otras curvas, pero con objetivos y metodología diferente, lo que hace difícil de momento establecer comparaciones que permitan seleccionar una sobre otra. Tuzun (372), comparó la tasa de RCEU (peso <P10 al alta) en una población de menores de 32 semanas, encontrando

que utilizando las curvas longitudinales de ITG-21st la prevalencia era menor que utilizando las curvas de Fenton 2013 (40,2 versus 31,5%, $p < 0,001$). Ceratto (373) estudió el impacto de emplear las curvas de Fenton 2013 o las longitudinales de ITG-21st en una población de prematuros con EG media de $33 \pm 2,2$ días y rango 30-36. Valoró el crecimiento postnatal como caída de percentiles desde el nacimiento hasta la edad de término y fue menor utilizando las curvas de ITG-21st versus Fenton 2013 (10.25 ± 23.99 percentiles vs 19.34 ± 23.20 ; $p < 0.0001$). Por último, Cordova (374) comparó la prevalencia de FCP (definido como una caída $> 0,8$ z-scores entre el nacimiento y el alta) mediante la utilización de curvas transversales (Fenton y Olsen) versus las longitudinales de ITG; así como el impacto de esta clasificación en el neurodesarrollo en una cohorte de prematuros de menor de 33 semanas al nacimiento. En su caso, encontró que empleando las curvas postnatales de ITG-21st, la prevalencia de FCP a la edad de término era mayor. Además, demostró que la capacidad predictiva de efectos adversos en el neurodesarrollo a los 18 meses y a los 7 años era mayor si se asignaba la condición de FCP mediante las curvas transversales.

Así pues, la evidencia es inconcluyente en cuanto al empleo de unas u otras curvas y se necesitan trabajos más homogéneos en su diseño y en sus objetivos, que deberían incluir el análisis del impacto a largo plazo en el desarrollo tanto neurológico como metabólico de cara a poder realizar recomendaciones más firmes.

6.3 CONCEPTO DE FRACASO DE CRECIMIENTO POSTNATAL. PROPUESTA DE DEFINICIÓN

A pesar de todo lo expuesto con anterioridad en nuestro análisis y la falta de homogeneidad en la forma de describir y evaluar el crecimiento postnatal, los términos EUGR y FCP se continúan utilizando tanto en la práctica clínica como con fines de investigación.

Curiosamente, ninguna sociedad científica ha elaborado una definición clara del fenómeno del fracaso del crecimiento extrauterino de los prematuros (70,353). Únicamente la Academia Americana de Nutrición y Dietética (47) publicó en 2018 unas recomendaciones acerca de los indicadores que podrían utilizarse como marcadores de desnutrición en el prematuro durante los primeros 28 días de vida. Sin embargo, no preconiza el empleo de uno sobre otro, sino que

proporciona unos rangos para cada uno de los valores que se pueden emplear para detectar pacientes de riesgo y guiar las estrategias nutricionales.

La tabla 22 recoge esta información:

Tabla 22 Indicadores primarios de desnutrición neonatal (adaptada de Goldberg (47))

Indicador	Malnutrición leve	Malnutrición moderada	Malnutrición grave
<i>Indicadores Primarios (se requiere 1 para el diagnóstico)</i>			
Caída de z-score de peso	0,8-1,2	1,2-2	> 2
Velocidad de crecimiento (peso)	< 75% de la VC esperable*	< 50% de la VC esperable*	< 25% de la VC esperable*
Aportes nutricionales	≥3-5 días consecutivos con un aporte de proteínas y energía ≤ 75% de las necesidades estimadas	≥5-7 días consecutivos con un aporte de proteínas y energía ≤ 75% de las necesidades estimadas	> 7 días consecutivos con un aporte de proteínas y energía ≤ 75% de las necesidades estimadas
<i>Indicadores Secundarios (se requieren 2 o más para el diagnóstico)</i>			
Días en recuperar peso al nacimiento	15-18	19-21	>21
Velocidad de crecimiento (talla)	< 75% de la VC esperable*	< 50% de la VC esperable*	< 25% de la VC esperable*
Caída de z-score de talla	0,8-1,2	1,2-2	> 2

* en este trabajo se recomienda la utilización de una herramienta on-line (www.peditools.org), que calcula para un paciente determinado la VC esperada para mantener un crecimiento similar al intrauterino, que sería la VC esperada. Abreviaturas: VC velocidad de crecimiento

En un reciente artículo, Fenton (353) y sus colaboradores reflexionan acerca de la adecuación del término basado en la definición más frecuente, que es la de peso menor al percentil 10 a las 36 semanas de EPM o cercano al alta. Presentan argumentos que rebaten el empleo de esta definición como que no es predictivo de efectos adversos en el neurodesarrollo, que sólo tiene en cuenta el peso y no otros datos como la talla y la composición corporal o que no contempla procesos como la pérdida fisiológica inicial de peso.

Empleando la caída de z-score entre dos puntos, que se ha denominado FCP en nuestro trabajo, algunos autores sí que han podido demostrar una mejor clasificación del riesgo en el neurodesarrollo de los RNMP. Shan (326), clasificó el crecimiento a las 36 semanas de EPM de un grupo de RNMP (≤ 28 semanas) en función de 4 definiciones ($<P10$, $<P3$, caída de z-score >1 , caída de z-score >2). La definición que resultó más predictiva de peor resultado en la parte psicomotora del Bayley a los dos años fue la de caída de z-score de >2 ; con una sensibilidad del 46%, especificidad del 77% y una razón de probabilidad de 2. Zozaya (86) demostró que presentar un z-score inferior a 1,5 a las 36 semanas de EPM no era predictivo de peor resultado en el Bayley II a los dos años, mientras que una mayor caída del z-score desde el nacimiento a las 36 semanas de EPM sí que se asociaba con peor puntuación cognitiva en el Bayley II (concretamente, 5,6 puntos menos por cada unidad de z-score perdida).

Por otro lado, Peila (371) ha mostrado recientemente en una cohorte de casi 1000 RN de menos de 30 semanas en Italia que la definición de FCP como caída de z-score >1 del nacimiento al alta versus la definición de EUGR como peso al alta $<P10$, tiene un valor predictivo sobre crecimiento a los 24 -30 meses de vida (los niños con FCP presentaban un peor crecimiento en el seguimiento que aquellos sin FCP).

Aunque como hemos mencionado, sigue sin existir una definición consensuada y operativa del FCP, parece existir cierto consenso en que la caída de z-score reflejaría mejor el fenómeno del fracaso de crecimiento postnatal dado que en su cálculo no influye tanto el crecimiento intrauterino y que parece tener mayor capacidad predictiva en cuanto a los desenlaces posteriores (36,47,353).

Así pues, tras el análisis de cómo los diferentes métodos reflejaban el crecimiento de nuestra cohorte, concluimos que, para nosotros, la valoración de la trayectoria como caída o diferencia de z-score sería el método de elección. La definición del punto de corte con el que clasificar el FCP quedaría abierta a debate y el seguimiento del neurodesarrollo y de la salud metabólica de esta y otras cohortes a largo plazo nos proporcionará más información para poder ajustar ese nivel.

6.4 FACTORES RELACIONADOS CON EL FALLO DE CRECIMIENTO POSTNATAL

Aún a falta de una definición de consenso del fenómeno del crecimiento postnatal, parece existir cierta unanimidad en la literatura de que, si este es inapropiado, se relaciona con efectos desfavorables durante el ingreso y en la evolución posterior. Así pues, la posibilidad de reconocer de forma precoz aquellos niños con mayor riesgo de presentar una trayectoria de crecimiento desfavorable podría permitir una actuación más dirigida en este grupo de pacientes con el fin de evitar el FCP.

La segunda parte del primer artículo de esta tesis se basó en describir los rasgos diferenciales de los RNMP que presentaron FCP en relación con los que no y encontrar en nuestra cohorte factores predictivos del FCP a las 36 semanas que se pudieran detectar de forma más temprana.

La Tabla 9 resume las diferencias en las características prenatales y del ingreso de los pacientes en función de si presentaron o no FCP y la Tabla 10 las principales complicaciones clínicas durante el ingreso.

Entre los RNMP que presentaron FCP destaca una menor EG al nacimiento, un z-score de PN mayor y una menor tasa de RCIU. Los niños de menor EG al nacimiento son los que más riesgo tienen de presentar un crecimiento restringido en la evolución extrauterina. En nuestra cohorte (ver Tabla 8), los pacientes de menor EG (23^0 - 24^6) presentaron los peores resultados en cuanto al crecimiento postnatal, con un 92,3% de FCP y un z-score medio de peso de $-2,05 \pm 0,73$ a las 36 semanas de EPM. Encontramos una tendencia lineal estadísticamente significativa de una menor prevalencia de FCP a las 36 semanas de EPM con la EG creciente en nuestros pacientes (ver Tabla 8). Estos hallazgos son comunes a muchos grupos que reportan la prevalencia de FCP (49,79,83). Este mayor riesgo de FCP en los niños más inmaduros se ha atribuido generalmente a que son niños que presentan más complicaciones clínicas (263,264) y a que pueden presentar una nutrición más deficiente bien por dificultad en administrar los nutrientes en las cantidades recomendadas o bien por su inmadurez a la hora de asimilarlos (69,375).

La menor prevalencia de FCP en los niños que nacen con un menor PN es un fenómeno descrito ya por varios autores (370,371,376) y refleja el peso específico de la trayectoria de crecimiento intrauterino en la trayectoria postnatal. Los niños con RCIU nacen tras un periodo de adaptación metabólica secundaria a diferentes causas que resulta en un crecimiento intrauterino alterado y experimentan patrones de crecimiento extrauterino diferentes a aquellos niños que no presentan RCIU, como por ejemplo una menor pérdida fisiológica de peso inicial (377). Figueras y sus colaboradores incluso proponen el término “true-EUGR” o “verdadero-RCEU” para designar a aquellos prematuros que presentan RCEU sin el antecedente prenatal de RCIU (en este caso RCEU definido como un peso inferior a P10 y no como cambio de z-score) (370). Otros autores, como Shlomain (83), también detectaron que un z-score de PN mayor se asociaba a un mayor riesgo de FCP (por cada aumento de una unidad de z-score, un OR de 3,17 de presentar FCP grave (caída de z-score >2) y un OR de 1,60 de FCP leve (caída de z-score entre 1-2)). Rover (78), también reflejó en su estudio que tener un peso adecuado para la EG se asociaba con un mayor riesgo de presentar un z-score de peso al alta <2. Ambas variables (tasa de RCIU y z-score de peso al nacimiento) están representando fenómenos biológicos con alto grado de solapamiento.

En cuanto a la evolución durante el ingreso, los niños con FCP en nuestro grupo presentaron una duración del ingreso más larga (66 ± 32 vs 55 ± 28 días) y mayor prevalencia de algunas complicaciones como DAP, HIV (aunque no HIV grave), DBP, infección tardía; así como más días con soporte respiratorio (más días de oxigenoterapia, ventilación mecánica y ventilación no invasiva) y más días de antibióticos y de tratamiento diurético (Tabla 10). La mayor prevalencia de comorbilidades en aquellos niños que no crecen de forma adecuada durante el ingreso es frecuente en los diferentes estudios que describen este fenómeno (68,85,378,379). Al interpretar este dato hay que tener en cuenta por una parte que los niños que crecen peor suelen ser niños más inmaduros, que generalmente, presentan *per se* una mayor incidencia de complicaciones y por otra parte, que delante de las complicaciones clínicas es difícil discernir si el aporte nutricional insuficiente o la falta de crecimiento es la que favorece la aparición de la enfermedad, o por el contrario, la enfermedad condiciona una prescripción y utilización subóptima de los nutrientes, lo que dificulta el correcto crecimiento.

La adecuada caracterización del fenómeno del crecimiento postnatal inmediato, la homogeneidad a la hora de describirlo y el impacto que esto tiene en el desarrollo global

posterior de los RNMP son temas todavía no cerrados en la Neonatología (353). Sin embargo, parece existir cierto consenso en que un crecimiento inicial insuficiente o inadecuado se relaciona con peores resultados en el desarrollo de estos niños, por lo que la identificación de factores predictivos del fracaso de crecimiento postnatal nos permitiría seleccionar grupos de pacientes de mayor riesgo en los que una actuación más individualizada podría mitigar esta alteración.

Con esta premisa, en nuestro primer trabajo se buscaron factores predictivos del FCP (definido como caída de z-score $>1,34$ entre el nacimiento y las 36 semanas de EPM) en nuestra cohorte.

En el análisis univariante, y como se ha comentado con anterioridad, una EG menor era el principal riesgo de FCP. En el análisis multivariante, los 4 factores que resultaron predictivos del FCP a las 36 semanas de EPM fueron la menor EG, la pérdida inicial de peso, la necesidad de oxigenoterapia durante el ingreso y la cantidad de lípidos endovenosos durante la primera semana de vida (Tabla 13). Se encontró una buena precisión del modelo predictivo con un área bajo la curva de 0,82 (CI 95% 0,76-0,88); $p < 0,001$.

La pérdida de peso inicial es una pieza clave en la adaptación a la trayectoria postnatal de crecimiento de los RNMP (161). Se ha descrito que puede llegar a alcanzar hasta el 15% o más (164), y que generalmente, a menor EG, más acusada es esta pérdida (162,164). En nuestra cohorte, los RNMP con FCP perdieron un mayor porcentaje de peso en la fase inicial ($9,4 \pm 5,0\%$ vs $6,3 \pm 4,0\%$, $p < 0,001$) y necesitaron más días para recuperar su PN ($11,3 \pm 5,0$ vs $8,8 \pm 5,0$ días; $p < 0,001$).

Uno de los principales factores que clásicamente se han relacionado con la pérdida de peso inicial es la pérdida de volumen extracelular (161,363). Esta primera fase puede tener características diferentes en función de si existe el antecedente o no de RCIU. Como se ha mencionado con anterioridad, los RN con antecedente de RCIU experimentan una menor pérdida de peso inicial que los que nacen con peso adecuado. Estudios clásicos realizados con técnicas de dilución demuestran que en los niños con RCIU o PEG, la pérdida de volumen extracelular apenas contribuye a esta pérdida de peso inicial, siendo más bien secundaria a procesos catabólicos (380). Heimler (381), en una cohorte de RNMP con peso adecuado para la EG estableció dos grupos de estudio, uno con pérdida inicial $>10\%$ y otro $< 5\%$. Valorando

por técnicas de dilución los diferentes compartimentos corporales a los 7 días de vida, observó que entre ambos grupos apenas había diferencias en cuanto al componente de líquido extracelular, radicando más la diferencia en el porcentaje de líquido intracelular y del componente “sólido”. El grupo de menor pérdida de peso era de mayor EG y de mayor PN, y recibió mayor aporte energético (381); es decir que en la pérdida de peso inicial además de la pérdida de volumen extracelular también contribuye el aporte nutricional, conclusión a la que también llegan otros autores (382).

Del mismo modo, en nuestro segundo trabajo, en el periodo de mayor aporte nutricional la pérdida inicial de peso era menos acusada que en el periodo previo ($9,0 \pm 5,3$ % vs $11,7 \pm 5,3$ %, $p= 0,003$); aunque en nuestro caso no parecía tener impacto en el crecimiento posterior. Otros trabajos similares han demostrado una menor pérdida de peso inicial con una política nutricional optimizada, esta vez relacionado con un mejor crecimiento a las 36 semanas de EPM (383).

Otros trabajos que comparan las características de los grupos que presentan peor trayectoria de crecimiento postnatal refieren un mayor porcentaje de pérdida inicial de peso, aunque estos trabajos definen el fallo de medro como $P < 10$ al alta (72).

Varios autores consideran que este periodo inicial de pérdida fisiológica de peso debería excluirse a la hora de valorar la trayectoria de crecimiento postnatal, y por tanto la magnitud del FCP (39). Rochow postula que la trayectoria “ideal” de crecimiento postnatal se establece una vez superada esta pérdida inicial y que, a partir de ese momento, los RNMP crecen de una forma paralela a la curva intrauterina correspondiente (55). Señalan que si esta pérdida supera una caída de 0,8 z-scores de peso respecto al nacimiento se puede considerar que la trayectoria de crecimiento es insuficiente o restringida. Este corte de 0,8 en el estudio de Rochow se establece porque era la caída media de un grupo de prematuros (25^0 - 34^6) que se consideraba “sano” o libre de complicaciones mayores perinatales y neonatales, y se alcanzaba de media a los 7 días de vida. En esta misma cohorte, a pesar de tratarse de un grupo considerado sano, se describió también que la caída de z-score era mayor en los diferentes puntos temporales explorados en aquellos pacientes de menor EG al nacimiento, lo cual atribuían a una pérdida fisiológica de peso más acusada en los más inmaduros, como ocurre en nuestra población.

Así pues, una política de optimización del soporte nutricional precoz con un ajuste del aporte de fluidos que minimizara la pérdida ponderal inicial podría ser una de las claves en la reducción del FCP. Desde el punto de vista clínico, incorporar de forma más explícita la valoración del porcentaje de pérdida de peso inicial o caída de z-score a la semana de vida podría ayudar a la identificación de los pacientes de mayor riesgo de trayectorias de crecimiento desfavorables con el fin de ajustar los cuidados y el soporte nutricional.

La necesidad de oxígeno (O₂) suplementario durante el ingreso fue otros de los factores predictivos de FCP, confiriendo además un elevado riesgo en el análisis multivariante (OR = 5,00 (IC 95% 2,10-11,90); p < 0,001).

De forma descriptiva, y como hemos mencionado previamente, aquellos estudios que describen el comportamiento clínico de los pacientes con FCP refieren una mayor prevalencia de complicaciones respiratorias (días ventilación, síndrome de distrés respiratorio neonatal, DBP y requerimientos de O₂); aunque no especifican que la necesidad de O₂ o de soporte ventilatorio fuera predictivo de FCP (68,85,378,379).

La oxigenación tisular es un factor relacionado con el correcto crecimiento de los tejidos (95). En los pacientes con DPB, se ha descrito un crecimiento más lento en aquellos que se destetan del O₂ antes del alta (384) y una tendencia a un mejor crecimiento en aquellos que reciben O₂ domiciliario (385,386).

Desde otra perspectiva, múltiples estudios han explorado la relación de la exposición del O₂ con el crecimiento (387–389). Principalmente son análisis secundarios de estudios diseñados para ver el impacto sobre la tasa de ROP de diferentes rangos de saturación de O₂. Navarrete (389), basándose en la cohorte del estudio SUPPORT (390), no encontró diferencias en la tasa de EUGR (peso <P10 a las 36 semanas EPM) entre los pacientes asignados a mayor o menor rango objetivo de saturación, y por lo tanto expuestos a diferentes concentraciones de oxígeno. Tampoco se encontraron diferencias de crecimiento ni a las 38 semanas de EPM ni a los 12 meses de vida en el estudio BOOST (388), en el que los sujetos a estudio eran RNMP dependientes de O₂ a las 32 semanas EPM a los que se les asignaba a dos rangos de objetivo de saturación de O₂. Un estudio retrospectivo publicado en 2001 comparaba la evolución clínica de los RNMP en dos centros en los que se aplicaban diferentes rangos para el objetivo

de saturación de O₂, concluyendo que los pacientes del centro con rangos inferiores de saturación presentaban una menor tasa de FCP, medido como cambio de z-score entre el alta y el nacimiento (387). Estos mismos autores justificaban sus resultados por el hecho de que mantener saturaciones de O₂ más elevadas conllevaba una mayor necesidad de soporte ventilatorio y que esto podría comprometer el crecimiento a pesar de una correcta oxigenación. Finalmente, tanto una revisión Cochrane (391) como un metaanálisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados acerca de este tema (392) concluyeron que no había diferencias entre los dos grupos de alta y baja saturación de O₂ en el peso a las 36 semanas de EPM, alta o a los 18-24 meses de edad corregida.

Así pues, se evidencian mensajes en diferentes sentidos en cuanto a la relación del O₂ con el crecimiento. En nuestro caso, la necesidad de O₂ podría reflejar la mayor gravedad de un subgrupo de pacientes que se beneficiarían de una estrategia nutricional más optimizada con el fin de disminuir la prevalencia de FCP. En el análisis multivariante, tanto la necesidad de O₂ como la administración de surfactante se relacionaron con una mayor prevalencia de FCP. Se observa también que la morbilidad respiratoria expresada en días de ventilación mecánica (invasiva o no) y de DBP también es mayor en el grupo de pacientes con FCP. El empleo de estrategias como la administración mínimamente invasiva de surfactante, que se ha conocido por sus acrónimos en inglés (*MIST minimally invasive surfactant therapy* o *LISA less invasive surfactant administration*) se ha relacionado con una disminución en la necesidad de ventilación mecánica y de la DBP (393,394). Los diferentes estudios publicados al respecto no analizan el impacto de estas técnicas en el crecimiento de los prematuros. Durante nuestro periodo de estudio, estas técnicas no eran de uso habitual en nuestra unidad, así que a la luz de nuestros resultados y con la evidencia de la mejoría que ejercen sobre morbilidad respiratoria del RNMP su empleo podría redundar en un efecto protector sobre le FCP.

6.5 SOPORTE NUTRICIONAL: INFLUENCIA EN LA TRAYECTORIA DE CRECIMIENTO POSTNATAL DEL RNMP Y DE LOS RESULTADOS CLINICOS DURANTE EL INGRESO

6.5.1 Impacto de la nutrición en el crecimiento postnatal

Como ya se ha resaltado, la nutrición que reciben los RNMP contribuye de forma importante al crecimiento postnatal de este grupo de pacientes. En las dos publicaciones que componen esta tesis, esta relación se ha explorado de diferentes formas.

En el primer artículo, se analizó la influencia de la nutrición recibida sobre la caída de z-score a los 14 y a los 28 días, describiendo las diferencias en el aporte nutricional entre aquellos niños que se diagnosticaron de FCP y los que no y se objetivó que uno de los factores predictivos de FCP a las 36 semanas de EPM es la cantidad de lípidos recibidos por la NP durante la primera semana

En el segundo trabajo se estudió el impacto que tuvo la implantación de un protocolo de NP optimizado en el crecimiento postnatal de los RNMP en comparación con una cohorte histórica que recibió un menor aporte de nutrientes en la NP.

En líneas generales, un soporte nutricional optimizado se ha relacionado con un mejor crecimiento durante el ingreso o con una menor tasa de fallo de crecimiento postnatal, aunque los diferentes artículos no definen ni el crecimiento postnatal ni el fracaso de crecimiento de forma homogénea y esto no permite extraer relaciones causales más sólidas (74,75,80,267,269,323,365). Otros autores, sin embargo, no han encontrado diferencias empleando pautas nutricionales más agresivas (73,271).

El empleo de protocolos de NP denominados “agresivos” mejora de forma significativa el aporte de macronutrientes y energía durante los primeros días de vida, como se refleja en los resultados de nuestro segundo artículo (Figura 3). En nuestra población, esto se traduce en un incremento del peso a los 14 días y una menor pérdida de peso inicial, aunque esta tendencia de mejora del crecimiento desaparece una vez pasadas las dos primeras semanas. En la población del primer artículo, cuando se analiza la influencia de la nutrición sobre la caída de

z a los 14 y a los 28 días de vida, tanto los lípidos recibidos vía NP como la relación proteína/100 kcal sí que tienen un impacto positivo en ambos puntos temporales (Tabla 12). A pesar de ello, si analizamos la nutrición recibida por los pacientes que se catalogaron de FCP a las 36 semanas de EPM y los que no, no encontramos diferencias en los aportes nutricionales recibidos en los diferentes puntos temporales analizados (Tabla 11).

Podemos encontrar algunas explicaciones a estos resultados aparentemente contradictorios. Muchos de los trabajos que relacionan el mejor crecimiento durante el ingreso con un esquema nutricional optimizado también incluyen la nutrición enteral. En el estudio aleatorizado de Moltu (269), en su grupo intervención, además de un mayor aporte de macronutrientes en la NP se empleó una fortificación de aminoácidos, ácido docosahexaenoico y vitamina A aparte de la estándar en la LM. Dinerstein (267), en otro estudio aleatorizado suplementó la LM con fórmula de prematuro en el grupo intervención. En el clásico estudio de Wilson(74), no había una suplementación diferente de la nutrición enteral en ambos grupos de estudio, pero en el grupo de nutrición agresiva o grupo intervención, la nutrición enteral se iniciaba antes y había menos indicaciones protocolizadas de pararla por motivos clínicos, lo cual resultaba en un aporte de nutrición enteral mayor en este grupo. En nuestro segundo trabajo, no hay ninguna diferencia en el protocolo de nutrición enteral entre los dos periodos. En la cohorte del primer artículo, donde se aplicó el mismo protocolo nutricional a todos los pacientes, no hay diferencias en los nutrientes recibidos durante las dos primeras semanas (periodo en el cual el aporte de nutrientes era predominantemente por vía parenteral dada la duración media de NP de 14 días (Tabla 10)). Del mismo modo, tampoco encontramos diferencias en este grupo de los aportes nutricionales a los 28 días, momento que refleja más la contribución de la vía enteral (Tabla 11). Varios trabajos describen como el empleo de protocolos estrictos de nutrición enteral (inicio precoz, avance, tipo de alimentación, fortificación, definición de tolerancia, etc.) con monitorización de su cumplimentación mejoraba la trayectoria de crecimiento postnatal en los RNMP (395,396).

A la luz de estos resultados, parecería que el soporte nutricional recibido por nuestros pacientes no influyó en absoluto en su trayectoria de crecimiento. Sin embargo, sí vemos que, en el primer artículo, la cantidad de lípidos (que son los nutrientes que mayor energía aportan) en la primera semana era predictiva del FCP a las 36 semanas de EPM y amortiguaba la caída

de z-score tanto a los 14 como a los 28 días. Es decir que, en aquellos pacientes de mayor riesgo, optimizar el aporte nutricional precoz en la NP dentro de los límites fisiológicos nos ayudaría a disminuir la caída de z-score a lo largo del ingreso. Hay que tener en cuenta que, en muchas ocasiones, los aportes recomendados por las guías no son los que se prescriben, y que también puede haber tras la prescripción modificaciones derivadas del estado clínico del paciente que hagan que haya déficits nutricionales en lo que finalmente recibe el paciente, como han resaltado otros autores (65,80,178,179).

Otro de los factores limitantes del efecto de la nutrición sobre el crecimiento es el estado clínico o la gravedad del paciente, bien por la modificación en la prescripción como hemos mencionado, o bien porque la enfermedad va ligada a un estado inflamatorio y catabólico que dificulta la absorción y empleo de nutrientes (264,265,397).

Ehrenkranz (263) exploró las interacciones entre la nutrición precoz y la gravedad clínica (definiendo a un subgrupo de pacientes “más graves” como aquellos que necesitaban ventilación mecánica más allá de los 7 días de vida), analizando por separado los niños de peso adecuado de los de bajo peso al nacimiento. En este estudio, aquellos pacientes más graves presentaron mayor tasa de complicaciones clínicas durante el ingreso, una VC más baja y recibieron menos aporte nutricional. Por último, tras ajustar por gravedad, vio que la nutrición recibida se relacionaba con las complicaciones durante el ingreso y el neurodesarrollo posterior. En el trabajo de Sáenz de Pipaón (398), la gravedad clínica durante el ingreso (medida a las 24h de vida y a los 28 días por el SNAP y SNAP II) se relacionó de forma positiva e independiente con la caída de z-score a las 36 semanas de EPM, así como la nutrición recibida, que se correlacionaba de forma negativa con la caída de z. El estudio de Ng (399) constató que aquellos pacientes con alguna complicación clínica (DAP, ECN, sepsis tardía, ROP, daño cerebral) presentaban una probabilidad aumentada de no alcanzar las recomendaciones nutricionales, y que este riesgo aumentaba cuando presentaban dos o más.

En la cohorte de nuestro primer artículo, se evidencia que aquellos pacientes que desarrollaron FCP, son los que necesitaron más soporte respiratorio, presentaron más complicaciones clínicas durante el ingreso y requirieron más días de cuidados intensivos neonatales (Tabla 10). En este aumento de gravedad, sin duda, tiene un peso específico muy importante el hecho de que sean los pacientes de menor EG, pero después de ajustar por esta

variable (Tabla 13), persistía el efecto sobre el crecimiento del soporte con oxígeno y la administración de surfactante, como hemos mencionado previamente.

Así pues, la optimización de la nutrición de aquellos pacientes más graves (de menor EG y con más requerimiento respiratorio y de oxigenoterapia) basada en una correcta prescripción con adecuado balance energético y proteico ayudaría a minimizar el fallo de crecimiento postnatal. A eso se suma la importancia de recibir posteriormente la cantidad apropiada de nutrición enteral con LM fortificada que garantice el aporte de nutrientes recomendado.

6.5.2. Impacto de la nutrición en la morbilidad durante el ingreso

Finalmente, otro de los objetivos de esta tesis era valorar la influencia del soporte nutricional sobre las diferentes morbilidades que, de forma característica, los RNMP pueden desarrollar durante su ingreso hospitalario.

En el segundo trabajo de esta tesis, se analizó cómo el cambio del protocolo de NP, con mayor aporte de macronutrientes y de forma más precoz, influía en la prevalencia de estas complicaciones clínicas. Debido al carácter retrospectivo del estudio y la falta de un análisis ajustado, es difícil establecer relaciones entre los aportes nutricionales y los diferentes desenlaces descritos debido a la probable presencia de factores de confusión. Como queda reflejado en la Tabla 21 en nuestra población, la implementación de un régimen de NP optimizado no modificó la necesidad de soporte ventilatorio ni la prevalencia de NEC, DBP, sepsis tardía, ROP o formas de ROP más graves tributarias de tratamiento con láser. Sin embargo, en este segundo periodo de estudio, encontramos de forma significativa un incremento de la tasa de DAP, HIV grave (grados III-IV), hiperglucemia en tratamiento con insulina y mortalidad tardía (> 7 días). El tratarse de un estudio retrospectivo y con un análisis univariante, supone una clara limitación a la hora de interpretar estos hallazgos.

La DBP es una entidad multifactorial en la que la correcta nutrición juega un papel facilitador del crecimiento pulmonar y de soporte de los mecanismos antiinflamatorios necesarios para contrarrestar los mecanismos fisiopatológicos implicados (294–298). En la cohorte de nuestro

segundo artículo, no encontramos diferencias entre los pacientes de ambos periodos en cuanto a la prevalencia de DBP. A pesar de que la energía recibida por los pacientes durante la primera semana en el segundo periodo fue significativamente mayor que en el primer periodo (Figura 3 y Tabla 19), esto no se tradujo en una disminución de la prevalencia de DBP, a diferencia de lo descrito por otros autores. Uberos (303) analizó de forma retrospectiva los aportes precoces recibidos por una cohorte de niños con PN<1500 (que incluye niños de más de 32 semanas de EG); encontrando que aquellos pacientes con DBP recibieron una menor cantidad de lípidos y de energía que aquellos que no desarrollaban DBP; y que aquellos recién nacidos con un aporte energético durante la primera semana inferior al percentil 25 de las recomendaciones (establecieron un punto de corte de 1778,2 kJ/kg o 425 kcal/kg acumulado en la primera semana de vida) tenían un riesgo aumentado de BDP, con una OR de 2,63 (IC 95 % 1,30- 5,34). El aporte energético medio durante la primera semana de vida en el periodo I fue discretamente inferior a ese valor (412 kcal/kg) y superior en el periodo II, pero tampoco se tradujo en un cambio en la prevalencia de DBP. Wemhöner (301), en un artículo similar, evaluó las diferencias nutricionales durante las dos primeras semanas de vida de aquellos pacientes que desarrollaban DBP frente a los que no en una cohorte de RNMP <31 semanas de EG y, pesar de que no encontró diferencias entre los aportes recibidos por ambos grupos, sí que concluyó que un aporte energético y proteico acumulado en esas dos semanas inferior a las recomendaciones se asociaba con un aumento del riesgo, aunque no significativo, de DBP. En el estudio de Klevebro (259); un aumento de 10 kcal/kg/día entre la segunda y cuarta semana de vida se relacionaba con una menor probabilidad tanto de DBP como de ROP, aunque esta relación no se establecía con los aportes energéticos entre el 4 y el 6 día de vida.

Otros trabajos retrospectivos que analizan las consecuencias clínicas del cambio de un protocolo de NP o bien estudios aleatorizados con diferentes aportes de nutrientes en la NP no encuentran diferencias en la tasa de DBP entre ambos grupos (73,74,87,267,269,400,401).

Un fenómeno similar se observa con la prevalencia de ROP; a pesar de que un mejor aporte calórico disminuye la tasa de ROP, tampoco encontramos diferencias entre los dos periodos. Uno de los principales estudios que relaciona un mayor aporte calórico con la disminución de la ROP (283), concluye que a mayor aporte energético medio durante las primeras 4 semanas de vida, menor es la probabilidad de desarrollar ROP, llegando a poder definir un punto (en 100 kcal/kg/día) a partir del cual la OR pasa de ser positiva a negativa. Es decir, que un aporte

durante las primeras 4 semanas inferior a ese valor se relaciona con un riesgo aumentado de presentar ROP. En nuestra población, el aporte calórico medio a los 28 días de vida fue superior a 125 kcal/kg/día en ambos periodos (Tabla 19), cifra superior al punto de corte designado en ese trabajo.

Tanto en el desarrollo de DBP como en el de ROP, uno de los factores nutricionales que claramente es protector es que la nutrición enteral se realice con lactancia materna. Analizar el tipo de alimentación enteral que recibieron nuestros pacientes no era uno de los objetivos de nuestro trabajo; por lo que podría haber influido también en los resultados obtenidos. Hay que puntualizar que, en ninguno de los dos años de estudio de este segundo trabajo, nuestra unidad contaba con LHD, mientras que sí estaba disponible de forma homogénea a lo largo del periodo de ingreso de la cohorte del primer estudio.

En nuestra cohorte tampoco existían diferencias basales entre los pacientes de ambos periodos con relación a otros factores con impacto en la aparición de la DBP y de la ROP, como son la EG o el soporte respiratorio y de oxigenoterapia, por lo que no resulta probable que hayan actuado como factores de confusión.

La prevalencia del diagnóstico de DAP fue mayor en el periodo II de nuestro estudio. Uno de los principales factores que se ha relacionado con la presencia de un DAP hemodinámicamente significativo es el volumen de fluidos que recibe el RNMP durante los primeros días de vida, más que con los aportes precoces de nutrientes (402,403). En el metanálisis de la Cochrane al respecto (402), una política restrictiva en cuanto al aporte de fluidos se relacionaba con un aumento de la pérdida de peso inicial y una disminución del riesgo de desarrollar un DAP. Hay que tener en cuenta que en los estudios que comprenden esta revisión los fluidos se administran por vía endovenosa. Otros autores, como Stephens (403), también observaron una mayor prevalencia de DAP en pacientes que llegaban a recibir hasta 170 ml/kg/día al tercer día de vida, cifra que dista bastante del volumen recibido por nuestros pacientes. En nuestra cohorte, como se puede observar en la tabla 19, el mayor aporte de fluidos del periodo II era a expensas de un mayor aporte de nutrición enteral en este periodo, con un aporte medio de fluidos durante la primera semana de vida que no alcanza los 110 ml/kg/día (tabla 19) y con una diferencia real del aporte total entre ambos periodos de menos de 10 ml/kg/día, que hace poco probable que el aumento de los casos de DAP en el

periodo II se deba al volumen recibido. La menor pérdida de peso inicial, como ocurre en el periodo II también se ha relacionado con un riesgo aumentado de DAP (404,405). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la presencia de DAP puede actuar como factor de confusión en cuanto a la pérdida inicial de peso, ya que constituye una causa de retención hídrica *per se* (404).

Dos de los hallazgos que más destacan en el análisis univariante de la morbimortalidad de ambos periodos de estudio es la mayor prevalencia tanto de HIV grave y de mortalidad en el segundo periodo.

Por una parte, no parece que la literatura publicada al respecto haga pensar que una optimización de la nutrición pueda conllevar un riesgo aumentado de HIV grave (grados III-IV). Más bien las estrategias de mejora nutricional en los RNMP parecen relacionarse con un crecimiento más adecuado del PC durante el ingreso (180,267,323,406) y con una maduración más apropiada de las estructuras del SNC cuando se valora a estos RNMP en la edad de término aproximadamente (311,320,407). Ninguno de los autores describe un aumento de la tasa de HIV con una nutrición optimizada, aunque es cierto que algunos de los estudios de la influencia de la nutrición en el desarrollo neurológico del RNMP excluye a aquellos niños con HIV (320). Al analizar la prevalencia global de HIV grave en el grupo de pacientes candidatos a estudio (Tabla 21), vemos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos, y dado que el nuevo protocolo de parenteral se aplicó tanto a los pacientes incluidos como a los que no, parece poco probable que la diferencia sea debida al soporte nutricional.

Un fenómeno similar ocurre con la diferencia en la mortalidad entre ambos periodos. Destaca la mayor mortalidad precoz (dentro de la primera semana de vida) en el primer periodo (Tabla 21 y Figura 2, con 22 pacientes que fallecen antes de los 7 días de vida en el periodo I frente a 14 en el periodo II), y al suponer esto un criterio de exclusión impacta en la diferencia de mortalidad de los pacientes incluidos finalmente.

Es cierto que, desde hace unos años, hay cierta preocupación acerca del aumento de morbilidad en relación con el soporte nutricional intensivo en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, tras la publicación en el año 2016 del estudio PEPaNIC (408). En este

ensayo clínico aleatorizado se incluyeron casi 1500 pacientes y se dividieron en dos grupos: uno en el que se iniciaba la NP a partir de los 7 días de vida y otro en el que se iniciaba de forma más precoz. El grupo de NP tardía presentó una menor tasa de nuevas infecciones, una menor necesidad de soporte ventilatorio o de terapia de sustitución renal y una menor duración del ingreso; sin diferencias en cuanto a la mortalidad. La superioridad clínica de retrasar el inicio de la NP durante una semana persistía independientemente del diagnóstico, la gravedad, el riesgo de malnutrición o la edad del paciente (dado que la cohorte también incluía a menores de 4 semanas de vida). De hecho, se publicó un análisis secundario ya planeado con anterioridad de los pacientes neonatales (menores de un mes de vida) incluidos en el estudio 209 recién nacidos a término; de los cuales 145 tenían menos de una semana y 45 estaban en su primer día de vida) (409). En la población neonatal global, el iniciar la NP de forma tardía se asociaba con una probabilidad mayor de ser dado de alta de la UCI de forma más precoz, aunque no afectaba al riesgo de infección. En los pacientes de menos de una semana de vida, retrasar el inicio de la NP sí que disminuía el riesgo de infección, pero aumentaba el riesgo de hipoglucemia. Los mismos autores concluían que estos resultados se deben confirmar y evaluar a más largo plazo antes de recomendar no iniciar NP de forma precoz en los pacientes neonatales. De hecho, este mismo año 2020 se ha publicado una Cochrane que analiza la evidencia acerca de empezar de forma precoz o no el soporte con NP en los recién nacidos a término y en los prematuros tardíos (410). El único estudio finalmente incluido en esta revisión sistemática fue el de la población neonatal del PEPaNIC (409), concluyendo los autores que, aunque parecía haber ciertos beneficios asociados al retrasar el inicio de la NP en esta población, consideraban que la calidad de la evidencia era baja y se necesitaban más estudios aleatorizados al respecto.

En todo caso, no existe ningún tipo de estudio similar cuya población diana sean los RNMP y es fisiopatológicamente improbable que pudiese aceptarse un diseño similar, dado que, desde el punto de vista del desarrollo, los requerimientos nutricionales y el estado clínico son pacientes muy diferentes a los RN a término. La necesidad de NP en los pacientes a término responde en líneas generales a una condición patológica bien sea malformativa o de gravedad (por ejemplo, una sepsis), mientras que, en los RNMP, el soporte se inicia por el elevado requerimiento nutricional y la imposibilidad de garantizar los aportes empleando solo la vía enteral.

Dos posibles explicaciones por las que un mayor aporte nutricional por vía parenteral en RNMP podría estar relacionado con un aumento de mortalidad serían las alteraciones hidroelectrolíticas descritas con el empleo de NP no balanceadas (166,167) que a su vez se asocian a infección por las alteraciones del P (167) o bien una mayor duración de vías centrales que también supondría un mayor riesgo de infección tardía (411). En todo caso, en los trabajos en esta población que recogen la influencia de un régimen nutricional más agresivo sobre la mortalidad además de sobre otras complicaciones clínicas, no se encuentra un aumento del número de *exitus* en los grupos que reciben más nutrición (74,167,257,271,412).

En nuestro caso, no se dispone de información detallada sobre alteraciones hidroelectrolíticas, pero no encontramos diferencias ni en los días de vía central, duración de NP ni prevalencia de infección tardía entre ambos periodos, lo cual no hace pensar que la diferencia en mortalidad se pueda atribuir a lo expuesto. De hecho, si el cambio de régimen nutricional estuviese relacionado con las diferencias en la temporalidad del fallecimiento entre los dos periodos, esperaríamos ver un impacto durante la primera semana de vida, que es cuando son patentes las diferencias en los aportes. Tras estos 7 días, la nutrición recibida es similar, por lo que el atribuir el efecto al cambio de protocolo implicaría suponer un efecto retardado del mismo.

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se dispone de datos acerca de otras posibles potenciales alteraciones derivadas del mayor aporte de aminoácidos como la acidosis metabólica o la hiperamonemia. Sin embargo, otros autores que sí las analizan encuentran ausencia de complicaciones graves de este tipo con el empleo de NP optimizadas(400,413). Sí que se observó un aumento de RNMP que precisaron tratamiento con insulina durante la primera semana de vida en el periodo II. El mayor aporte de glucosa probablemente justifique este fenómeno, dada la inmadurez de sus mecanismos reguladores en los RNMP, principalmente en los más inmaduros, aunque se ha descrito también un efecto modulador de otros nutrientes como los aminoácidos y los lípidos (130,131,414). Mayes y sus colaboradores (415) asumieron que la mayor tasa de hiperglucemia tratada con insulina que presentaron los pacientes que recibieron un mayor aporte de carbohidratos era esperable por el diseño del estudio (análisis secundario de un ensayo aleatorizado en el que se comparaba el efecto de un régimen de NP agresivo vs estándar sobre el crecimiento del PC). El grupo intervención

recibió un máximo de 16,3 g/kg/día de glucosa vs 13,5 g/kg/día en el grupo control, cifras muy superiores al aporte medio de glucosa durante la primera semana en nuestro grupo (ver tabla 18). En el trabajo de Wilson (74), el grupo de nutrición más agresiva recibió un aporte máximo de glucosa mayor que el grupo control y, aunque la tasa de hiperglucemia fue similar en ambos grupos, el empleo de insulina fue mayor en el grupo intervención.

El mayor aporte proteico se ha relacionado con una mejoría de los niveles de glucosa y una menor necesidad de tratamiento con insulina mediante diversos mecanismos, entre los que se han descrito la mayor eficiencia en la conversión de proinsulina en insulina en el páncreas, un aumento de la masa efectiva de células β pancreáticas o el efecto de ciertos aminoácidos como la arginina y la leucina en la liberación de glucosa (145,146,148,413,416). Como en nuestro caso, otros autores tampoco han sido capaces de demostrar una menor tasa de hiperglucemia con mayores aportes de aminoácidos (130). Por el contrario, los lípidos se han relacionado con un aumento de la glucosa en sangre secundario al estímulo de la gluconeogénesis por parte de estos macronutrientes (143,144). En nuestro trabajo hubo una mayor prevalencia de hiperglucemia en el período II, seguramente de forma secundaria al aumento de aporte de glucosa y lípidos y a pesar del efecto contrarregulador de un mayor aporte de aminoácidos.

7. APLICABILIDAD CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Esta tesis pone de manifiesto el reto que supone para el neonatólogo clínico valorar correctamente el crecimiento de un recién nacido prematuro en sus primeras semanas o meses de vida, así como proporcionarle la cantidad y calidad de nutrientes de forma óptima según su situación clínica con el fin de sostener dicho crecimiento y minimizar posibles secuelas adversas.

A este respecto, creemos que las conclusiones extraídas en esta tesis pueden contribuir en la práctica clínica diaria a la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de crecimiento restringido durante el ingreso con el fin de adecuar de forma más precoz los esquemas nutricionales.

Nuestros resultados sugieren que podría ser aconsejable incluir la valoración estrecha de la pérdida inicial de peso dentro de nuestros protocolos hospitalarios. Hemos visto que, en nuestra cohorte, aquellos niños con FCP pierden alrededor de un 9% en contraposición a un 6% en aquellos que no experimentan FCP; es decir, que la cifra clásica del 10% , común a los niños a término, puede situar al niño muy prematuro en una posición de riesgo con respecto a su crecimiento posterior. Así pues, una política de optimización del soporte nutricional precoz con un ajuste del aporte de fluidos que minimizara la pérdida ponderal inicial podría ser una de las claves en la reducción del FCP. Desde el punto de vista clínico, incorporar de forma más explícita la evaluación del porcentaje de pérdida de peso inicial o caída de z-score a la semana de vida podría ayudar a la identificación de los pacientes de mayor riesgo de trayectorias de crecimiento desfavorables con el fin de ajustar los cuidados y el soporte nutricional.

La identificación precoz de factores de riesgo también podría contribuir al diseño de estrategias más individualizadas en los pacientes que lo requieran. En nuestro caso, la necesidad de O₂ podría reflejar la mayor gravedad de un subgrupo de pacientes que se beneficiarían de una nutrición optimizada con el fin de disminuir la prevalencia de FCP. En el

análisis multivariante, los parámetros de gravedad respiratoria (tanto la necesidad de O₂ como la administración de surfactante, así como los días de ventilación invasiva o no y la prevalencia de DBP) son mayores en el grupo de pacientes con FCP. Durante nuestro periodo de estudio, las técnicas mínimamente invasivas para la administración de surfactante (MIST) no eran de uso habitual en nuestra unidad, así que a la luz de nuestros resultados y con la evidencia de la mejoría que ejercen sobre morbilidad respiratoria del RNMP podría ser interesante evaluar de forma prospectiva si su empleo pudiera, de forma secundaria, redundar en un efecto protector sobre le FCP.

En cuanto a la influencia del soporte nutricional, hemos visto en el primer artículo que la cantidad de lípidos (que son los nutrientes que mayor energía aportan) en la primera semana era predictiva del FCP a las 36 semanas de EPM y amortiguaba la caída de z-score tanto a los 14 como a los 28 días. Es decir que, en aquellos pacientes de mayor riesgo, optimizar el aporte nutricional precoz en la NP dentro de los límites fisiológicos podría ayudar a disminuir la caída de z-score a lo largo del ingreso. El segundo artículo pone de manifiesto que la optimización de la nutrición parenteral no es por si misma suficiente, resaltando la importancia de recibir posteriormente la cantidad apropiada de nutrición enteral con LM fortificada que garantice el aporte de nutrientes recomendado. Hay que tener en cuenta que, en muchas ocasiones, los aportes recomendados por las guías no son los que se prescriben, y que también puede haber tras la prescripción modificaciones derivadas del estado clínico del paciente que hagan que haya déficits nutricionales en lo que finalmente recibe el paciente, como han resaltado otros autores (65,80,178,179).

Por este motivo, pensamos que la adherencia por parte de los clínicos a los protocolos y la puesta en marcha de programas de auditoria de las prácticas nutricionales y de monitorización del crecimiento en las unidades neonatales disminuiría la existencia de déficits nutricionales y pondría en relevancia de forma más precoz aquellas trayectorias de crecimiento que empiezan a no ser las esperadas. Asimismo, permitiría la adecuación en la medida de lo posible al estado clínico del paciente. A pesar de la falta de consenso o de una recomendación firme por parte de las sociedades científicas, es importante unificar criterios al menos dentro de cada centro con relación a cómo expresar el crecimiento, teniendo en cuenta las connotaciones descritas en este trabajo de cada uno de los métodos.

Al enmarcarse en un proyecto de mayor envergadura, se están llevando a cabo otros análisis en la cohorte del primer artículo. Se ha publicado recientemente las alteraciones metabolómicas en plasma relacionadas con EUGR (anexo II) y se están llevando a cabo más análisis en función de la trayectoria intrauterina de crecimiento o el género.

Finalmente, está en marcha el seguimiento de la cohorte del primer artículo a los 2 y a los 4 años. Se está analizando el crecimiento, neurodesarrollo y marcadores de salud metabólica y cardiovascular, con el fin de poder contribuir a determinar el impacto global en la salud del RNMP del crecimiento inicial. Este seguimiento podría corroborar la adecuación de emplear la diferencia de z-score como marcador de FCP en contraposición a otros como la VCP o la asignación en un único punto temporal y contribuir a determinar un punto de corte adecuado por su significación en el neurodesarrollo y la salud metabólica.

8. CONCLUSIONES

8.1. PRIMER ARTICULO

1. En nuestra cohorte, la velocidad de crecimiento del nacimiento al alta (método de los dos puntos) fue mayor en los pacientes de menor EG y con antecedente de RCIU. La valoración transversal del z-score a las 36 semanas de EPM resultó en el diagnóstico de RCEU en prácticamente el 100% de los pacientes con RCIU. La tasa de FCP a las 36 semanas de EPM (caída de z-score $>1,34$) es mayor en los pacientes de menor EG y sin antecedente de RCIU.
2. Consideramos que la diferencia de z-score entre el nacimiento y las 36 semanas de EPM identifica de forma más precisa a aquellos pacientes cuyo fracaso de crecimiento fue específicamente postnatal, en oposición a los que nacen después de una trayectoria restringida intraútero. El punto de corte en $-1,34$ ofrece una categorización razonable en nuestra cohorte al aproximarse a la caída media de z-score de nuestra población considerada “sana”.
3. Los pacientes con FCP fueron de menor edad gestacional, y presentaron más complicaciones clínicas durante el ingreso. Los factores predictivos de fallo de crecimiento postnatal a las 36 semanas de EPM fueron la menor edad gestacional, la mayor pérdida de peso inicial, la necesidad de oxígeno durante el ingreso y la menor provisión de lípidos endovenosos durante la primera semana.

8.2. SEGUNDO ARTICULO

1. La optimización de la composición de la nutrición parenteral resultó en un mayor peso a los 14 días, una menor pérdida de peso inicial y un menor tiempo en recuperar el peso al nacimiento. No encontramos ninguna influencia en la evolución del peso más allá de los 14 días de vida.

2. La cohorte de pacientes que recibieron una nutrición parenteral más optimizada no presentó diferencias en la tasa de displasia broncopulmonar, infección tardía, enterocolitis necrosante o retinopatía de la prematuridad.

3. Se detectó una mayor prevalencia de hiperglucemia tratada con insulina en el periodo de mayor aporte de nutrición parenteral, que podría responder a la modificación del esquema nutricional. También hubo más prevalencia de ductus arterioso persistente, que no parece relacionarse con los aportes de macronutrientes, y un incremento en el diagnóstico de hemorragia intraventricular, y mortalidad durante el ingreso entre los pacientes incluidos en el estudio, pero no en el total de la población expuesta al nuevo régimen nutricional.

9. REFERENCIAS

1. Gazza C, De Onis M. Rationale for developing a new international growth reference. *Food Nutr Bull.* 2004;25(Suppl 1):S5-14.
2. Bertino E, Milani S, Fabris C, De Curtis M. Neonatal anthropometric charts: What they are, what they are not. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92(1):F7-F10.
3. 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:s15–26.
4. Peacock J, Peacock P. Summarizing quantitative data. In: *Oxford Handbook of Medical Statistics.* Oxford University Press; 2011. p. 182–3.
5. Gorstein J, Sullivan K, Yip R, De Onis M, Trowbridge F, Fajans P, et al. Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry. *Bull World Health Organ.* 1994;72(2):273–83.
6. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Vol. 854, World Health Organization technical report series. 1995. p. 1–452.
7. De Onis M, Blössner M. WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition. Program Nutr World Heal Organ Geneva. 1997.
8. Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d' embarassos únics , de bessons i de trigèmins a Catalunya. 2008. Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/recursos/altres_recursos_interes/estudis/12_salut_de_la_mare_i_de_linfant/documents/corbesdef3.pdf
9. Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(12):1380–5.
10. Cole T. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr.* 1990;44:45–60.
11. Dibley MJ, Goldsby JB, Staehling NW, Trowbridge FL. Development of normalized curves for the international growth reference: Historical and technical considerations. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(5):736–48.

12. Martinez-Millana A, Hulst JM, Boon M, Witters P, Fernandez-Llatas C, Asseiceira I, et al. Optimisation of children z-score calculation based on new statistical techniques. *PLoS One*. 2018;13(12):1–13.
13. J RP, JJ H, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysal fundal height (SPH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD008136.
14. Sparks TN, Cheng YW, Mclaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: A useful screening tool for fetal growth? *J Matern Neonatal Med*. 2011;24(5):708–12.
15. Mgbafulu CC, Ajah LO, Umeora OUI, Ibekwe PC, Ezeonu PO, Orji M. Estimation of fetal weight: a comparison of clinical and sonographic methods. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(5):639–46.
16. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(1):116–26.
17. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):715–23.
18. Salomon L, Alfirevic Z, Bilardo C, Chalouhi G, Ghi T, Kagan K, et al. ISUOG practice guidelines: Performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(1):102–13.
19. Hadlock F, Harrist R, Sharman R, Deter R, Park S. Estimation of fetal weight with the head, body and femur measurements-A prospective study. *Am J Obs Gynecol*. 1985;151(3):333–7.
20. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Ismail LC, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):869–79.
21. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. Vol. 14, *PLoS Medicine*. 2017;14(1):e1002220.
22. Louis GMB, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, et al.

- Racial/Ethnic Standards for Fetal Growth, the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obs Gynecol.* 2015;213(4):1–63.
23. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):S609–18.
 24. Chiossi G, Pedroza C, Costantine MM, Truong VTT, Gargano G, Saade GR. Customized vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):156–66.
 25. Deter RL, Lee W, Yeo L, Erez O, Ramamurthy U, Naik M, et al. Individualized Growth Assessment: Conceptual Framework and Practical Implementation for the Evaluation of Fetal and Neonatal Growth. *Am J Obs Gynecol.* 2018;218(Suppl 2):S656–78.
 26. Deter RL, Lee W, Sangi-Haghpeykar H, Tarca AL, Yeo L, Romero R. Individualized fetal growth assessment: Critical evaluation of key concepts in the specification of third trimester size trajectories. *J Matern Neonatal Med.* 2014;27(6):543–51.
 27. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin. Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):97–109.
 28. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:48–58.
 29. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10:67-83.
 30. Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):130.e1-6.
 31. Bamfo JEAK, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy.* 2011;2011:640715.
 32. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061–77.
 33. Ego A. Définitions: Petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod.* 2013;42(8):872–94.

34. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):S855–68.
35. Villar J, Knight HE, De Onis M, Bertino E, Gilli G, Papageorgiou AT, et al. Conceptual issues related to the construction of prescriptive standards for the evaluation of postnatal growth of preterm infants. *Arch Dis Child.* 2010;95(12):1034–8.
36. Cordova EG, Belfort MB. Updates on Assessment and Monitoring of the Postnatal Growth of Preterm Infants. *Neoreviews.* 2020;21(2):e98–108.
37. American Academy of Pediatrics. Nutritional Needs of Low-Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 1977;60(4):519–30.
38. Ehrenkranz RA. Nutrition, growth and clinical outcomes. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional Care of Preterm Infants Guidelines World Rev Nutr Diet.* Karger; 2014. p. 11–26.
39. Cormack BE, Embleton ND, Van Goudoever JB, Hay WW, Bloomfield FH. Comparing apples with apples: It is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr Res.* 2016;79(6):810–20.
40. Colman A, Maharaj D, Hutton J, Touchy J. Reliability of ultrasound estimation of fetal weight in term singleton pregnancies. *N Z Med J.* 2006;119(1241):1–9.
41. Bhatia J. Growth curves: How to best measure growth of the preterm infant. *J Pediatr.* 2013;162(3 Suppl.):S2–6.
42. Dancis J, O’Connell JR, Holt LE. A grid for recording the weight of premature infants. *J Pediatr.* 1948;33(1):570–2.
43. Babson SG. Growth of low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 1970;77(1):11–8.
44. Shaffer SG, Quimiro CL, Anderson J V., Hall RT. Postnatal weight changes in low birth weight infants. *Pediatrics.* 1987;79(5):702–5.
45. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan F, Wright LL, et al. Longitudinal Growth of Hospitalized Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 1999;104:280–9.
46. Wright K, Dawson JP, Fallis D, Vogt E, Lorch V. New Postnatal Growth Grids for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 1993;91(5):922–6.
47. Goldberg DL, Becker PJ, Brigham K, Carlson S, Fleck L, Gollins L, et al. Identifying

- Malnutrition in Preterm and Neonatal Populations: Recommended Indicators. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(9):1571–82.
48. Cole TJ, Statnikov Y, Santhakumaran S, Pan H, Modi N. Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: A UK population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(1):34–40.
 49. García-Muñoz Rodrigo F, Figueras Aloy J, Saavedra Santana P, García-Alix A. Postnatal growth at hospital discharge in extremely premature newborns in Spain. *An Pediatría (English Ed)*. 2017;87(6):301–10.
 50. 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-21stProject. *Lancet Glob Heal*. 2015;3(11):e681–91.
 51. Giuliani F, Ismail LC, Bertino E, Bhutta ZA, Ohuma EO, Rovelli I, et al. Monitoring postnatal growth of preterm infants: Present and future. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):635S-647S.
 52. 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*. 2018;141(2).
 53. Villar J, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Knight HE, Ruyan P, et al. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21 st Project. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(Suppl. 2):9–26.
 54. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016;387(10021):844–5.
 55. Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Göttler S, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res*. 2016;79(6):870–9.
 56. Landau-Crangle E, Rochow N, Fenton TR, Liu K, Ali A, So HY, et al. Individualized Postnatal Growth Trajectories for Preterm Infants. *J Parenter Enter Nutr*. 2018;42(6):1084–92.
 57. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm infant growth velocity calculations: A systematic review. *Pediatrics*. 2017;139(3).
 58. Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, Griffin I, Anderson D, Hay WW, et al. Working group reports: Evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional

- care of preterm infants-the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):648S-678S.
59. Luis J, Yunes-Zárraga M, Herrera-Pen M, Ávila-Reyes Ii R. Composición corporal en el recién nacido. *Pediatría de México.* 2011;13:3-8.
 60. Villar J, Puglia FA, Fenton TR, Cheikh Ismail L, Staines-Urias E, Giuliani F, et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: The newborn body composition study of the INTERGROWTH-21 st project. *Pediatr Res .* 2017;82(2):305-16.
 61. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Kimura RE. Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2005;116(6):1466-73.
 62. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Jegier BJ, Kimura RE. Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants. *J Perinatol .* 2009;29(9):618-22.
 63. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine Growth Restriction Remains a Serious Problem in Prematurely Born Neonates. *Pediatrics.* 2003;111:986-90.
 64. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: A universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):428-30.
 65. 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.
 66. McLeod G, Sherriff J. Preventing postnatal growth failure - The significance of feeding when the preterm infant is clinically stable. *Early Hum Dev.* 2007;83(10):659-65.
 67. 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.
 68. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J Perinatol.* 2003;23(5):392-5.
 69. McKenzie BL, Edmonds L, Thomson R, Haszard JJ, Houghton LA. Nutrition Practices and Predictors of Postnatal Growth in Preterm Infants During Hospitalization: A Longitudinal Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):312-7.
 70. Schehr LK, Johnson TS. Concept Analysis of Growth Failure in Preterm Infants in the NICU. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017;46(6):870-7. 71. De Curtis M, Rigo

- J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2004;93(12):1563–8.
72. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Int*. 2008;50(1):70–5.
73. Can E, Bülbül A, Uslu S, Cömert S, Bolat F, Nuhoğlu A. Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants. *Pediatr Int*. 2012;54(6):869–74.
74. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77(1):4–11.
75. Genoni G, Binotti M, Monzani A, Bernascone E, Stasi I, Bona G, et al. Nonrandomised interventional study showed that early aggressive nutrition was effective in reducing postnatal growth restriction in preterm infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2017;106(10):1589–95.
76. Kavurt S, Celik K. Incidence and risk factors of postnatal growth restriction in preterm infants. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(8):1105–7.
77. 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.
78. Rover MMS, Viera CS, Silveira RC, Guimarães ATB, Grassioli S. Risk factors associated with growth failure in the follow-up of very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3):307–13.
79. 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 Pediatría*. 2018;89(6):325–32.
80. 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.
81. Ziegler EE, Carlson SJ. Growth failure due to inadequate protein intake is common among small preterm infants. *Nutr Today*. 2016;51(5):228–32.
82. Roelants JA, Joosten KFM, van der Geest BMA, Hulst JM, Reiss IKM, Vermeulen MJ. First week weight dip and reaching growth targets in early life in preterm infants. *Clin*

- Nutr . 2018;37(5):1526–33.
83. Ofek Shlomai N, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Bar-Oz B. Population-based study shows improved postnatal growth in preterm very-low-birthweight infants between 1995 and 2010. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2014;103(5):498–503.
 84. Tozzi MG, Moscuza F, Michelucci A, Lorenzoni F, Cosini C, Ciantelli M, et al. Extrauterine Growth Restriction (EUGR) in preterm infants: Growth patterns, nutrition, and epigenetic markers. A pilot study. *Front Pediatr*. 2018;6:1–9.
 85. Lee SM, Kim N, Namgung R, Park M, Park K, Jeon J. Prediction of Postnatal Growth Failure among Very Low Birth Weight Infants. *Sci Rep* . 2018;8(1):1–8.
 86. Zozaya C, Díaz C, De Pipaón MS. How Should We Define Postnatal Growth Restriction in Preterm Infants? *Neonatology*. 2018;114(2):177–80.
 87. Upadhyay S, Pournami F, Nandakumar A, Prabhakar J, Nair PMC, Jain N. Outcome of Very Preterm Infants With Early Optimal Nutrition Strategy: A Comparative Cohort Study. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(4):708-14.
 88. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in vlbw infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(5):536–42.
 89. Anderson DM. Nutritional assessment and therapeutic interventions for the preterm infant. *Clin Perinatol*. 2002;29(2):313–26.
 90. Darmaun D, Lapillonne A, Simeoni U, Picaud JC, Rozé JC, Saliba E, et al. Parenteral nutrition for preterm infants: Issues and strategy. *Arch Pediatr*. 2018;25(4):286–94.
 91. Eidelman AI, Schanler RJ. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3).
 92. Corpeleijn WE, Vermeulen MJ, Van Den Akker CH, Van Goudoever JB. Feeding very-low-birth-weight infants: Our aspirations versus the reality in practice. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(Suppl. 1):20–9.
 93. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in the neonate. *Pediatr Rev*. 1999;20(9):e45-55.
 94. Thureen PJ. Early Aggressive Nutrition in Very Preterm Infants Rationale for and against Early Aggressive Nutrition. *Nestlé Nutr Work Ser Pediatr Progr*. 2007;59:193-204.
 95. Hay WW. Early postnatal nutritional requirements of the very preterm infant based on a presentation at the NICHD-AAP workshop on research in neonatology. *J Perinatol*.

- 2006;26:S13–8.
96. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol.* 2002;29(2):225–44.
 97. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth.* 1976;40(4):329–41.
 98. Ehrenkranz RA. Early, Aggressive Nutritional Management for Very Low Birth Weight Infants: What Is the Evidence? *Semin Perinatol.* 2007;31(2):48–55.
 99. Ng DVY, Brennan-Donnan J, Unger S, Bando N, Gibbins S, Nash A, et al. How close are we to achieving energy and nutrient goals for very low birth weight infants in the first week? *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(3):500–6.
 100. 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):2306–8.
 101. 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.
 102. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, Embleton N, Fewtrell M, Fidler Mis N, et al. Feeding the Late and Moderately Preterm Infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(2):259–70.
 103. Embleton ND, van den Akker CHP. Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Semin Perinatol.* 2019;43(7): 151154
 104. Van Den Akker CHP, van Goudoever JB. Defining protein requirements of preterm infants by using metabolic studies in fetuses and preterm infants. *Nestlé Nutr Work Ser Pediatr Progr.* 2016;86:139–49.
 105. Hay WW, Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD, et al. Workshop summary: Nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics.* 1999;104(6):1360–8.
 106. Denne SC. Regulation of proteolysis and optimal protein accretion in extremely premature newborns. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):621–4.
 107. Van Den Akker CH, Vlaardingerbroek H, Van Goudoever JB. Nutritional support for

- extremely low-birth weight infants: Abandoning catabolism in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):327–35.
108. Osborn D, Schindler T, Jones L, Sinn J, Bolisetty S. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD005949.
 109. Leenders EKSM, De Waard M, Van Goudoever JB. Low- versus High-Dose and Early versus Late Parenteral Amino-Acid Administration in Very-Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2018;113(3):187–205.
 110. Van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Saénz de Pipaón M, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2315–23.
 111. Haggarty P. Effect of placental function in fatty acid requirements during pregnancy. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(12):1559–70.
 112. Rao PNs, Shashidhar A, Ashok C. In utero fuel homeostasis: Lessons for a clinician. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):60-8.
 113. Herrera E, Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(3):202–10.
 114. Lapillonne A, Groh-Wargo S, Lozano Gonzalez CH, Uauy R. Lipid needs of preterm infants: Updated recommendations. *J Pediatr* . 2013;162(3 Suppl):S37–47.
 115. Lapillonne A, Eleni Dit Trolli S, Kermorvant-Duchemin E. Postnatal docosahexaenoic acid deficiency is an inevitable consequence of current recommendations and practice in preterm infants. *Neonatology*. 2010;98(4):397–403.
 116. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, et al. ESPGHAN committee on nutrition position paper. Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(5):776–92.
 117. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrain B, Collier S, Gura K, et al. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):150–92.
 118. Calkins KL, Puder M, Gura K. The evolving use of intravenous lipid emulsions in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol*. 2019;43(7):151155.
 119. Hill NS, Cormack BE, Little BS, Bloomfield FH. Growth and Clinical Outcome in

- Very Low-Birth-Weight Infants After the Introduction of a Multicomponent Intravenous Lipid Emulsion. *J Parenter Enter Nutr.* 2020; 10.1002.
120. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2324–36.
 121. Yildizdas HY, Poyraz B, Atli G, Sertdemir Y, Mert K, Ozlu F, et al. Effects of two different lipid emulsions on antioxidant status, lipid peroxidation and parenteral nutrition- related cholestasis in premature babies, a randomized-controlled study. *Pediatr Neonatol .* 2019;60(4):359–67.
 122. Sorrell M, Moreira A, Green K, Jacob R, Tragus R, Keller L, et al. Favorable Outcomes of Preterm Infants with Parenteral Nutrition-associated Liver Disease Treated with Intravenous Fish Oil-based Lipid Emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):783–8.
 123. Beken S, Dilli D, Fettah ND, Kabataş EU, Zenciroğlu A, Okumuş N. The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: A randomized controlled trial. *Early Hum Dev.* 2014;90(1):27–31.
 124. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MAB, Spronk S, Van Den Akker CHP, Van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants - Early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):255–68.
 125. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane database Syst Rev.* 2019;6:CD013163.
 126. Lapillonne A. Enteral and parenteral lipid requirement of preterm infants. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional Care of Preterm Infants Guidelines World Rev Nutr Diet.* Karger; 2014. p. 82–98.
 127. Baumann MU, Deborde S, Illsley NP. Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine .* 2002;1:13–22.
 128. Jones RI, Boyd RDH, Sibley CP. Mechanisms of transfer across the human placenta. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. *Fetal and Neonatal Physiology.* Elsevier; 2011. p. 133–46.
 129. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition:

- Carbohydrates. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2337–43.
130. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: Cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr.* 2010;157(5):715-19.e93.
 131. Ramel S, Rao R. Hyperglycemia in extremely preterm infants. *Neoreviews.* 2020;21(2):e89–97.
 132. van der Lugt NM, Smits-Wintjens VEJ, van Zwieten PHT, Walther FJ. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: A retrospective follow-up study. *BMC Pediatr.* 2010;10:52.
 133. Stensvold HJ, Strommen K, Lang AM, Abrahamsen TG, Steen EK, Pripp AH, et al. Early enhanced parenteral nutrition, hyperglycemia, and death among extremely low-birth-weight infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1003–10.
 134. Ramel SE, Long JD, Gray H, Durrwachter-Erno K, Demerath EW, Rao R. Neonatal hyperglycemia and diminished long-term growth in very low birth weight preterm infants. *J Perinatol.* 2013;33(11):882–6.
 135. Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, Labib M, Elsada M, Aly H. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2014;34(6):453–7.
 136. Mitanchez-Mokhtari. Both Relative Insulin Resistance and Defective Islet β -Cell Processing of. *Pediatrics.* 2004;113(3):537–41.
 137. Pertierra Cortada Á, Iglesias Platas I. Hipoglucemia neonatal. *An Pediatr Contin.* 2013;11(3):142–51.
 138. Sharma A, Davis A, Shekhawat PS. Hypoglycemia in the preterm neonate: Etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):335–40.
 139. Duvanel CB, Fawer CL, Colling J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr.* 1999;134(4):492–8.
 140. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate.* 2006;90(2):74–86.
 141. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1507–18.

142. Goode RH, Rettiganti M, Li J, Lyle RE, Whiteside-Mansell L, Barrett KW, et al. Developmental outcomes of preterm infants with neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2016;138(6).
143. Van Kempen AAMW, Van Der Crabben SN, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP. Stimulation of gluconeogenesis by intravenous lipids in preterm infants: Response depends on fatty acid profile. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2006;290(4).
144. Sunehag AL. Parenteral glycerol enhances gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res*. 2003;53(4):635–41.
145. Andronikou S, Hanning I. Parenteral nutrition effect on serum insulin in the preterm infant. *Pediatrics*. 1987;80(5):693–7.
146. Mahaveer A, Grime C, Morgan C. Increasing early protein intake is associated with a reduction in insulin-treated hyperglycemia in very preterm infants. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(3):399–405.
147. Burgess L, Morgan C, Mayes K, Tan M. Plasma arginine levels and blood glucose control in very preterm infants receiving 2 different parenteral nutrition regimens. *J Parenter Enter Nutr*. 2014;38(2):243–53.
148. Yang J, Chi Y, Burkhardt BR, Guan Y, Wolf BA. Leucine metabolism in regulation of insulin secretion from pancreatic beta cells. *Nutr Rev*. 2010;68(5):270–9.
149. Hay WW, Brown LD, Denne SC. Energy requirements, protein-energy metabolism and balance, and carbohydrates in preterm infants. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional Care of Preterm Infants Guidelines World Rev Nutr Diet*. Basel: Karger; 2014. p. 64–81.
150. Adamkin DH. Energy. In: *Nutritional strategies for the very low birth weight infant*. Cambridge University Press; 2009.
151. Riedijk MA, Van Goudoever JB. Splanchnic metabolism of ingested amino acids in neonates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(1):58–62.
152. Martorell R. Physical growth and development of the malnourished child: Contributions from 50 years of research at INCAP. *Food Nutr Bull*. 2010;31(1):68–82.
153. Su BH. Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(1):5–13.
154. Embleton ND. Optimal protein and energy intakes in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):831–7.

155. Tian T, Coons J, Chang H, Chwals WJ. Overfeeding-associated hyperglycemia and injury-response homeostasis in critically ill neonates. *J Pediatr Surg.* 2018;53(9):1688–91.
156. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2309–14.
157. Grupo de Nutrición de la Sociedad Española de Neonatología. *Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros de muy bajo peso.* Madrid: Ergon; 2013.
158. Fris-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics.* 1961;28(2):169–81.
159. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr.* 1982;35(5 Suppl.):1169–75.
160. Haggarty P. Fatty acid supply to the human fetus. *Annu Rev Nutr.* 2010;30:237–55.
161. Fusch C, Jochum F. Water, Sodium, Potassium and Chloride. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, editors. *Nutritional Care of Preterm Infants Guidelines World Rev Nutr Diet.* Basel: Karger; 2014. p. 99–120.
162. Verma RP, Shibli S, Komaroff E. Postnatal transitional weight loss and adverse outcomes in extremely premature neonates. *Pediatr Rep.* 2017;9(1):6962.
163. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2344–53.
164. Segar JL. A physiological approach to fluid and electrolyte management of the preterm infant: Review. *J Neonatal Perinatal Med.* 2020;13(1):11–9.
165. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2360–5.
166. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, de Felice C, Robillard PY, et al. Initial Amino Acid Intake Influences Phosphorus and Calcium Homeostasis in Preterm Infants - It Is Time to Change the Composition of the Early Parenteral Nutrition. *PLoS One.* 2013;8(8):1–9.
167. Moltu SJ, Strømmen K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Brække K, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances

- and septicemia - A randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2013;32(2):207–12.
168. Christmann V, De Grauw AM, Visser R, Matthijsse RP, Van Goudoever JB, Van Heijst AFJ. Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):398–403.
169. Justyna CK. Mineral and nutritional requirements of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(1):101071.
170. Mulla S, Stirling S, Cowey S, Close R, Pullan S, Howe R, et al. Severe hypercalcaemia and hypophosphataemia with an optimised preterm parenteral nutrition formulation in two epochs of differing phosphate supplementation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(5):F451–5.
171. Bustos Lozano G, Soriano-Ramos M, Pinilla Martín MT, Chumillas Calzada S, García Soria CE, Pallás-Alonso CR. Early Hypophosphatemia in High-Risk Preterm Infants: Efficacy and Safety of Sodium Glycerophosphate From First Day on Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2019;43(3):419–25.
172. Mackay MW, Cash J, Farr F, Holley M, Jones K, Boehme S. Improving Pediatric Outcomes through Intravenous and Oral Medication Standardization. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2009;14(4):226–35.
173. Yeung MY, Smyth JP, Maheshwari R, Shah S. Evaluation of standardized versus individualized total parenteral nutrition regime for neonates less than 33 weeks gestation. *J Paediatr Child Health.* 2003;39(8):613–7.
174. Puangco MA, Nguyen HL, Sheridan MJ. Computerized PN ordering optimizes timely nutrition therapy in a neonatal intensive care unit. *J Am Diet Assoc.* 1997; 97(3):258-61.
175. Rigo J, Marlowe ML, Bonnot D, Senterre T, Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E, et al. Benefits of a new pediatric triple-chamber bag for parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):210–7.
176. Riskin A, Picaud JC, Shamir R, Braegger C, Bronsky J, Cai W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2409–17.
177. Simmer K, Rakshasbhuvankar A, Deshpande G. Standardised parenteral nutrition. *Nutrients.* 2013;5(4):1058–70.
178. 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):1–8.
179. Iacobelli S, Viaud M, Lapillonne A, Robillard PY, Gouyon JB, Bonsante F, et al. Nutrition practice, compliance to guidelines and postnatal growth in moderately premature babies: The NUTRIQUAL French survey. *BMC Pediatr*. 2015;15(1):1–7.
 180. 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.
 181. Evering VHM, Andriessen P, Duijsters CEP, Brogtrop J, Derijks LJJ. The Effect of Individualized Versus Standardized Parenteral Nutrition on Body Weight in Very Preterm Infants. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):339–44.
 182. Elstgeest LE, Martens SE, Lopriore E, Walther FJ, Te Pas AB. Does parenteral nutrition influence electrolyte and fluid balance in preterm infants in the first days after birth? *PLoS One*. 2010;5(2):5–10.
 183. Morgan C, Tan M. Attainment Targets for Protein Intake Using Standardised, Concentrated and Individualised Neonatal Parenteral Nutrition Regimens. *Nutrients*. 2019;11(9):2167.
 184. Roa I, Meruane M. Desarrollo del aparato digestivo. *Int J Morphol*. 2012;30(4):1285–94.
 185. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):629S-634S.
 186. Montgomery RK, Mulberg AE, Grand RJ. Development of the human gastrointestinal tract: Twenty years of progress. *Gastroenterology*. 1999;116(3):702–31.
 187. Dasgupta S. Amniotic fluid: Source of trophic factors for the developing intestine. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(1):38-47.
 188. Lenfestey MW, Neu J. Gastrointestinal Development: Implications for Management of Preterm and Term Infants. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(4):773–91.
 189. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(Suppl 1):8–18.
 190. Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kliegman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: Preliminary report of a randomized trial. *J Pediatr*. 1988;112(4):622–9.

191. Slagle TA, Gross SJ. Effect of early low-volume enteral substrate on subsequent feeding tolerance in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1988;113(3):526–31.
192. Mishra S, Agarwal R, Jeevasankar M, Deodari AK, Paul V. Minimal enteral nutrition. *Indian J Pediatr*. 2008;75(3):267–9.
193. Civardi E, Garofoli F, Tzialla C, Pozzi M, Stronati M. Trophic feeding for very preterm or very low birth weight infants. *Ital J Pediatr*. 2015;41(Suppl. 1):A3.
194. Taylor SN. Solely human milk diets for preterm infants. *Semin Perinatol* . 2019;43(7):151158.
195. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *J Parenter Enter Nutr*. 2012;36(5):506–23.
196. Wanli Xu, Michelle Judge, Kendra Maas, Naveed Hussain, Jacqueline M. McGrath, Wendy A. Henderson and XC. Systematic Review of the Effect of Enteral Feeding on Gut Microbiota in Preterm Infants. *J Obs Gynecol Neonatal Nurs*. 2018;47(3):451–63.
197. Beghetti I, Biagi E, Martini S, Brigidi P, Corvaglia L, Aceti A. Human milk’s hidden gift: Implications of the milk microbiome for preterm infants’ health. *Nutrients*. 2019;11(12):1–13.
198. Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamano T, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(5):524–8.
199. Berseth CL, Nordyke C. Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity in preterm infants. *Am J Physiol* . 1993;264(6 Pt 1):G1046-51.
200. Lapillonne A, Campeotto F, Dupont C. Nutrition trophique et maturation du tube digestif de l’enfant prématuré. *J Gynecol Obs Biol Reprod*. 2004;33:127–8.
201. Sisk PM, Lovelady CA, Gruber KJ, Dillard RG, O’Shea TM. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh ≤ 1250 grams. *Pediatrics*. 2008;121(6): e1528-33
202. 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.
203. Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, Corvaglia L, Montirosso R, Picaud JC, et al. Human milk in feeding premature infants: Consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol*

- Nutr. 2015;61(3):S16–9.
204. Sáenz de Pipaón M, Closa R, Gormaz M, Linés M, Narbona E, Rodríguez-Martínez G, et al. Nutritional practices in very low birth weight infants: a national survey ¿Cuál es la nutrición que administramos a nuestros recién nacidos de muy bajo peso en las unidades neonatales?: una encuesta nacional. *Nutr Hosp.* 2017;34(5):1067–72.
 205. Moreno Algarra MC, Fernández Romero V, Sánchez Tamayo T, Espinosa Fernández MG, Salguero García E. Variabilidad en las prácticas sobre alimentación enteral del prematuro entre hospitales españoles de la red SEN-1500. *An Pediatr.* 2017;87(5):245–52.
 206. Stevens TP, Shields E, Campbell D, Combs A, Horgan M, La Gamma EF, et al. Variation in Enteral Feeding Practices and Growth Outcomes among Very Premature Infants: A Report from the New York State Perinatal Quality Collaborative. *Am J Perinatol.* 2015;33(1):9–19.
 207. WHO. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low-and middle-income countries. Geneva WHO. 2011;16–45.
 208. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49–74.
 209. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr.* 2013;162(3 Suppl.):S17–25.
 210. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):1–14.
 211. Boyce C, Watson M, Lazidis G, Reeve S, Dods K, Simmer K, et al. Preterm human milk composition: A systematic literature review. *Br J Nutr.* 2016;116(6):1033–45.
 212. Mimouni FB, Lubetzky R, Yochpaz S, Mandel D. Preterm Human Milk Macronutrient and Energy Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Perinatol.* 2017;44(1):165–72.
 213. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Sukanuma M, Sukanuma H, et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients.* 2018;10(6):1–36.
 214. Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review. *Clin Perinatol.* 2017;44(1):49–67.
 215. Cañizo Vázquez D, Salas García S, Izquierdo Renau M, Iglesias-Platas I. Availability

- of donor milk for very preterm infants decreased the risk of necrotizing enterocolitis without adversely impacting growth or rates of breastfeeding. *Nutrients*. 2019;11(8):1895.
216. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Villamor E. Mother's own milk and bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2019;7:224.
217. Raghuvver TS, Zackula R. Strategies to prevent severe retinopathy of prematurity: A 2020 update and meta-analysis. *Neoreviews*. 2020;21(4):e249–63.
218. Lechner BE, Vohr BR. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed Human Milk: A Systematic Review. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):69–83.
219. Boquien CY. Human milk: An ideal food for nutrition of preterm newborn. *Front Pediatr*. 2018;6:295.
220. WHO, UNICEF. Global strategy for infant and young child feeding. 2003. Geneva.
221. Mills L, Coulter L, Savage E, Modi N. Macronutrient content of donor milk from a regional human milk bank: Variation with donor mother-infant characteristics. *Br J Nutr*. 2019;122(10):1155–67.
222. Perrin MT, Belfort MB, Hagadorn JI, McGrath JM, Taylor SN, Tosi LM, et al. The Nutritional Composition and Energy Content of Donor Human Milk: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2020; 11(4):960-970.
223. Quitadamo PA, Palumbo G, Cianti L, Napolitano ML, Coviello C, Lurdo P, et al. Might the Mothers of Premature Babies Feed Them and Devote Some Milk to the Milk Bank? *Int J Pediatr*. 2018;2018: 3628952.
224. Peila C, Moro GE, Bertino E, Cavallarin L, Giribaldi M, Giuliani F, et al. The effect of holder pasteurization on nutrients and biologically-active components in donor human milk: A review. *Nutrients*. 2016;8(8):477.
225. Bertino E, Giuliani F, Baricco M, Di Nicola P, Peila C, Vassia C, et al. Benefits of donor milk in the feeding of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013;89(Suppl. 2):S3–6.
226. Brown JVE, Walsh V, McGuire W. Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8:CD002972 .
227. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Kramer BW, Villamor E. Donor human milk protects against bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(2):238.

228. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Optimization of human milk fortification for preterm infants: New concepts and recommendations. *J Perinat Med.* 2010;38(3):233–8.
229. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An Exclusively Human Milk-Based Diet Is Associated with a Lower Rate of Necrotizing Enterocolitis than a Diet of Human Milk and Bovine Milk-Based Products. *J Pediatr.* 2010;156(4):562-7.e1.
230. Assad M, Elliott MJ, Abraham JH. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet. *J Perinatol.* 2016;36(3):216–20.
231. Huston RK, Markell AM, McCulley EA, Gardiner SK, Sweeney SL. Improving Growth for Infants ≤ 1250 Grams Receiving an Exclusive Human Milk Diet. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(5):671–8.
232. Eibensteiner F, Auer-Hackenberg L, Jilma B, Thanhaeuser M, Wald M, Haiden N. Growth, feeding tolerance and metabolism in extreme preterm infants under an exclusive human milk diet. *Nutrients.* 2019;11(7):1443.
233. Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, Patole S. Human Milk–Derived Fortifiers Compared with Bovine Milk–Derived Fortifiers in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2020;11(5):1325-1333.
234. Premkumar MH, Pammi M, Suresh G. Human milk-derived fortifier versus bovine milk-derived fortifier for prevention of mortality and morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;11:CD013145.
235. Arslanoglu S, Boquien CY, 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.
236. Brown JVE, Embleton ND, Harding JE, Mcguire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5:CD000343.
237. 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.
238. Schulz E V., Murphy HJ, Taylor SN. Sooner or later: Does early human milk fortification improve outcomes? *J Perinatol.* 2018;38(4):311–4.

239. Alyahya W, Simpson J, Garcia AL, MacTier H, Edwards CA. Early versus Delayed Fortification of Human Milk in Preterm Infants: A Systematic Review. *Neonatology*. 2020;117(1):24–32.
240. Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The Incidence of Necrotizing Enterocolitis After Introducing Standardized Feeding Schedules for Infants Between 1250 and 2500 Grams and Less Than 35 Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2000;105(2):379–84.
241. Patole S. Prevention of Necrotizing Enterocolitis: Year 2004 and beyond. *J Matern Neonatal Med* . 2005;17(1):69–80.
242. Belling-Dierks F, Glaser K, Wirbelauer J, Rücker V, Frieauff E. Does rapid enteral feeding increase intestinal morbidity in very low birth weight infants? A retrospective analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2017;30(22):2690–6.
243. Oddie SJ, Young L, Mcguire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD001241.
244. Salas AA, Li P, Parks K, Lal C V., Martin CR, Carlo WA. Early progressive feeding in extremely preterm infants: A randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(3):365–70.
245. Dorling J, Abbott J, Berrington J, Bosiak B, Sc M, Bowler U, et al. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1434–43.
246. Wang Y, Zhu W, Luo B ru. Continuous feeding versus intermittent bolus feeding for premature infants with low birth weight: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2019; 74:775-783.
247. Rövekamp-Abels LWW, Hogewind-Schoonenboom JE, De Wijs-Meijler DPM, Maduro MD, Jansen-Van Der Weide MC, Van Goudoever JB, et al. Intermittent Bolus or Semicontinuous Feeding for Preterm Infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(6):659–64.
248. Bozzetti V, De Angelis C, Tagliabue PE. Nutritional approach to preterm infants on noninvasive ventilation: An update. *Nutrition*. 2017;37:14–7.
249. Mizumoto H, Kawai M, Yamashita S, Hata D. Intraday glucose fluctuation is common in preterm infants receiving intermittent tube feeding. *Pediatr Int*. 2016;58(5):359–62.
250. Premji S, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev*.

- 2011;11:CD001819.
251. Razak A. Two-Hourly versus Three-Hourly Feeding in Very Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* 2020;37(9):898-906.
 252. Rüdiger M, Herrmann S, Schmalisch G, Wauer RR, Hammer H, Tschirch E. Comparison of 2-h versus 3-h enteral feeding in extremely low birth weight infants, commencing after birth. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2008;97(6):764–9.
 253. Ibrahim NR, Kheng TH, Nasir A, Ramli N, Foo JLK, Alwi SHS, et al. Two-hourly versus 3-hourly feeding for very low birthweight infants: A randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(3):F225–9.
 254. Anushree N, Shaw S, Negi V. 2 Hourly versus 3 Hourly Feeding Schedule in Very Low Birth Weight Preterm Neonates. *J Mar Med Soc.* 2018;20:96–9.
 255. DeMauro SB, Abbasi S, Lorch S. The impact of feeding interval on feeding outcomes in very low birth-weight infants. *J Perinatol.* 2011;31(7):481–6.
 256. Chu E, Freck S, Zhang L, Bhakta KY, Mikhael M. Three-hourly feeding intervals are associated with faster advancement in very preterm infants. *Early Hum Dev.* 2019;131:1–5.
 257. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants : 2013;(3):816–26.
 258. Malikiwi AI, Lee YM, Davies-Tuck M, Wong FY. Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28 weeks gestation. *Early Hum Dev.* 2019;131:29–35.
 259. Klevebro S, Westin V, Stoltz Sjöström E, Norman M, Domellöf M, Edstedt Bonamy AK, et al. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1289–95.
 260. Cormack BE, Harding JE, Miller SP, Bloomfield FH. The influence of early nutrition on brain growth and neurodevelopment in extremely preterm babies: A narrative review. *Nutrients.* 2019;11(9):2029.
 261. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr.* 2013;162(3 Suppl):S7-16.
 262. Embleton ND. Early nutrition and later outcomes in preterm infants. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:26–32.
 263. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Rosemary D, Stoll BJ, et al. Early

- nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2011;69(6):522–9.
264. Ramel SE, Brown LD, Georgieff MK. The Impact of Neonatal Illness on Nutritional Requirements—One Size Does Not Fit All. *Curr Pediatr Rep* . 2014;24(2):248–54.
265. Sundström Rehal M, Tjäder I, Wernerman J. Nutritional needs for the critically ill in relation to inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(2):138–43.
266. Andrews ET, Ashton JJ, Pearson F, Beattie RM, Johnson MJ. Early postnatal growth failure in preterm infants is not inevitable. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(3):10–2.
267. 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.
268. Cormack BE, Bloomfield FH. Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(5):399–404.
269. Moltu SJ, Blakstad EW, Strømmen K, Almaas AN, Nakstad B, Rønnestad A, et al. Enhanced feeding and diminished postnatal growth failure in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(3):344–51.
270. Späth C, Zamir I, Sjöström ES, Domellöf M. Use of Concentrated Parenteral Nutrition Solutions Is Associated With Improved Nutrient Intakes and Postnatal Growth in Very Low-Birth-Weight Infants. *J Parenter Enter Nutr*. 2020;44(2):327–36.
271. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;120(6):1286–96.
272. Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C, D’Ascenzo R, Mazzoni N, Peretti A, et al. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: A randomized clinical trial. *J Pediatr*. 2013;163(5):1278-1282.e1.
273. Bellagamba MP, Carmenati E, D’Ascenzo R, Malatesta M, Spagnoli C, Biagetti C, et al. One extra gram of protein to preterm infants from birth to 1800g: A single-blinded randomized clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(6):879–84.
274. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance. *Surv*

- Ophthalmol. 2018;63(5):618–37.
275. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382(9902):1445–57.
276. Lenhartova N, Matasova K, Lasabova Z, Javorcka K, Calkovska A. Impact of early aggressive nutrition on retinal development in premature infants. *Physiol Res*. 2017;66(2):S215–26.
277. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engström E, Hård AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(10):5804–8.
278. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: A risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000;4(6):343–7.
279. Hellström A, Hård AL, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: New, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. 2009;123(4):e638-45.
280. Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, Tunay ZO, Tok L, Erdevi O, et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye*. 2011;25(6):725–9.
281. Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr*. 2015;58(2):52–9.
282. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A, et al. Early Nutrition and Weight Gain in Preterm Newborns and the Risk of Retinopathy of Prematurity. *PLoS One*. 2013;8(5):1–7.
283. Sjöström ES, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(2):F108–13.
284. Lin L, Binenbaum G. Postnatal weight gain and retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol*. 2019;43(6):352–9.
285. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LEH, Ley D, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol*.

- 2009;127(5):622–7.
286. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianoy RS. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye*. 2012;26(3):400–6.
287. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics*. 2011;127(3):e607-14.
288. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Huang J, Dreiseitl S, Antigua J, et al. The CHOP postnatal weight gain, birth weight, and gestational age retinopathy of prematurity risk model. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(12):1560–5.
289. Cao JH, Wagner BD, McCourt EA, Cerda A, Sillau S, Palestine A, et al. The Colorado-retinopathy of prematurity model (CO-ROP): Postnatal weight gain screening algorithm. *J AAPOS*. 2016;20(1):19–24.
290. Binenbaum G, Bell EF, Donohue P et al. Development of Modified Screening Criteria for Retinopathy of Prematurity: Primary Results From the Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity Study. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(9):1034–40.
291. Zhou J, Shukla V V., John D, Chen C. Human milk feeding as a protective factor for retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1576–86.
292. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Hassan Murad M, Alahdab F. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153387
293. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: A significant update. *J Perinatol*. 2016;36(11):913–20.
294. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):167-172.
295. Poindexter BB, Martin CR. Impact of Nutrition on Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):797–806.
296. Tracy MK, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary outcomes of prematurity. *Pediatr Ann*. 2019;48(4):e148–53.
297. Arigliani M, Spinelli AM, Liguoro I, Cogo P. Nutrition and lung growth. *Nutrients*. 2018;10(7):919.
298. De Carlo Massaro G, Radaeva S, Clerch LB, Massaro D. Lung alveoli: Endogenous

- programmed destruction and regeneration. *Am J Physiol.* 2002;283(2 27-2):305–9.
299. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):200–8.
300. Mataloun MMGB, Rebello CM, Mascaretti RS, Dohnnikoff M, Leone CR. Pulmonary responses to nutritional restriction and hyperoxia in premature rabbits. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3):179–85.
301. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med.* 2011;11:7.
302. Gianni ML, Roggero P, Colnaghi MR, Piemontese P, Amato O, Orsi A, et al. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: A prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):1–6.
303. Uberos J, Jimenez-Montilla S, Molina-Oya M, Luis García-Serrano J. Early energy restriction in premature infants and bronchopulmonary dysplasia: A cohort study. *Br J Nutr.* 2020;123(9):1024–31.
304. Al-Jebawi Y, Argawal N, Groh Wargo S, Shekhawat P, Mhanna MJ. Low caloric intake and high fluid intake during the first week of life are associated with the severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2020;13(2):207–14.
305. Ma L, Zhou P, Neu J, Lin HC. Potential Nutrients for Preventing or Treating Bronchopulmonary Dysplasia. *Paediatr Respir Rev.* 2017;22:83–8.
306. Hsiao CC, Lin HC, Chang YJ, Yang SP, Tsao LY, Lee CH, et al. Intravenous fish oil containing lipid emulsion attenuates inflammatory cytokines and the development of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: A double-blind, randomized controlled trial. *Clin Nutr .* 2019;38(3):1045–52.
307. Manley BJ, Makrides M, Collins CT, McPhee AJ, Gibson RA, Ryan P, et al. High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: Respiratory and allergy outcomes. *Pediatrics.* 2011;128(1):e71-77.
308. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;8:CD000501.
309. 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.
310. Schneider N, Garcia-Rodenas CL. Early nutritional interventions for brain and cognitive development in preterm infants: A review of the literature. *Nutrients*. 2017;9(3):187.
311. Coviello C, Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Leemans A, Peels B, et al. Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. *Pediatr Res*. 2018;83(1):102–10.
312. Dubois J, Benders M, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko S V., et al. Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cereb Cortex*. 2008;18(6):1444–54.
313. Clouchoux C, Guizard N, Evans AC, Du Plessis AJ, Limperopoulos C. Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* . 2012;206(2):173.e1-173.e8.
314. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* . 2009;8(1):110–24.
315. Bouyssi-Kobar M, Du Plessis AJ, McCarter R, Brossard-Racine M, Murnick J, Tinkleman L, et al. Third Trimester Brain Growth in Preterm Infants Compared with in Utero Healthy Fetuses. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(3):145–6.
316. Belfort MB, Rame SE. NICU diet, physical growth and nutrient accretion, and preterm infant brain development. *Neoreviews*. 2019;20(7):e385–96.
317. Tan MJ, Cooke RW. Improving head growth in very preterm infants - A randomised controlled trial I: Neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(5):337–41.
318. Tan M, Abernethy L, Cooke R. Improving head growth in preterm infants - A randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(5):342–6.
319. Vinall J, Grunau RE, Brant R, Chau V, Poskitt KJ, Synnes AR, et al. Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Sci Transl Med*. 2013;5(168):1–11.
320. Beauport L, Schneider J, Faouzi M, Hagmann P, Hüppi PS, Tolsa JF, et al. Impact of

- Early Nutritional Intake on Preterm Brain: A Magnetic Resonance Imaging Study. *J Pediatr* . 2017;181:29-36.e1.
321. Strømmen K, Blakstad EW, Moltu SJ, Almaas AN, Westerberg AC, Amlien IK, et al. Enhanced nutrient supply to very low birth weight infants is associated with improved white matter maturation and head growth. *Neonatology*. 2015;107(1):68–75.
322. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Davis JA, Bamford MFM, et al. Early diet in preterm babies and developmental status in infancy. *Arch Dis Child*. 1989;64(11):1570–8.
323. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: Relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2006;148(3):300-305.
324. 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.
325. Raghuram K, Yang J, Church PT, Cieslak Z, Synnes A, Mukerji A, et al. Head growth trajectory and neurodevelopmental outcomes in preterm neonates. *Pediatrics*. 2017;140(1): e20170216.
326. Shah PS, Wong KY, Merko S, Bishara R, Dunn M, Asztalos E, et al. Postnatal growth failure in preterm infants: Ascertainment and relation to long-term outcome. *J Perinat Med*. 2006;34(6):484–9.
327. Cester EA, Bloomfield FH, Taylor J, Smith S, Cormack BE. Do recommended protein intakes improve neurodevelopment in extremely preterm babies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F243–7.
328. Power VA, Spittle AJ, Lee KJ, Anderson PJ, Thompson DK, Doyle LW, et al. Nutrition, Growth, Brain Volume, and Neurodevelopment in Very Preterm Children. *J Pediatr*. 2019;215:50-55.e3.
329. Chan SHT, Johnson MJ, Leaf AA, Vollmer B. Nutrition and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A systematic review. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2016;105(6):587–99.
330. Hartman C, Shamir R, Simchowicz V, Lohner S, Cai W, Decsi T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition:

- Complications. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2418–29.
331. Singhal A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(3):236–40.
332. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet.* 2003;361:1089–97.
333. Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, Ávila A, Íñiguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1267–72.
334. Kajantie E, Osmond C, Barker DJP, Eriksson JG. Preterm birth - A risk factor for type 2 diabetes? The Helsinki Birth Cohort study. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2623–5.
335. Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: A systematic review. *Arch Dis Child.* 2014;99(4):362–8.
336. 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 abstract. *Pediatrics.* 2013;131(4):1240–63.
337. Embleton ND, Korada M, Wood CL, Pearce MS, Swamy R, Cheetham TD. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child.* 2016;101(11):1026–31.
338. Posod A, Komazec IO, Kager K, Peglow UP, Griesmaier E, Schermer E, et al. Former very preterm infants show an unfavorable cardiovascular risk profile at a preschool age. *PLoS One.* 2016;11(12):1–13.
339. Ordóñez-Díaz MD, Gil-Campos M, Flores-Rojas K, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera-García CM, de la Torre-Aguilar MJ, et al. Plasma adipokines profile in prepubertal children with a history of prematurity or extrauterine growth restriction. *Nutrients.* 2020;12(4):1201.
340. Mathai S, Derraik JGB, Cutfield WS, Dalziel SR, Harding JE, Biggs J, et al. Increased adiposity in adults born preterm and their children. *PLoS One.* 2013;8(11):1–8.
341. Ou-Yang MC, Sun Y, Liebowitz M, Chen CC, Fang ML, Dai W, et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2020;15(5):1–18.
342. De Jong F, Monuteaux MC, Van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure.

- Hypertension. 2012;59(2):226–34.
343. Vohr BR, Heyne R, Bann C, Das A, Higgins RD, Hintz SR. High blood pressure at early school age among extreme preterms. *Pediatrics*. 2018;142(2): e20180269.
344. Willemsen RH, Leunissen RWJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Prematurity is not associated with reduced insulin sensitivity in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1695–700.
345. Breukhoven PE, Kerkhof GF, Willemsen RH, Hokken-Koelega ACS. Fat mass and lipid profile in young adults born preterm. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1294–302.
346. 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.
347. Thureen PJ. The neonatologist’s dilemma: Catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants - What are optimal growth rates? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4 Suppl. 3):152–4.
348. Brown LD, Hay WW. The nutritional dilemma for preterm infants: How to promote neurocognitive development and linear growth, but reduce the risk of obesity. *J Pediatr*. 2013;163(6):1543–5.
349. 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.
350. Tremblay G, Boudreau C, Bélanger S, St-Onge O, Pronovost E, Simonyan D, et al. Body Composition in Very Preterm Infants: Role of Neonatal Characteristics and Nutrition in Achieving Growth Similar to Term Infants. *Neonatology*. 2017;111(3):214–21.
351. Atchley CB, Cloud A, Thompson D, Blunt MH, Satnes KJ, Szyld E, et al. Enhanced Protein Diet for Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(2):218–23.
352. Belfort MB, Anderson PJ, Nowak VA, Lee KJ, Molesworth C, Thompson DK, et al. Breast Milk Feeding, Brain Development, and Neurocognitive Outcomes: A 7-Year Longitudinal Study in Infants Born at Less Than 30 Weeks’ Gestation. *J Pediatr*. 2016;177:133-139.e1.
353. 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.
354. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SMP, Van Goudoever JB. Optimal growth of preterm infants. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:149–55.
355. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr.* 2013;79(4): 262.e1-6.
356. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187(1):1–7.
357. Patz A. The new international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(8):1129.
358. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependimal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 g. *J Pediatr.* 1978;94(4):529–34.
359. 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.
360. Fenton TR, Griffin IJ, Hoyos A, Groh-Wargo S, Anderson D, Ehrenkranz RA, et al. Accuracy of preterm infant weight gain velocity calculations vary depending on method used and infant age at time of measurement. *Pediatr Res.* 2019;85(5):650–4.
361. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2012;101(2):64–70.
362. 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.
363. Bauer K, Versmold H. Postnatal Weight Loss in Preterm Neonates <1500 g is Due to Isotonic Dehydration of the Extracellular Volume. *Acta Paediatr.* 1989;360:37–42.
364. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, Van Den Akker CHP, Dorst K, Wattimena JL, et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2013;163(3):638-644.e5.

365. 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.
366. Reali A, Greco F, Marongiu G, Deidda F, Atzeni S, Campus R, et al. Individualized fortification of breast milk in 41 Extremely Low Birth Weight (ELBW) preterm infants. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):107–10.
367. 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.
368. Ong KKL, Ahmed ML, Dunger DB, Emmett PM, Preece MA. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: Prospective cohort study. *Br Med J*. 2000;320(7240):967–71.
369. Lin Z, Green RS, Chen S, Wu H, Liu T, Li J, et al. Quantification of EUGR as a measure of the quality of nutritional care of premature infants. *PLoS One*. 2015;10(7):1–10.
370. 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.
371. 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.
372. 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 Neonatal Med*. 2018;31(17):2252–7.
373. Ceratto S, Savino F, Vannelli S, De Sanctis L, Giuliani F. Growth assessment in preterm children from birth to preschool age. *Nutrients*. 2020;12(7):1941.
374. 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; S0022-3476(20)30703-4.

375. Martínez-Jiménez M, Gómez-García F, Gil-Campos M, Pérez-Navero J. Comorbidities in childhood associated with extrauterine growth restriction in preterm infants: a scoping review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(8):1255–65.
376. Lima PAT, De Carvalho M, Da Costa ACC, Moreira MEL. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(1):22–7.
377. Izquierdo Renau M, Martínez-Monseny AF, Gonzalez P, Pociello N, Iglesias-Platas I. In-hospital growth of very preterm infants with and without intrauterine growth restriction. In: 2nd International Conference on Nutrition and Growth. Barcelona; 2014.
378. Bartholomew J, Martin CR, Allred E, Chen ML, Ehrenkranz RA, Dammann O, et al. Risk factors and correlates of neonatal growth velocity in extremely low gestational age newborns. the ELGAN study. *Neonatology.* 2013;104(4):298–304.
379. 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.
380. Wagen A vd, Okken A, Zweens J, G ZW. Composition of postnatal weight loss and subsequent weight gain in preterm infants. *Acta Paediatr.* 1985;74(1):57–61.
381. Heimler R, Doumas BT, Jendrzeczak BM, Nemeth PB, Hoffman RG, Nelin LD. Relationship between nutrition, weight change, and fluid compartments in preterm infants during the first week of life. *J Pediatr.* 1993;122(1):110–4.
382. Rodríguez Martínez G, Ventura P, Samper MP, Sarría A, Pérez-González JM, Moreno L. Changes in body composition during the initial hours of life in breast-fed healthy term newborns. *Biol Neonate.* 2000;77(1):12–6.
383. Rochow N, Fusch G, Mühlhngaus A, Niesytto C, Straube S, Utzig N, et al. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clin Nutr.* 2012;31(1):124–31.
384. Markestad T, Fitzhardinge PM. Growth and development in children recovering from bronchopulmonary dysplasia ./. *J Pediatr.* 1981;98(4):597–602.
385. Groothuis JR, Rosenberg AA. Home Oxygen Promotes Weight Gain in Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Dis Child.* 1987;141(9):992–5.
386. DeMauro SB, Jensen EA, Bann CM, Bell EF, Hibbs AM, Hintz SR, et al. Home oxygen and 2-year outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia.

- Pediatrics. 2019;143(5):e20182956.
387. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(2):106–11.
388. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2003;349(10):959–67.
389. Navarrete CT, Wrage LA, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Growth Outcomes of Preterm Infants Exposed to Different Oxygen Saturation Target Ranges from Birth. *J Pediatr.* 2016;176:62–8.
390. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1959–69.
391. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011190.
392. Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration. *JAMA.* 2018;319(21):2190–201.
393. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(6):611–24.
394. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(1):F17–23.
395. Stefanescu BM, Gillam-Krakauer M, Stefanescu AR, Markham M, Kosinski JL. Very low birth weight infant care: Adherence to a new nutrition protocol improves growth outcomes and reduces infectious risk. *Early Hum Dev.* 2016;94:25–30.
396. Graziano PD, Tauber KA, Cummings J, Graffunder E, Horgan MJ. Prevention of postnatal growth restriction by the implementation of an evidence-based premature infant feeding bundle. *J Perinatol.* 2015;35(8):642–9.

397. Ismail J, Bansal A, Jayashree M, Nallasamy K, Attri S V. Energy Balance in Critically Ill Children with Severe Sepsis Using Indirect Calorimetry: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(6):868–73.
398. De Pipaón MS, Martínez-Biarge M, Dorronsoro I, Salas S, Madero R, Martos GÁ, et al. Growth in preterm infants until 36 weeks' postmenstrual age is close to target recommendations. *Neonatology.* 2014;106(1):30–6.
399. Ng DVY, Unger S, Asbury M, Kiss A, Bishara R, Bando N, et al. Neonatal Morbidity Count Is Associated With a Reduced Likelihood of Achieving Recommendations for Protein, Lipid, and Energy in Very Low Birth Weight Infants: A Prospective Cohort Study. *J Parenter Enter Nutr.* 2018;42(3):623–32.
400. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2004;24(8):482–6.
401. Balakrishnan M, Jennings A, Przystac L, Phornphutkul C, Tucker R, Vohr B, et al. Growth and Neurodevelopmental Outcomes of Early, High-Dose Parenteral Amino Acid Intake in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Parenter Enter Nutr.* 2018;42(3):597–606.
402. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12: CD000503.
403. Stephens BE, Gargus RA, Walden R V., Mance M, Nye J, McKinley L, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2008;28(2):123–8.
404. Iacobelli S, Bonsante F, Vintéjoux A, Gouyon JB. Standardized parenteral nutrition in preterm infants: Early impact on fluid and electrolyte balance. *Neonatology.* 2010;98(1):84–90.
405. Verma R, Shibly S, Fang H, Pollack S. Do early postnatal body weight changes contribute to neonatal morbidities in the extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(2):113–8.
406. Neubauer V, Griesmaier E, Pehböck-Walser N, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U. Poor postnatal head growth in very preterm infants is associated with impaired neurodevelopment outcome. *Acta Paediatr.* 2013;102(9):883–8.
407. Ottolini KM, Andescavage N, Keller S, Limperopoulos C. Nutrition and the developing brain: the road to optimizing early neurodevelopment: a systematic review. *Pediatr Res.*

- 2020;87(2):194–201.
408. Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, et al. Early versus Late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med.* 2016;374(12):1111–22.
409. Van Puffelen E, Vanhorebeek I, Joosten KFM, Wouters PJ, Van den Berghe G, Verbruggen SCAT. Early versus late parenteral nutrition in critically ill, term neonates: a preplanned secondary subgroup analysis of the PEPaNIC multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2018;2(7):505–15.
410. Moon K, Athalye-Jape GK, Rao U, Rao SC. Early versus late parenteral nutrition for critically ill term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4:CD013141.
411. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 2015;32(7):675–82.
412. Christmann V, Visser R, Engelkes M, De Grauw AM, Van Goudoever JB, Van Heijst AFJ. The enigma to achieve normal postnatal growth in preterm infants - Using parenteral or enteral nutrition? *Acta Paediatr.* 2013;102(5):471–9.
413. Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, Shah PS. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: Prospective observational comparison. *J Perinatol.* 2006;26(12):749–54.
414. Yeung MY. Glucose intolerance and insulin resistance in extremely premature newborns, and implications for nutritional management. *Acta Paediatr.* 2006;95(12):1540–7.
415. Mayes K, Tan M, Morgan C. Effect of hyperalimentation and insulin-treated hyperglycemia on tyrosine levels in very preterm infants receiving parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(1):92–8.
416. Thureen PJ.. Effect of Low versus High Intravenous Amino Acid Intake on Very Low Birth Weight Infants in the Early Neonatal Period. *Pediatr Res.* 2003;53(1):24–32.

10. ANEXOS

ANEXO I: Aprobación del comité de ética local

 <p>Fundació Sant Joan de Déu CEIC Fundació Sant Joan de Déu</p>	<p>Informe Dictamen Favorable Projecte Investigació Biomèdica C.I. PIC-95-13 24 de diciembre de 2013</p>
<p>Dr. Jesús Pineda Presidente del CEIC Fundació Sant Joan de Déu</p>	
<p>CERTIFICA</p>	
<p>1º. Que el CEIC Fundació Sant Joan de Déu en su reunión del día 19/12/2013, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:</p>	
<p>Título: <i>"Biomarcadores precoces de la seguridad y eficacia del soporte nutricional en el recién nacido muy prematuro (RNMP)"</i> Código Interno: PIC-95-13</p>	
<p>2º. Considera que:</p>	
<ul style="list-style-type: none">- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.	
<p>3º. Por lo que este CEIC emite un DICTAMEN FAVORABLE.</p>	
<p>4º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:</p>	
<p>CEIC Fundació Sant Joan de Déu</p>	<p>Dra. Isabel Iglesias Platas Hospital de Sant Joan de Déu d'Esplugues de Llobregat</p>
<p>Lo que firmo en Esplugues de Llobregat, a 24 de diciembre de 2013</p>	
<p>Fdo:</p>	
 	
<p>Dr. Jesús Pineda Presidente del CEIC Fundació Sant Joan de Déu</p>	
<p><small>Fundació Sant Joan de Déu - c. Santa Rosa, 89-97, de pineda, 08450 Esplugues de Llobregat / Barcelona Telèfon +34 93 600 97 51 - Fax +34 93 600 97 71 - e-mail: info@fundjod.eu - web: www.fundjod.eu</small></p>	

Anexo II- Publicaciones relacionadas

Comment

It is Time for a Universal Nutrition Policy in Very Preterm Neonates during the Neonatal Period? Comment on: “Applying Methods for Postnatal Growth Assessment in the Clinical Setting: Evaluation in a Longitudinal Cohort of Very Preterm Infants” *Nutrients* 2019, 11, 2772

Antonios Gounaris ^{1,*}, Rozeta Sokou ², Polytimi Panagioutounakou ² and Ioanna N. Grivea ¹

¹ Neonatal Clinic-NICU, University Hospital of Larissa, 413 34 Larissa, Greece; ioanna.grivea@gmail.com

² Neonatal Clinic-NICU, Nikaia General Hospital “Agios Panteleimon”, 184 54 Piraeus, Greece; sokourozeta@yahoo.gr (R.S.); ppppolytimi04@gmail.com (P.P.)

* Correspondence: angounaris@med.uth.gr; Tel.: +30-694-488-7522

Received: 13 February 2020; Accepted: 4 March 2020; Published: 2 April 2020



We have read the article entitled “Applying Methods for Postnatal Growth Assessment in the Clinical Setting: Evaluation in a Longitudinal Cohort of Very Preterm infants” by Montserrat Izquierdo Renau et al. published in *Nutrients* [1].

It is an interesting paper which surprised us with the high prevalence of extrauterine growth restriction (EUGR) in the whole sample, which reaches 56.5% at discharge. Unfortunately, the authors have not provided reliable answers for the causes of this high incidence and furthermore offer no suggestions on how to decrease it, despite the fact that EUGR is firmly correlated at least with negative neurodevelopmental outcome [2].

The authors described as potential predictors of EUGR, the gestational age and the need of oxygen supply during admission, factors that are nonmodifiable. As far as the lower provision of lipids during the first week of life is concerned, the quantity suggested in the paper of 3–3.5 g/kg/day is acceptable worldwide. The same question arises from the next correlation of EUGR in the paper with the maximum percentage of initial weight loss. In this six-year study period (2011–2016), the absence of a realistic suggestion for reducing the high percentage of EUGR creates the impression that EUGR is the predetermined outcome for very preterm neonates (VPN).

We have objections to this and for several policies suggested in this paper as we believe that these may be responsible for this high EUGR.

Our main objection is the lower amount of milk administered during the full enteral feeding period (160–180 mL/kg/day). According to both the WHO (in 2013) [3] and recently from Professor Neena Modi [4], at least 200 mg/kg/day of maternal milk should be offered when VPN reach full enteral feeding. In a recent publication by our team, in some hospitalized VPN who did not have the expected growth, the quantity of milk was increased to more than 200 mg/kg/day [5]. This “aggressive” nutrition that was implemented during the 40–44 weeks postconceptional age (PCA) with the persistent nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) use in unstable VPN contributed to EUGR (<10th centile) 25% for the body weight and 4.6% for the head circumference at discharge [5].

Fluid policy implemented in the paper could have been responsible for the high percentage of initial weight loss, without improving the prevalence of patent ductus arteriosus (more than 40%) of neonates with birth weight (BW) < 1500 g. A decrease of fluids (145–155 mL/kg/day) for the PDA treatment further influenced growth. Hansson et al. reported that fluid restriction for PDA treatment affected negatively energy intakes and growth in VPN [6].

The administration of donor milk for twenty-eight days in neonates with BW < 1000 g and specifically without fortifier during the first two weeks of life is crucial, as the quantity of protein in donor milk is significantly lower than that in mother's own milk [7]. In a very recent paper, Li et al. found that VPN with breast feeding exclusively had significantly less body weight at discharge, comparing to predominantly formula-fed neonates without any difference in adipose tissue mass. Authors concluded that the slower weight gain at discharge of VPN fed with breast milk appears to be due to a deficit in nonadipose tissue mass and may reflect the lower protein intake [8].

In conclusion, the high prevalence of EUGR in this paper is perhaps due to both the quantity and quality of the milk administered. Growth of VPN must be closely followed during the 40 weeks PCA and the content of milk (calories, protein) given should be individualized aiming to minimize the percentage of infants with EUGR.

Author Contributions: Conceptualization, A.G.; Methodology, A.G., R.S.; Writing—Original Draft Preparation, A.G., R.S., P.P., I.N.G.; Writing—Review & Editing, A.G., R.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Renau, M.I.; Aldecoa-Bilbao, V.; Esponera, C.B.; de Mendoza, B.d.H.; Sanz, M.I.; 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](#)] [[PubMed](#)]
2. 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](#)] [[PubMed](#)]
3. World Health Organization. *Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2009.
4. Modi, N. Feeding the very preterm neonate: Four decades of clinical research. In *Neonatal Update 2017: The Science of Newborn Care*; Imperial College: London, UK, 2017.
5. Panagiotounakou, P.; Sokou, R.; Gounari, E.; Konstantinidi, A.; Antonogeorgos, G.; Grivea, I.N.; Daniil, Z.; Gourgouliannis, K.I.; Gounaris, A. Very preterm neonates receiving 'aggressive' nutrition and early nCPAP had similar long-term respiratory outcomes as term neonates. *Pediatr. Res.* **2019**, *86*, 742–748. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Hansson, L.; Lind, T.; Wiklund, U.; Öhlund, I.; Rydberg, A. Fluid restriction negatively affects energy intake and growth in very low birthweight infants with haemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* **2019**, *108*, 1985–1992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Mills, L. Macronutrient content of donor milk from a regional human milk bank: Variation with donor mother–infant characteristics. *Br. J. Nutr.* **2019**, *122*, 1155–1167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Li, Y.; Liu, X.; Modi, N.; Uthaya, S. Impact of breast milk intake on body composition at term in very preterm babies: Secondary analysis of the Nutritional Evaluation and Optimisation in Neonates randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2018**, F1–F7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Reply

Reply: “It Is Time for a Universal Nutrition Policy in Very Preterm Neonates during the Neonatal Period? Comment on: Applying Methods for Postnatal Growth Assessment in the Clinical Setting: Evaluation in a Longitudinal Cohort of Very Preterm Infants *Nutrients* 2019, 11, 2772”

Montserrat Izquierdo Renau ^{1,*}, Victoria Aldecoa-Bilbao ², Carla Balcells Esponera ¹, Beatriz del Rey Hurtado de Mendoza ¹, Martin Iriando Sanz ¹ and Isabel Iglesias-Platas ¹

¹ Neonatology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, BCNatal, Esplugues de Llobregat, 08950 Barcelona, Spain;

cbalcells@sjdhospitalbarcelona.org (C.B.E.); bdelrey@sjdhospitalbarcelona.org (B.d.R.H.d.M.); miriondo@sjdhospitalbarcelona.org (M.I.S.); iiglesias@sjdhospitalbarcelona.org (I.I.-P.)

² Neonatology Department, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, BCNatal, 08028 Barcelona, Spain; valdecoa@clinic.cat

* Correspondence: mizquierdo@sjdhospitalbarcelona.org

Received: 2 March 2020; Accepted: 4 March 2020; Published: 2 April 2020



We would like to thank Gounaris et al. [1] for their comprehensive analysis of our work and their insightful comments toward a better understanding of preterm growth and nutrition.

Even though improvement of postnatal growth and identification of risk factors was one of our aims, the major focus of our paper was to reflect on how different approaches to analyzing postnatal growth can result into confusing and even inaccurate conclusions. Current reported percentages of EUGR are indeed heterogeneous, and range from around the figure in their referenced paper of 25% [2–5] to others more in line with our prevalence of 40–60% [6–8]. Nevertheless, and this was one of the points we were trying to highlight, interpretation must be cautious, because the definitions of EUGR are different, or applied at different time points, or over populations with different prevalence of IUGR or different gestational ages.

Indeed, the discordance between the paper by the Greek authors and ours might be partially explained by this. Their growth outcome is measured as the percentage of patients with body weight under the 10th percentile at discharge. As discussed in our manuscript, we favor the use of z-score difference as classifying growth outcomes by “a centile cut-off point to define growth restriction implies that the presence of IUGR and the z-score of BW will have a huge impact in the final categorization”. The prevalence of SGA/IUGR was double in our patients (7.4% vs. 13.7%) and, as we and others have described [6,9,10], this will have a major impact on postnatal growth. Patients in our sample are also more immature, with a gestational age at birth about one week lower (BPD 26.4 ± 1.8 weeks non-BPD 29.9 ± 1.7 weeks). Additionally, Panagiotounakou et al. set a weight limit of 1500 g in their inclusion criteria. This corresponds to approximately the 50th percentile of weight at around 30 weeks in the Fenton growth charts, and means that, over this gestational age and up to 32 weeks, only newborns with a birth weight under the mean (or a z-score below 0) for their gestational age were included. Loss of z-score at discharge shows a major inverse correlation with the BW z-score, and this is also very likely to have influenced the differences in results.

We would like to state that we are firm believers of the possibility of improving postnatal preterm growth, and that this will start with the identification of risk factors like gestational age or respiratory

illness [11,12], even if these are unmodifiable. The influence of initial weight loss, on the other hand, is an important finding and highlights the relevance of an early start to growth monitoring and support [13]. Our restrictive approach to fluid provision might play a role in EUGR, although evidence in this area of neonatal medicine is low and quite old, it does not seem to favor liberal fluid intake, which might increase the risk of morbidity and mortality [14–16]. However, we disagree with the appreciation that VPI in our unit had a “high percentage of initial weight loss”, with an average of $8.3\% \pm 4.6\%$, which is lower than reported in this population [17,18].

Regarding enteral nutritional policies, the main difference is the supplementation of mother’s milk with formula in the Greek neonatal unit. Human milk has non-nutritional advantages and protects preterm babies from NEC [19], feeding intolerance [20,21], bronchopulmonary dysplasia (BPD) [22] and LOS [23] and might even support better long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcomes [24,25]. International scientific societies recommend the use of donor milk as a complement to own mother’s milk (OMM) when the amount of the latter does not cover the volume requirement of the preterm infant [26], even if somatic growth might be slower, which is not always the case [27,28]. We use routine human milk fortification for both OMM and DHM as recommended by scientific societies [29] when 100 mL/kg/day of HM feeds is obtained. Our sample has an average time to reach full enteral feeds of 13 days, with an average amount of milk of 130 mL/kg on the first day without parenteral nutrition, so usually; fortification of milk was started after the first week of life. In any case, 73% of extremely preterm infants (≤ 28 weeks) in our study were exclusively fed own mother’s milk for the first 28 days of life, and only 7% were receiving solely donor milk.

Although enteral supply in our cohort might seem somewhat low, all analyses were undertaken on actual intakes, rather than prescription. Upper limits recommended by the World Health Organization [30] and ESPGHAN [31] are around 180–200 mL/kg/day, and that is reflected in our protocol. Nevertheless, these volumes were not met, either because of the low prescription by clinicians [32], or due to feeding intolerance, a major problem in preterm enteral nutrition, with up to 40% of infants receiving less milk than initially intended [4]. Incidentally, this seems to be even more of a challenge in the smallest preterm infants and those on non-invasive respiratory support, who tend to develop “CPAP belly syndrome” [33]. Actual feeding volumes of the Greek cohort would have been particularly informative for interpretation.

In conclusion, we have tried to emphasize that improvement of preterm postnatal growth outcomes will first require the standardizations of methods for evaluating and reporting growth. Unexpectedly, nutritional factors had a small impact in growth outcomes in our cohort and we hypothesize that this might indicate that the sickest infants sustain an increased energy expenditure and metabolic interference due to illness and inflammation. Although we do agree that the key for improvement in our unit will have to include optimization of enteral feeding [34], our opinion is that time calls for a more individualized than universal approach, and this will require the development of biochemical and body composition markers as well as the assessment of long term outcomes.

Author Contributions: Conceptualization, M.I.R., V.A.-B. and I.I.-P.; Validation, I.I.-P.; Writing—original draft, M.I.R.; Writing—review & editing, M.I.R., V.A.-B., C.B.E., B.d.R.H.d.M., Funding acquisition, M.I.S. and I.I.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: I.I.-P. received financial support from the National R + D + I Plan (PI13/01562) of the Instituto de Salud Carlos III- ISCIII (Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria), which was cofounded with the European Union Regional Development Fund (FEDER). MIR was supported by a fellowship from “Bombers amb causa” (PFNR00015) and “Vueling” (PFNR0047).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References






1. Gounaris, A.; Sokou, R.; Panagiotounakou, P.; Grieva, I.N. It is time for a universal nutrition policy during the neonatal period? Comment on “Applying methods for postnatal growth assessment in the clinical setting: Evaluation in a longitudinal cohort of very preterm infants”. *Nutrients* **2020**.
2. Panagiotounakou, P.; Sokou, R.; Gounari, E.; Konstantinidi, A.; Antonogeorgos, G.; Grivea, I.N.; Daniil, Z.; Gourgouliannis, K.I.; Gounaris, A. Very preterm neonates receiving “aggressive” nutrition and early nCPAP had similar long-term respiratory outcomes as term neonates. *Pediatr. Res.* **2019**, *86*, 742–748. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Andrews, E.T.; Ashton, J.J.; Pearson, F.; Beattie, R.M.; Johnson, M.J. Early postnatal growth failure in preterm infants is not inevitable. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2019**, *104*, 10–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. McKenzie, B.L.; Edmonds, L.; Thomson, R.; Haszard, J.J.; Houghton, L.A. Nutrition Practices and Predictors of Postnatal Growth in Preterm Infants During Hospitalization: A Longitudinal Study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *66*, 312–317. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Kavurt, S.; Celik, K. Incidence and risk factors of postnatal growth restriction in preterm infants. *J. Matern. Neonatal Med.* **2018**, *31*, 1105–1107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Lee, S.M.; Kim, N.; Namgung, R.; Park, M.; Park, K.; Jeon, J. Prediction of Postnatal Growth Failure among Very Low Birth Weight Infants. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1–8. [[CrossRef](#)]
7. 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. Pediatria* **2018**, *89*, 325–332. [[CrossRef](#)]
8. Hu, F.; Tang, Q.; Wang, Y.; Wu, J.; Ruan, H.; Lu, L.; Tao, Y.; Cai, W. Analysis of Nutrition Support in Very Low-Birth-Weight Infants with Extrauterine Growth Restriction. *Nutr. Clin. Pract.* **2019**, *34*, 436–443. [[CrossRef](#)]
9. Horbar, J.D.; Ehrenkranz, R.A.; Badger, G.J.; Edwards, E.M.; Morrow, K.A.; Soll, R.F.; Buzas, J.S.; Bertino, E.; Gagliardi, L.; Bellù, R. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 Grams: 2000–2013. *Pediatrics* **2015**, *136*, e84–e92. [[CrossRef](#)]
10. Lima, P.A.T.; De Carvalho, M.; Da Costa, A.C.C.; Moreira, M.E.L. Variables associated with extra uterine growth restriction in very low birth weight infants. *J. Pediatr.* **2014**, *90*, 22–27. [[CrossRef](#)]
11. Ofek Shlomai, N.; Reichman, B.; Lerner-Geva, L.; Boyko, V.; Bar-Oz, B. Population-based study shows improved postnatal growth in preterm very-low-birthweight infants between 1995 and 2010. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **2014**, *103*, 498–503. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Ehrenkranz, R.A.; Das, A.; Wrage, L.A.; Poindexter, B.B.; Rosemary, D.; Stoll, B.J.; Oh, W.; Kennedy, E.; National, S. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely low birth weight infants. *Pediatr. Res.* **2011**, *69*, 522–529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Maas, C.; Poets, C.F.; Franz, A.R. Avoiding postnatal undernutrition of vlbw infants during neonatal intensive care: Evidence and personal view in the absence of evidence. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2015**, *100*, F76–F81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Bell, E.F.; Acarregui, M.J. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *2014*. [[CrossRef](#)]
15. Abbas, S.; Keir, A.K. In preterm infants, does fluid restriction, as opposed to liberal fluid prescription, reduce the risk of important morbidities and mortality? *J. Paediatr. Child Health* **2019**, *55*, 860–866. [[CrossRef](#)]
16. Oh, W.; Poindexter, B.B.; Perritt, R.; Lemons, J.A.; Bauer, C.R.; Ehrenkranz, R.A.; Stoll, B.J.; Poole, K.; Wright, L.L. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J. Pediatr.* **2005**, *147*, 786–790. [[CrossRef](#)]
17. Verma, R.P.; Shibli, S.; Komaroff, E. Postnatal transitional weight loss and adverse outcomes in extremely premature neonates. *Pediatr. Rep.* **2017**, *9*, 6962. [[CrossRef](#)]
18. Rochow, N.; Raja, P.; Liu, K.; Fenton, T.; Landau-Crangle, E.; Göttler, S.; Jahn, A.; Lee, S.; Seigel, S.; Campbell, D.; et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr. Res.* **2016**, *79*, 870–879. [[CrossRef](#)]
19. Moro, G.E.; Arslanoglu, S.; Bertino, E.; Corvaglia, L.; Montirosso, R.; Picaud, J.C.; Polberger, S.; Schanler, R.J.; Steel, C.; Van Goudoever, J.; et al. XII. Human milk in feeding premature infants: Consensus statement. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2015**, *61*, S16–S19. [[CrossRef](#)]

20. Bertino, E.; Giuliani, F.; Baricco, M.; Di Nicola, P.; Peila, C.; Vassia, C.; Chiale, F.; Pirra, A.; Cresi, F.; Martano, C.; et al. Benefits of donor milk in the feeding of preterm infants. *Early Hum. Dev.* **2013**, *89*, S3–S6. [[CrossRef](#)]
21. Quigley, M.; Mcguire, W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants (Review). *Cochrane Libr.* **2014**, *4*, 1–92.
22. Villamor-Martínez, E.; Pierro, M.; Cavallaro, G.; Mosca, F.; Kramer, B.W.; Villamor, E. Donor human milk protects against bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* **2018**, *10*, 238. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Miller, J.; Tonkin, E.; Damarell, R.A.; McPhee, A.J.; Sukanuma, M.; Sukanuma, H.; Middleton, P.F.; Makrides, M.; Collins, C.T. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients* **2018**, *10*, 707. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Unger, S.; Gibbins, S.; Zupancic, J.; O'Connor, D.L. DoMINO: Donor milk for improved neurodevelopmental outcomes. *BMC Pediatr.* **2014**, *14*, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Zhou, J.; Shukla, V.V.; John, D.; Chen, C. Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics* **2015**, *136*, e1576–e1586. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Arslanoglu, S.; Corpeleijn, W.; Moro, G.; Braegger, C.; Campoy, C.; Colomb, V.; Decsi, T.; Domellöf, M.; Fewtrell, M.; Hojsak, I.; et al. Donor human milk for preterm infants: Current evidence and research directions. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2013**, *57*, 535–542. [[CrossRef](#)]
27. Vázquez, D.C.; García, S.S.; Renau, M.I.; Iglesias-Platas, I. Availability of donor milk for very preterm infants decreased the risk of necrotizing enterocolitis without adversely impacting growth or rates of breastfeeding. *Nutrients* **2019**, *11*, 1895. [[CrossRef](#)]
28. Quigley, M.; Walsh, V. Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *2014*, CD002971.
29. Arslanoglu, S.; Boquien, C.Y.; King, C.; Lamireau, D.; Tonetto, P.; Barnett, D.; Bertino, E.; Gaya, A.; Gebauer, C.; Grovslie, A.; 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*, 1–14. [[CrossRef](#)]
30. World Health Organisation. *Infant and Young Child Feeding*; WHO: Geneva, Switzerland, 2009; Volume 127.
31. Agostoni, C.; Buonocore, G.; Carnielli, V.P.; De Curtis, M.; Darmaun, D.; Decsi, T.; Domellöf, M.; Embleton, N.D.; Fusch, C.; Genzel-Boroviczeny, O.; 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*, 85–91. [[CrossRef](#)]
32. Embleton, N.E.; Pang, N.; Cooke, R.J. Postnatal malnutrition and growth retardation: An inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* **2001**, *107*, 270–273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Bozzetti, V.; De Angelis, C.; Tagliabue, P.E. Nutritional approach to preterm infants on noninvasive ventilation: An update. *Nutrition* **2017**, *37*, 14–17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Izquierdo, M.; Martínez-Monseny, A.F.; Pociello, N.; Gonzalez, P.; Del Rio, R.; Iriondo, M.; Iglesias-Platas, I. Changes in Parenteral Nutrition during the First Week of Life Influence Early but Not Late Postnatal Growth in Very Low-Birth-Weight Infants. *Nutr. Clin. Pract.* **2016**, *31*, 666–672. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



Article

Plasma Metabolome Alterations Associated with Extrauterine Growth Restriction

Danuta Dudzik ^{1,2}, Isabel Iglesias Platas ^{3,4,*}, Montserrat Izquierdo Renau ^{3,4},
Carla Balcells Esponera ^{3,4}, Beatriz del Rey Hurtado de Mendoza ^{3,4}, Carles Lerin ^{4,5},
Marta Ramón-Krauel ^{4,5} and Coral Barbas ^{1,*}

¹ Centro de Metabolómica y Bioanálisis, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, Urbanización Montepríncipe, Boadilla del Monte, 28660 Madrid, Spain; danuta.dudzik@ceu.es or danuta.dudzik@gumed.edu.pl

² Department of Biopharmaceutics and Pharmacodynamics, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, 80-416 Gdańsk, Poland

³ Neonatal Unit, BCNatal, Hospital Sant Joan de Déu i Clínic, Barcelona University, 08950 Barcelona, Spain; mizquierdo@sjdhospitalbarcelona.org (M.I.R.); cbalcells@sjdhospitalbarcelona.org (C.B.E.); bdelrey@sjdhospitalbarcelona.org (B.d.R.H.d.M.)

⁴ Institut de Recerca Sant Joan de Déu, 08950 Barcelona, Spain; clerin@fsjd.org (C.L.); mramonk@sjdhospitalbarcelona.org (M.R.-K.)

⁵ Endocrinology Department, Hospital Sant Joan de Déu, 08950 Barcelona, Spain

* Correspondence: iiglesias@sjdhospitalbarcelona.org (I.I.P.); cbarbas@ceu.es (C.B.)

Received: 13 March 2020; Accepted: 21 April 2020; Published: 23 April 2020



Abstract: Very preterm infants (VPI, born at or before 32 weeks of gestation) are at risk of adverse health outcomes, from which they might be partially protected with appropriate postnatal nutrition and growth. Metabolic processes or biochemical markers associated to extrauterine growth restriction (EUGR) have not been identified. We applied untargeted metabolomics to plasma samples of VPI with adequate weight for gestational age at birth and with different growth trajectories (29 well-grown, 22 EUGR) at the time of hospital discharge. A multivariate analysis showed significantly higher levels of amino-acids in well-grown patients. Other metabolites were also identified as statistically significant in the comparison between groups. Relevant differences (with corrections for multiple comparison) were found in levels of glycerophospholipids, sphingolipids and other lipids. Levels of many of the biochemical species decreased progressively as the level of growth restriction increased in severity. In conclusion, an untargeted metabolomic approach uncovered previously unknown differences in the levels of a range of plasma metabolites between well grown and EUGR infants at the time of discharge. Our findings open speculation about pathways involved in growth failure in preterm infants and the long-term relevance of this metabolic differences, as well as helping in the definition of potential biomarkers.

Keywords: growth failure; preterm infants; metabolic fingerprinting; multiplatform untargeted metabolomics

1. Introduction

Prematurity is the leading cause of childhood morbidity and mortality. In very preterm infants (VPI), born at or before 32 weeks of gestation, postnatal growth failure is a frequent complication [1] that can worsen short [2] and long [3–5] term outcomes. Even though this condition can be improved through the optimization of feeding protocols [6–8] other non-nutritional known or unknown influences seem to contribute at least as much, as shown by the relatively small impact of nutritional variables in

predicting growth impairment in VPI [1,9]. Furthermore, there is a lack of well-defined stand-alone markers for the prospective evaluation of nutrition and growth in the hospitalized preterm infant [10].

Metabolomic techniques aim to assess a whole array of small molecules present in a sample. This can be performed by selecting a subset of metabolites under a specific hypothesis (targeted metabolomics) or with a discovery (untargeted) approach, trying to identify most of the present components [11]. In recent years, these strategies have been used to search for biomarkers or to uncover underlying pathways in some adult [11], childhood [12], and even perinatal [13,14] conditions, with a special interest in metabolic diseases [15] and altered body composition [16,17].

Untargeted metabolomics relies on the application of a range of analytical technologies to simultaneously evaluate a broad spectrum of metabolites in biological matrices and it might be particularly suited for the neonatal population. It can cope with very small sample volumes, while producing a vast information which is necessary because metabolic pathways have been shown to differ from other stages of life [18], and targeted studies might miss the defining changes in these patients.

The methodology has already offered good insight into the development of biomarkers in stool in a cohort of VPI, by uncovering differences in the microbiome-associated fecal metabolome between healthy patients and those at risk of or suffering from late-onset sepsis (LOS) or necrotizing enterocolitis (NEC) [19,20]. Interestingly, the study of serum in the same individuals [21] did not identify discriminating compounds, suggesting that the success of these strategies requires careful selection of samples and a strict definition of the clinical condition under investigation. As a global process, growth would be expected to impact both serum and urinary profiles and, in fact, a few studies have indicated that this might be the case. Morniroli et al. [22], described some differences in the urine metabolome of VPI at term corrected age when compared to term infants and tried to correlate this to altered body composition. Younge et al. [23] applying mainly a targeted design, reported a longitudinal divergence in the profile of acylcarnitines between two groups of extremely preterm infants (EPI) according to their postnatal growth trajectory and suggesting that these may respond to altered gut microbiome development.

In this context, we aimed to apply a multiplatform untargeted metabolomic design with three complementary analytical platforms (liquid chromatography–mass spectrometry, gas chromatography–mass spectrometry and capillary electrophoresis–mass spectrometry) measuring compounds of different chemical nature in order to ensure maximum coverage for the investigation of metabolic signatures associated with growth restriction during hospital admission in a well-characterized cohort of very preterm infants fed predominantly breast milk. This could contribute to clarify relevant pathways and to identify compounds with potential for the development of future biomarkers.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

Study of biochemical markers of postnatal growth restriction in a prospective cohort of very preterm newborns admitted within 24 hours of birth in a level III neonatal unit between February 2013 and April 2016. Exclusion criteria were death before discharge, major malformations, chromosomal abnormalities or genetic diseases and congenital infection. Only participants with no history of intrauterine growth restriction (IUGR) were selected for metabolomic analyses. The protocol was approved by the local ethics committee (PIC-95-13). Families of eligible babies were approached and signed a written informed consent for participation.

According to their postnatal growth trajectory until discharge, the infants were classified into normally grown or extrauterine growth restricted (EUGR: under the 10th centile or a z-score of -1.28 of weight-for-gestational age) according to local intrauterine growth curves [24] if under 40 weeks postmenstrual age (PMA) or the WHO standards [25] if over 40 weeks PMA. EUGR was further

classified as moderate (between 3rd and 10th centile or z-score -1.88 and -1.28) or severe (under 3rd centile or z-score -1.88).

2.2. Sample Collection and Processing

On the days leading to discharge, and coinciding with collection for clinical reasons whenever possible, a volume of 0.5 mL of blood was drawn from a peripheral vein and collected in an EDTA tube. Efforts were taken to keep extraction times to early morning around 9 am and in a fasted state (2–3 h after the last feeding). The sample was immediately centrifuged (3000 rpm for 5 min) and plasma frozen at -80 °C until further processing.

2.3. Untargeted Metabolomics Analysis

2.3.1. Chemicals

Organic solvents (MS grade), analytical grade formic acid 99%, standard mix for GC-MS containing grain fatty acid methyl ester (FAME) mixture (C8:0–C22:1n9) and chemical standards were from Sigma-Aldrich. Sialylation-grade pyridine was from VWR International BHD Prolabo (Madrid, Spain). Reference mass solutions for LC-MS and CE-MS were from Agilent Technologies. Ultrapure water (Milli-Qplus185 system Millipore, Billerica, MA, USA) was used in preparation of all buffers and standard solutions.

2.3.2. Metabolite Extraction

Metabolite extraction was performed according to standard protocols [26–28]. Briefly, for LC-MS 50 μ L of plasma was mixed with 350 μ L of the solvents, methanol (175 μ L) and MTBE (methyl *tert*-butyl ether) (175 μ L) followed by centrifugation (4000 g, 15 °C, 15 min). For GC-MS analysis, proteins were precipitated by mixing 1 volume of plasma with 3 volumes of cold acetonitrile (1:3), followed by methoxylation with O-methoxyamine hydrochloride (15 mg/mL) in pyridine, and silylation with N,O bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (BSTFA) with 1% trimethylchlorosilane (TMCS). 10 ppm C18:0 methyl ester in heptane was used as internal standard. For CE-MS, 100 μ L of plasma was mixed with 100 μ L of 0.2 M formic acid that contained 5% acetonitrile and 0.4 mM methionine sulfone as internal standard. The sample was transferred to a centrifree ultracentrifugation device (Millipore Ireland Ltd., Carrigtohill, Ireland) with a 30 kDa protein cutoff for deproteinization through centrifugation (2000 g, 4 °C, 70 min).

Quality control (QC) samples were independently prepared for each technique by pooling equal volumes of each sample and following the same extraction procedure as applied for experimental samples. Analyte-free extraction blank samples were also prepared for each analytical run. All samples were randomized independently for metabolite extraction and for corresponding analytical run [29].

2.3.3. Separation and Detection

In order to assess system suitability, blank samples were analyzed at the beginning/end of each run. Quality control samples were injected in order to condition each analytical platform, as well as to check metabolite profile and signal intensity. QC was rerun at the beginning/end, and after every six experimental samples to provide a measurement of the system's stability, performance and reproducibility throughout the entire analysis [29].

2.3.4. Untargeted Metabolomics by LC-TOF-MS

An UHPLC system (Agilent 1290 Infinity LC System, Waldbronn, Germany), equipped with a degasser, two binary pumps, and a thermostated autosampler coupled with Q-TOF LC/MS (6545) system (Agilent), was used in the ESI+ (positive electrospray ionization) and ESI– (negative electrospray ionization) mode to increase the number of detected metabolite ions. Briefly, 0.5 μ L of sample was injected into a thermostated (60 °C) Agilent Poroshell 120 EC-C8 column (150 mm \times 2.1 mm, 2.7 μ m)

with a guard column Ascentis®Express C8 (5 mm × 2.1 mm, 2.7). The flow rate was 0.5 mL/min with solvent A (10 mM ammonium formate in Milli-Q water), and solvent B (10 mM ammonium formate in methanol with 15% of isopropanol) for analysis in positive ionization mode, and solvent A (Milli-Q water with 0.1% formic acid), and solvent B (methanol with 0.1% formic acid and 15% of isopropanol) for analysis in negative ionization mode. Initial conditions at time 0 were 75% B, increasing to 96% B at 23 min. This condition was held until 31 min. The gradient then increased to 100% B by 31.5 min and held until 32.5 min. The system was returned to starting condition by 33 min, followed by a 7 min re-equilibration time, with a total run time of 40 min. Capillary voltage was set to 3.5 kV for positive and negative ionization mode; the drying gas flow rate was 11 L/min at 290 °C and gas nebulizer at 40 psi; fragmentor voltage was 175 V; skimmer and octopole radio frequency voltage (OCT RF Vpp) were set to 65 V and 750 V, respectively. Data were collected in the centroid mode at a scan rate of 1.0 scan/s. Mass spectrometry detection was performed in both positive and negative ESI mode in full scan from m/z 50 to 1000. The reference mass ions m/z 121.0509 (C₅H₄N₄) and m/z 922.0098 (C₁₈H₁₈O₆N₃P₃F₂₄) in positive ionization mode or m/z 112.98568 (C₂O₂F₃(NH₄)) and m/z 1033.9881 (C₁₈H₁₈O₆N₃P₃F₂₄) in negative ionization mode were continuously infused by an automated Calibrant Delivery System (CDS), using a Dual Agilent Jet Stream Electrospray Ionization (Dual AJS ESI) source that continuously introduces a calibrant solution. The analytical conditions were applied according to the method developed by Villaseñor et al. with modifications [28].

2.3.5. Untargeted Metabolomics by GC-Q-MS

A GC system (Agilent Technologies 7890A), equipped with an autosampler (Agilent 7693) and interfaced to an inert mass spectrometer with triple-Axis detector (5975C, Agilent), was used for analysis. Briefly, 2 µL of the derivatized sample was injected in a GC column DB5-MS (30 m length, 0.25 mm, 0.25 µm film 95% dimethyl/ 5% diphenylpolysiloxane) coupled to a pre-column (10 m J&W integrated with Agilent 122-5532G). The injector port was held at 250 °C, and the helium carrier gas flow rate was set at 1.0 mL/min. The split ratio was 1:10. The temperature gradient was programmed for an initial oven temperature of 60 °C (held for 1 min), increased to 325 °C at a rate of 10 °C/min; the system was allowed to cool down for 10 min before the next injection. The detector transfer line, the filament source and the quadrupole temperature were set to 280 °C, 230 °C and 150 °C, respectively. MS detection was performed in electron impact (EI) mode at −70 eV. The mass spectrometer was operated in scan mode over a mass range of m/z 50–600 at a rate of 2.7 scan/s [26].

2.3.6. Untargeted Metabolomics by CE-TOF-MS

An Agilent 7100 (CE) system, coupled to a TOF Mass Spectrometer (6224 Agilent) with electrospray ionization source, was used for sample analysis. A 1200 series ISO Pump from Agilent Technologies is used to supply sheath liquid. In brief, a fused-silica capillary (Agilent Technologies; total length, 96 cm; i.d., 50 µm) was pre-conditioned with 1 M NaOH for 30 min, followed by MilliQ®(Molsheim, France) water for 30 min and background electrolyte-BGE (1.0 M formic acid in 10% methanol) for 30 min. Before each analysis, the capillary was flushed for 5 min (950 mbar pressure) with BGE. Samples were injected at 50 mbar for 50 s. After each injection, along with the samples, BGE was co-injected for 20 s at 100 mbar pressure to improve reproducibility. Separations were performed at a pressure of 25 mbar and a voltage of 30 kV; current under these conditions was 20 µA. The MS was operated in positive mode, with a full scan from m/z 60 to 1000 at a rate of 1 scan/s. Drying gas was set to 10 L/min, nebulizer to 10 psi, voltage to 3.5 kV, fragmentor to 125 V, gas temperature to 200 °C and skimmer to 65 V. The sheath liquid composition was methanol/water (1/1, v/v), containing 1.0 Mmol/L formic acid with two reference masses (m/z 121.050873—purine (C₅H₄N₄) and m/z 922.009798—HP-921 (C₁₈H₁₈O₆N₃P₃F₂₄)), which allows for mass correction and provides more accurate determination. Flow rate was 0.6 mL/min and split was set to 1/100 [27].

2.4. Data Management

2.4.1. Metabolomics Data Processing

LC-MS and CE-MS data were cleaned from background noises and unrelated ions by recursive analysis in Mass Hunter Profinder (B.08.00, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) software. In the first step, Molecular Feature Extraction (MFE), the algorithm performs chromatographic deconvolution to find all features in the analyzed samples and align across all the selected sample files using mass and retention/migration time. In the second step, MFE results are used to perform recursive feature extraction, where the Find by Ion (FbI) algorithm uses the median mass, median retention/migration time, and composite spectrum calculated from the aligned features to improve reliability. Spectral deconvolution with Agilent Unknown Analysis software (Ver. B.08.00, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) was used to extract the data acquired by GC-MS analysis. Alignment of drift (by retention time and mass) and data filtering were performed with the Mass Profiler Professional ver. B.12.1 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) software. Assignment of the target ion and the qualifiers, entire batch pre-processing and manual inspection of the acquired data including peak area and RT integration was performed with Agilent MassHunter Quantitative Analysis (Ver. B.08.00, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA).

2.4.2. Quality Assurance Procedure

Quality control and quality assurance procedures were applied according to published guidelines [29]. Acquired data were evaluated by examination of reproducibility of sample treatment procedure and analytical performance by raw data inspection. Principal component analysis (PCA-X), a projection method was used to check for signal drift, variation in QC samples and outliers.

Tight clustering of QCs was observed for data acquired in all experiments, indicating high precision of the analytical outcome (Figure S1). Shewhart control charts were used to plot acquired signals versus the sample acquisition order to overview the analytical precision. Variation within measurements was calculated for QCs and expressed as relative standard deviation (RSD). Data was evaluated by Hotelling's T2 Range Plot on PCA-X model and outlying observations were removed from further calculations.

2.5. Data Pre-Treatment

Data Filtration and Normalization

Before statistical analysis, filtration and data normalization were performed. Features with mean blank values higher than 10% of the mean value in samples were considered as non-relevant [29]. Variation of the compound concentrations in QC samples expressed as relative standard deviation (%RSD) was calculated and cut-off threshold of 20% for LC-MS and CE-MS and 30% for GC-MS was set for the RSD values of metabolites present in the QC samples. Instrumental variation detected in LC-MS data and CE-MS was corrected by QC samples applying support vector regression algorithm (QC-SVRC) [30]. GC-MS data was normalized according to the intensity of IS. IS normalization was also considered in order to correct for the unwanted variance related to sample preparation in CE-MS.

2.6. Statistical Analysis

Data normality was verified by Kolmogorov–Smirnov–Lillefors test and variance ratio by the Levene's test. Clinical characteristics were summarized as number and percentage for categorical variables and differences between groups were assessed by chi-square tests with Fisher's exact correction when appropriate. Continuous variables were represented by their mean and standard deviation and comparisons performed by Student's t tests. All statistical analyses were undertaken with SPSS® (IBM, New York, NY, USA) v25.

For metabolomics data, principal components analysis (PCA-X) and orthogonal projection to latent structures discriminant analysis (OPLS-DA) as well as other multivariate calculations and plots were

performed in SIMCA-P + 14.0 (Umetrics, Umea, Sweden) in order to examine the data in multivariate settings. Combination of VIP-p(corr) (correlation coefficient combined with VIP, Variable Influence on the Projection) based on selected OPLS-DA model was applied for specified interpretations with the threshold for variable selection set to $VIP > 1.0$ and $p(\text{corr}) > 0.5$.

Metabolomic differences among experimental groups were tested by using either the ANOVA or the Kruskal–Wallis tests according to normality of the variable distribution, with post hoc test for multiple comparisons. The level of statistical significance was set at 95% ($p < 0.05$) and false discovery rate set at 0.05. Univariate statistical analyses were performed with GraphPadPrism® (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) version 7.04.

MetaboAnalyst, a comprehensive web-based tool for metabolomic data analysis, visualization, and functional interpretation was used to test associations between variables and clinical metadata for hierarchical heat map clustering [31].

2.7. Metabolite Identification

For metabolite identity assignment, accurate m/z measurements of detected chromatographic peaks from LC-MS and CE-MS data were first matched to metabolites from online MS databases as Kegg, Metlin, LipidMaps, and HMDB using advanced CEU Mass Mediator tool [32]. Isotopic distributions for each metabolite feature (LC-MS and CE-MS) have been studied for the confirmation. For LC-MS data, AutoMSMS mode was used to obtain MS and MS/MS spectra of the three most abundant precursor ions per cycle. Final metabolite assignment according to fragmentation pattern was dependent on the ability to obtain mass spectra with adequate signal. An in-house developed CE-MS standards library was used to compare relative migration time of selected metabolites and compound identification was confirmed by using chemical standards, if available. For GC-MS data compound identification was performed with the target metabolite Fiehn GC-MS Metabolomics RTL (Retention Time Locked) library (G1676AA, Agilent), the CEMBio-library and the NIST (National Institute of Standards and Technology) mass spectra library (Ver. 2014), using the ChemStation software and native PBM (Probability-Based Matching) algorithm (G1701EA E.02.00.493, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA).

3. Results

3.1. Clinical Characteristics of the Study Subjects

We selected plasma samples obtained from 51 VPIs previous to discharge. Twenty-nine corresponded to preterm babies with weight at discharge over the 10th percentile for postmenstrual age and 22 to EUGR patients.

There were no significant differences in gender or gestational age at birth. Although prevalence of complications of prematurity were in general higher in EUGR infants, none of these differences were significant (see Table S1). There was a trend for a higher postmenstrual age at discharge in the EUGR group (36.9 ± 2.0 vs 38.0 ± 2.1 weeks, $p = 0.075$).

Growth between the groups was different from birth. Weight and head circumference and their z-scores for both parameters at birth were lower in infants that went on to develop EUGR (weight: 1223 ± 235 g vs 1402 ± 294 g, $p = 0.023$ and z-scores -0.34 ± 0.74 vs 0.42 ± 0.68 , $p = 0.027$; head circumference (HC) 25.9 ± 2.0 cm vs 26.9 ± 1.9 cm, $p = 0.084$ and z-scores -0.55 ± 0.74 vs -0.09 ± 0.57 , $p = 0.023$) and this difference kept increasing during admission, with bigger falls in z-score for both weight and head circumference from birth to discharge (fall in weight z-score -1.88 ± 0.61 in EUGR vs -1.25 ± 0.61 in normally grown, $p = 0.001$; fall in HC z-score -1.07 ± 1.19 in EUGR vs -0.42 ± 0.67 in normally grown, $p = 0.033$).

Global nutrition during the 1st week of life was similar between groups, but supply was mainly intravenous in the EUGR group and enteral in the non-EUGR group (see Table 1). During the 2nd week of life energy and protein supply was lower in the EUGR group (109.0 ± 16.0 vs 120.6 ± 14.8 kcal/kg/day, $p = 0.010$ and 3.2 ± 0.8 vs 3.6 ± 0.7 g/kg/day, $p = 0.069$), mostly at the expense of enteral nutrition (see

Table 1). There were no differences in type of feeding at discharge (69.0% of non-EUGR and 77.3% of EUGR were only receiving their own mother's milk, $p = 0.510$).

3.2. Metabolic Fingerprinting

Applying an untargeted strategy, a significant amount of information was obtained from the metabolomic study of plasma, resulting in 1040 and 1044 metabolic features from LC-MS operated in positive and negative ionization mode, respectively, 409 acquired from CE-MS and 96 from GC-MS analysis. This data matrix was used for further data treatment. Considering the highly dimensional structure of metabolomics data, with low sample-to-variable ratio, and many uninformative or redundant variables, strategies for dimensionality reduction were applied. Using orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) fitted models we explored differences in metabolic phenotypes between non-EUGR and EUGR cases. All generated models (Figure 1) present good separation between groups (R^2), but rather poor predictivity (Q^2). However, despite this fact, the models established for CE-MS, GC-MS and LC-MS/ESI- presented significant values of CV-ANOVA, which is considered as a measure of significance for the observed group separation. Moreover, as for the purpose of this global and exploratory analysis and considering that only the first component holds group separation, we examined which variables differentiated between groups and could be evaluated in subsequent univariate analysis.

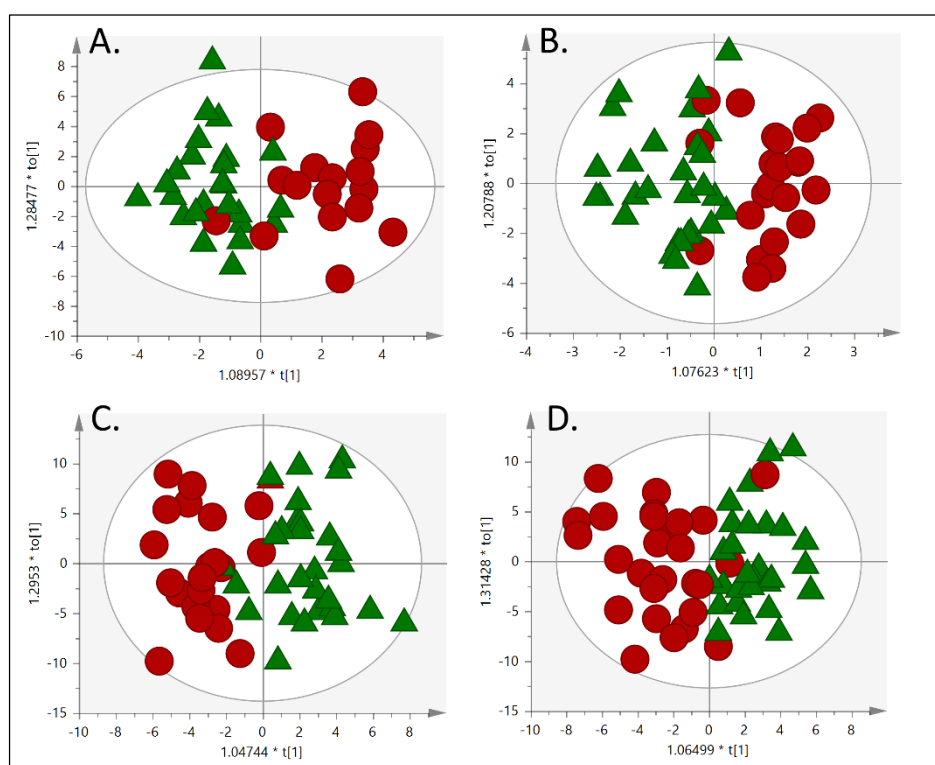


Figure 1. OPLS-DA scores plot (A) capillary electrophoresis-mass spectrometry, ($R^2 = 0.66$, $Q^2 = 0.2$, CV-ANOVA $p = 0.026$); (B) gas chromatography-mass spectrometry, ($R^2 = 0.63$, $Q^2 = 0.034$, CV-ANOVA $p = 0.036$); (C) liquid chromatography-mass spectrometry/ESI+, ($R^2 = 0.48$, $Q^2 = -0.006$, CV-ANOVA, $p = 1.000$); and (D) liquid chromatography-mass spectrometry /ESI- ($R^2 = 0.62$, $Q^2 = -0.00006$, CV-ANOVA $p = 0.046$). R^2 = coefficient for variance explained; Q^2 = coefficient for variance predicted. ▲ non-EUGR, ● EUGR.

Table 1. Comparison of nutritional and growth parameters between normally grown and extrauterine growth restriction (EUGR) patients. Categorical values are represented as number (%) and continuous variables as mean (SD). Categorical values were compared with chi-square tests and continuous variables with Student's *t* tests.

		Normally Grown (<i>n</i> = 29)	EUGR (<i>n</i> = 22)	<i>p</i> -Value
At birth	Gestational age (weeks)	29.8 (1.8)	29.4 (1.9)	0.390
	Birthweight (g)	1402 (294)	1223 (235)	0.023
	Z-score	0.42 (0.68)	−0.34 (0.74)	0.027
	Length at birth (cm)	39.2 (3.0)	37.9 (2.6)	0.091
	Z-score	0.20 (0.80)	−0.17 (0.76)	0.109
	Head circumference at birth (cm)	26.9 (1.9)	25.9 (2.0)	0.084
	Z-score	−0.09 (0.57)	−0.55 (0.74)	0.023
At discharge	Postmenstrual age (weeks)	36.8 (2.1)	37.8 (2.2)	0.094
	Weight at discharge (g)	2399 (353)	2216 (444)	0.108
	Z-score	−0.83 (0.34)	−1.91 (0.43)	<0.0001
	Fall in weight z-score from birth	−1.25 (0.61)	−1.88 (0.61)	0.001
	Length at discharge (cm)	45.5 (1.9)	45.3 (2.5)	0.796
	Z-score	−0.78 (0.69)	−38 (0.95)	0.012
	Fall in length z-score from birth	−0.97 (0.90)	−1.14 (0.96)	0.535
	Head circumference at discharge (cm)	32.2 (1.6)	32.0 (1.4)	0.424
	Z-score	−0.52 (0.58)	−1.66 (1.08)	<0.0001
	Fall in HC z-score from birth	−0.42 (0.67)	−1.07 (1.19)	0.033
Nutrition	Parenteral nutrition (days)	10.1 (6.9)	12.3 (7.8)	0.293
	Age at first full enteral feeds (days)	10.6 (6.7)	11.8 (4.4)	0.461
	Average parenteral nutrition 1st week			
	Energy (kcal/kg/day)	61.3 (12.2)	71.1 (11.1)	0.014
	Protein (g/kg/day)	2.4 (0.7)	2.8 (0.5)	0.030
	Lipids (g/kg/day)	1.7 (0.7)	2.1 (0.5)	0.018
	Protein/energy ratio (g/100kcal)	3.5 (0.5)	3.6 (0.3)	0.100
	Average enteral nutrition 1st week			
	Volume (ml/kg/day)	33.3 (21.2)	21.3 (14.4)	0.021
	Calculated energy (kcal/kg/day)	24.3 (16.0)	15.2 (10.2)	0.017
	Calculated protein (g/kg/day)	0.6 (0.4)	0.3 (0.2)	0.019
	Global nutrition 1st week (PN + enteral)			
	Energy (kcal/kg/day)	85.6 (8.9)	86.3 (8.5)	0.776
	Protein (g/kg/day)	3.0 (0.5)	3.2 (0.3)	0.163
	Average parenteral nutrition 2nd week			
	Energy (kcal/kg/day)	20.3 (30.4)	31.4 (30.0)	0.203
	Protein (g/kg/day)	0.8 (1.2)	1.1 (1.1)	0.445
	Lipids (g/kg/day)	0.5 (0.9)	0.7 (0.9)	0.326
	Protein/energy ratio (g/100kcal)	2.9 (0.5)	2.9 (0.5)	0.678
	Average enteral nutrition 2nd week			
Volume (mL/kg/day)	123.0 (47.4)	97.9 (42.7)	0.056	
Calculated energy (kcal/kg/day)	100.2 (41.6)	77.6 (37.1)	0.050	
Calculated protein (g/kg/day)	2.7 (1.3)	2.1 (1.2)	0.083	
Global nutrition 2nd week (PN + enteral)				
Energy (kcal/kg/day)	120.6 (14.8)	109.0 (16.0)	0.010	
Protein (g/kg/day)	3.6 (0.7)	3.2 (0.8)	0.069	
Feeding at discharge				
Own Mother's Milk	20 (69.0)	17 (77.3)	–*	
Mixed feeding	4 (13.8)	5 (22.7)	–	
Formula	5 (17.2)	0 (0.0)	–	
Exclusive own's mother milk at discharge	20 (69.0)	17 (77.3)	0.510	
Nutritional intake at discharge				
Milk volume (ml/kg/day)	170 (16)	163 (23)	0.222	
Calculated protein intake				
Per kilogram (g/kg/day)	2.3 (1.0)	1.9 (0.9)	0.143	
Total (g/day)	5.5 (2.2)	4.3 (2.0)	0.049	
Calculated energy intake (kcal/kg/day)	127 (18)	124 (17)	0.520	

* Chi-square *p* not calculated due to 50% of cells with an expected count of less than 5. Comparisons with a *p*-value < 0.05 were considered significant and are highlighted in bold and italic.

Variable influence on the projection (VIP) scores as a quantitative estimation of the discriminatory power of each individual metabolite were extracted only for the predictive component of the OPLS-DA model. Additionally, a complementary $p(\text{corr})$ correlation coefficient combined with VIP (VIP- $p(\text{corr})$ analysis) allowed the selection of the most relevant metabolites for the separation. For further evaluation selected metabolic features were subtracted for univariate, either the ANOVA or the Kruskal–Wallis with post hoc Benjamini-Hochberg (FDR, false discovery rate) correction for multiple comparisons, resulting in 114 compounds found to be statistically significant. The pie chart presented (Figure 2A) shows the percentage distribution of the specified metabolite classes illustrating the diversity of metabolites that were found to be associated with EUGR. Of all reported compounds, 24% were amino acids and derivatives detected in CE-MS and/or GC-MS and 30% were glycerol- and lysoglycero-phospholipids (including phosphatidylinositols, lysophosphatidylcholines, and lysophosphatidylethanolamines) detected in LC-MS positive and/or negative mode. Additionally, sphingolipids, including ceramides (7%) and sphingomyelins (18%) with different backbone lengths and degree of unsaturation were identified by LC-MS. Free fatty acids and hydroxyl fatty acid (hydroxypalmitic acid) were another lipid class detected in negative LC-MS mode and differentially present between groups. Fatty acids, namely oleic acid, linoleic acid and palmitic acid were also detected in GC-MS and LC-MS negative mode. Long-chain acyl fatty acid derivative esters of carnitine (linoleylcarnitine, palmitoylcarnitine, oleoylcarnitine, stearoylcarnitine) were detected in positive LC-MS mode.

A heatmap with hierarchical clustering was constructed to visualize the differences in the average intensities of statistically significant metabolites (Figure 2B). A clear metabolic pattern discriminating between non-EUGR and EUGR cases can be observed, with a gradient according to the degree of EUGR severity (EUGR-mod and EUGR-sev) for many compounds. A heatmap analysis indicates that most of the reported metabolites were downregulated in EUGR cases. However, in the case of steroids and steroid derivatives or fatty acids we could observe an increase in the associated relative signal intensities in samples from EUGR babies.

Metscape, a bioinformatics framework for the exploration of experimental metabolomics and expression profiling data in the context of human metabolism [33] was used to identify and visualize enriched pathways from acquired metabolomics data (Figure S2). This allows a deeper insight into the molecular pathways that might be related to EUGR in preterm infants. The main players were related to amino acid metabolism and mapped as (1) urea cycle and metabolism of arginine, proline, glutamate, aspartate and asparagine; (2) tyrosine metabolism; (3) tryptophan metabolism; (4) valine, leucine and isoleucine metabolism; (5) lysine metabolism; (6) methionine and cysteine metabolism; and (7) glycine, serine, alanine and threonine metabolism. Additionally, our data point to alterations in lipid molecular pathways, particularly glycerophospholipid and glycosphingolipid metabolism. Other pathways involved were those associated with bile acid biosynthesis, fatty acid metabolism, purine metabolism or glycolysis and gluconeogenesis.

A detailed inter-group comparison of the compounds belonging to the classes of amino acids and derivatives and lipid-related molecules is presented in Tables S2,S3, respectively. All essential and non-essential amino acids, except for histidine, aspartic acid and glutamic acid were significantly different between EUGR and non-EUGR patients, and most showed a progressive decrease along with the degree of growth restriction (Figure 3).

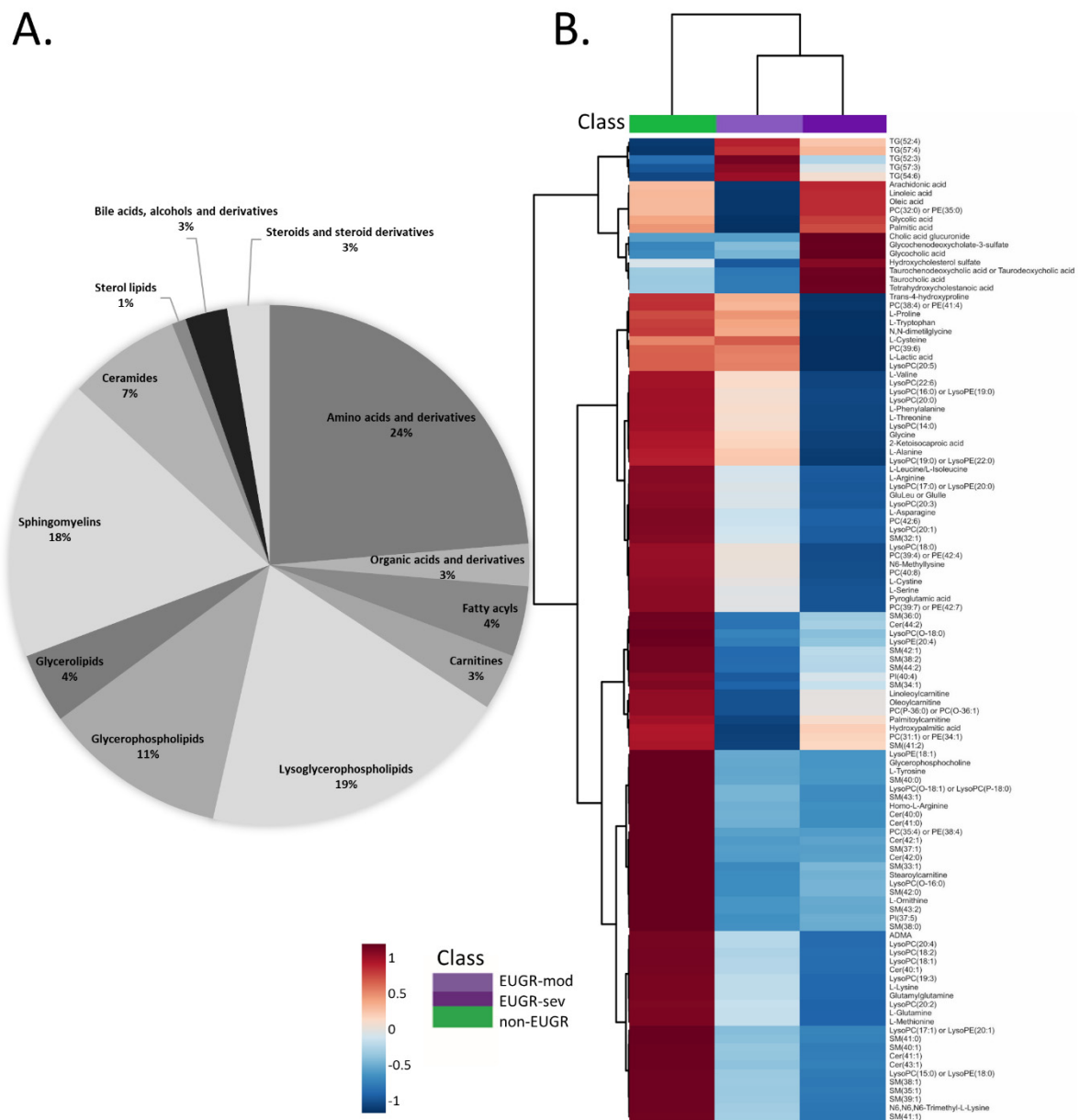


Figure 2. (A) Panel A. Pie chart representing the distribution of metabolites identified from multiplatform metabolomic analysis that were significantly different between EUGR and non EUGR individuals. (B) Panel B. A hierarchical clustering with heatmap using Euclidean distance measure and Ward clustering algorithm has been applied for statistically significant metabolites, illustrating the differences in the metabolite abundance between non-EUGR, EUGR-mod and EUGR-sev cases. Each colored cell corresponds to an abundance value, where blue indicates the lowest and red the highest value.

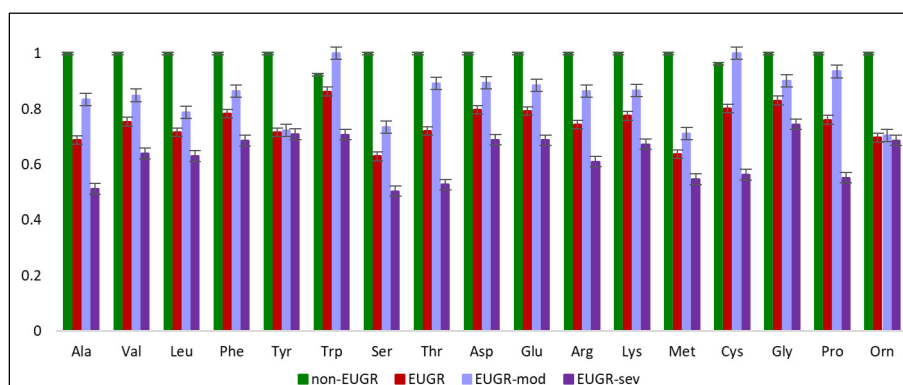


Figure 3. The scaled relative abundance of statistically significant amino acids reflecting the differences between non-EUGR and EUGR, together with stratification for moderate and severe EUGR cases.

Interestingly, some biochemical changes seemed to be specifically present in infants with the most severe degree of growth failure, mainly regarding the levels of steroids and steroid derivatives and bile acids, particularly taurocholic acid (Table S3).

4. Discussion

4.1. EUGR is Associated With Disrupted Amino Acid Metabolism

The plasmatic levels of most essential and non-essential amino acids (leucine/isoleucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, valine, arginine, alanine, tyrosine, glutamine, glycine, proline, serine, asparagine) were higher in well-grown VPI, and there was a gradient according to the severity of EUGR (moderate > severe).

An increase in plasma branched-chain amino acids (BCAA) has been described in relation to obesity and insulin resistance in both adults [34] and prepubertal children [15]. In preterm infants, better in-hospital growth should result in a higher mass of insulin-sensitive tissue (muscle and adipose tissue), and in principle, lower peripheral resistance [35]. Actually, it has been shown that a higher provision of amino acids can induce insulin secretion in VPIs [35] and this does in turn improve levels of insulin-like growth factor I [36] (IGF-I). IGF-I is higher in healthy adults with lower body size than in obese insulin-resistant individuals [34], but it correlates with both fetal and postnatal mass [37], so it makes more sense that its associated metabolic markers will represent a more adequate pattern of growth in the perinatal context.

Additionally, BCAA, particularly leucine, can be biomarkers of reduced muscle mass and performance [38,39] in the elderly adult. When compared with healthy newborns, preterm infants show a deficit in lean mass by the time they reach term-equivalent age [40,41]. The studies in elderly individuals suggest that lower BCAAs might reflect differences in global protein consumption, arguing against correction of intake by body weight in cases of low muscle mass [38] and proposing that an absolute minimum intake, related to the plasma and intramuscular levels of leucine, is required to activate protein synthesis through the mTOR pathway [38]. Total protein intake was indeed lower in the EUGR groups in our sample (see Table 1).

Most reports of amino acid levels in prematurity in relation to growth describe global changes affecting them all in the same direction. In a randomized control trial (RCT) of a nutritional intervention, higher levels of plasma amino acids in very low birth weight infants at 5 weeks of life were related to higher growth velocity within the intermediate rate of protein supply (2.9–3.4 g/kg/day) [42]. This was specially true for BCAA and in the healthier patients (appropriate for gestational age at birth and without LOS or bronchopulmonary displasia (BPD) [42]. In the same study, preterm infants with LOS or BPD had higher levels of total amino acids, higher arginine levels and higher levels of aspartic acid [42]. In our study, respiratory morbidity was more prevalent in the growth restricted group (not statistically significant due to sample size), while the incidence of late onset sepsis LOS was the same, but amino

acid levels were lower. These differences might be justified by the high prevalence of SGA in the RCT, while they were excluded in our study, or by the effects of the nutritional intervention. Contrary to our results, an inverse relationship between plasma amino acids and growth velocity in formula fed infants of higher gestational age were reported in an older investigation [43]. They speculate that this could be due to amino acid utilization during tissue accretion [43]. We tried to assess if our EUGR population was starting to experience some degree of catch up at the moment of discharge, but the data do not support this hypothesis. In their population, higher nitrogen retention was associated with higher plasma phenylalanine [43] (PHE). PHE was also higher in our well-grown preterms. A metabolomic investigation of EUGR in extreme prematures more specifically centered in a targeted analysis of carnitines found higher concentrations of glutamine/glutamic acid and proline in infants with growth failure and higher concentrations of methionine and histidine in infants with appropriate growth [23]. The concomitant analysis of the intestinal microbiome uncovered correlations between the amino acid profile and specific taxa [23]. The differences with our results might reflect differences in microbiota, in the gestational age of the samples (their study was performed in extremely premature infants, born under 28 weeks) or in the degree of growth restriction (the average weight percentile of our non-EUGR group was P20 and P3 for the EUGR, compared to P10 and <1, respectively, in their paper [23]).

4.2. EUGR is Associated With Disrupted Lipid Metabolism

EUGR VPI had lower plasma levels of several phospholipids (glycerophospholipids and sphingolipids), and for many of these the magnitude of the decrease corresponded with the severity of the growth failure.

Increased levels of certain sphingolipids (sphingomyelins and ceramides) have been related to obesity and insulin resistance in adults [34], and a lifestyle intervention in children with obesity showed a reduction in sphingolipid levels together with, but not mediated by, beneficial effects on BMI [17]. Although the metabolomic profile of the normally grown preterm infants resembles that of older patients with overweight or insulin resistance, interpretation must be cautious as they are in a completely different developmental setting. Patients classified as “non-EUGR” had not had an excessive weight gain: at discharge, they were still below what would be expected for their PMA and their z-scores for weight and length had both decreased from birth (-1.25 ± 0.61 and -0.97 ± 0.90 , respectively). Not much is known about lipid metabolism during infancy. The scarce information seems to highlight relevant differences with the adult age. Healthy breast-fed infants present profiles (high cholesterol, high LDL, low HDL) that would be considered adverse in adults [44]. Plasma lipids in infants contain a higher proportion of sphingomyelins [45], which are the predominant phospholipid in breast milk [46]. Sphingolipids are particularly relevant in brain development and function [47,48], and their lower availability might mediate the worsening of neurodevelopmental outcome after EUGR [49].

The lipid profile experiences rapid changes within the first 12 months of life [45], specifically characterized by an increase in lysophosphatidylcholines. LysoPCs were higher in the non-EUGR group and lowest in the severe EUGR, with no sizeable difference in their chronological age. This could then indicate that postnatal growth failure is associated to a delay in metabolic development, as previously proposed [23]. It has been postulated [44] that higher levels of proinflammatory lysoPCs in breastfed infants might play a role in protection from infectious disease. A history of LOS is frequently more prevalent in EUGR preterm infants [1], although this was not the case in our sample, maybe due to small sample size.

Interestingly, our study replicates the observation that levels of lysoPC (14:0) in the first months of life are associated with (and predictive of) faster growth [16]. This could be interpreted in the context of the rapid fat mass acquisition after preterm birth [41], which might be less pronounced in EUGR babies, and that normalizes to levels of term-born infants by 5 months corrected age [50]. On the contrary, we could not confirm other lipid species that have been proposed as markers of growth in

term infants [44], maybe because they were described in the context of the different growth rates of breast- or formula-feeding and feeding type was homogeneous between groups in our sample.

In agreement with previous reports [23], some long-chain acylcarnitines were higher in the normally grown VPIs. Although in the adult this has been associated to insulin resistance [51], in the context of prematurity it may indicate a persistent state of malnutrition and delayed metabolic maturation that may relate to aberrant gut colonization [23]. At the time of sampling, both groups were receiving equivalent nutrition (Table 1), but this might have been insufficient to compensate for earlier lower protein and energy supply, or this early deficit might have had a “programming” effect on metabolism.

Several bile acid metabolites were increased in plasma of EUGR VPIs, specifically in the severe cases. Bile acids have been proposed as markers of liver injury [52]. Liver injury in preterm infants is multifactorial [53], but exposure of both groups to predisposing factors (infection, prolonged parenteral nutrition, prolonged fasting) was similar. It might be that infants suffering from postnatal growth restriction had a certain degree of subclinical hepatic dysfunction and contributing somehow to altered metabolism and growth, but our data are not enough to hypothesize further. Also, bile acid metabolism is closely related to the function of gut bacteria [54] and these disparity might reflect differences in intestinal colonization [23].

5. Conclusions

In summary, through a multiplatform untargeted metabolomic approach we have identified a range of metabolites associated to postnatal growth faltering in very preterm infants. The most relevant markers relate to amino acid metabolism, particularly regarding BCAA, but there are also striking global changes in lipid species.

Many of the alterations described in the preterm infants with better growth have been related to an adverse metabolic profile when studying adult or obese populations. In the context of our study, we believe that they represent a healthy metabolic profile associated to a physiologic period of rapid growth and fat deposition, and that they correspond to the comparison with a population presenting malnutrition and failure to thrive. Nevertheless, it will be interesting to analyze follow up data and see if this uncovers indeed a higher risk of insulin resistance and adverse cardiovascular outcome in the preterm infants with a better weight for PMA at discharge.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1188/s1>, Figure S1: PCA-X model for the prediction of pooled QC samples. Figure S2: Visual representation of metabolomics data consisting the network of the metabolites involved in EUGR process based on KEGG IDs reported for statistically significant compounds. Table S1: Comparison of clinical parameters between the normally grown and EUGR patients. Categorical values are represented as number (%) and continuous variables as mean (SD). Table S2. Differences in plasma amino acids and derivatives between well-grown and EUGR VPI. Table S3. Differences in plasma lipid species between well-grown and EUGR VPI.

Author Contributions: Conceptualization, I.I.P., D.D., M.I.R. and C.B.; Methodology, I.I.P. and D.D.; Formal Analysis, D.D., I.I.P., M.I.R., C.L., M.R.-K.; Data Curation, M.I.R., C.B.E., B.d.R.H.d.M.; Writing—Original Draft Preparation, D.D., I.I.P.; Writing—Review and Editing, D.D., I.I.P., M.I.R., C.B.E., B.d.R.H.d.M., C.L., M.R.-K., C.B.; Supervision, I.I.P., C.L., M.R.-K., C.B.; Project Administration, I.I.P., C.B.; Funding Acquisition, I.I.P., M.R.-K. All authors have approved the submitted manuscript and are personally accountable for it.

Funding: IIP received financial support from the National R+D+I Plan (PI13/01562) of the Instituto de Salud Carlos III- ISCIII (Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Sanitaria), which was cofounded with the European Union Regional Development Fund (FEDER). MIR was supported by a fellowship from “Bombers amb causa” (PFNR00015) and “Vueling” (PFNR0047). CEMBIO (Center for Metabolomics and Bioanalysis) received support from the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities RTI2018-095166-B-I00.

Acknowledgments: We want to thank all the participating families and the clinical staff in the unit for their continued support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. 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](#)] [[PubMed](#)]
2. Ehrenkranz, R.A.; Das, A.; Wrage, L.A.; Poindexter, B.B.; Higgins, R.D.; Stoll, B.J.; Oh, W. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr. Res.* **2011**, *69*, 522–529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Ehrenkranz, R.A. Growth in the Neonatal Intensive Care Unit Influences Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **2006**, *117*, 1253–1261. [[CrossRef](#)]
4. Neubauer, V.; Griesmaier, E.; Pehböck-Walser, N.; Pupp-Peglow, U.; Kiechl-Kohlendorfer, U. Poor postnatal head growth in very preterm infants is associated with impaired neurodevelopment outcome. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **2013**, *102*, 883–888. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Schneider, J.; Fumeaux, C.J.F.; Duerden, E.G.; Guo, T.; Foong, J.; Graz, M.B.; Hagmann, P.; Chakravarty, M.M.; Hüppi, P.S.; Beauport, L.; et al. Nutrient intake in the first two weeks of life and brain growth in preterm neonates. *Pediatrics* **2018**, *141*, e20172169. [[CrossRef](#)]
6. Cormack, B.E.; Bloomfield, F.H. Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2013**, *98*, 399–404. [[CrossRef](#)]
7. Andrews, E.T.; Ashton, J.J.; Pearson, F.; Beattie, R.M.; Johnson, M.J. Early postnatal growth failure in preterm infants is not inevitable. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2019**, *104*, F235–F241. [[CrossRef](#)]
8. Izquierdo, M.; Martínez-Monseny, A.F.; Pociello, N.; Gonzalez, P.; Del Rio, R.; Iriondo, M.; Iglesias-Platas, I. Changes in Parenteral Nutrition during the First Week of Life Influence Early but Not Late Postnatal Growth in Very Low-Birth-Weight Infants. *Nutr. Clin. Pract.* **2016**, *31*, 666–672. [[CrossRef](#)]
9. Stevens, T.P.; Shields, E.; Campbell, D.; Combs, A.; Horgan, M.; La Gamma, E.F.; Xiong, K.N.; Kacica, M. Variation in Enteral Feeding Practices and Growth Outcomes among Very Premature Infants: A Report from the New York State Perinatal Quality Collaborative. *Am. J. Perinatol.* **2015**, *33*, 9–19.
10. Pereira-da-silva, L.; Virella, D.; Fusch, C. Nutritional Assessment in Preterm Infants: A Practical Approach in the NICU. *Nutrients* **2019**, *11*, 1999. [[CrossRef](#)]
11. Wishart, D.S. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes. *Physiol. Rev.* **2019**, *99*, 1819–1875. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Khusial, R.D.; Cioffi, C.E.; Caltharp, S.A.; Krasinskas, A.M.; Alazraki, A.; Knight-Scott, J.; Cleeton, R.; Castillo-Leon, E.; Jones, D.P.; Pierpont, B.; et al. Development of a Plasma Screening Panel for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using Metabolomics. *Hepatol. Commun.* **2019**, *3*, 1311–1321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Dudzik, D.; Zorawski, M.; Skotnicki, M.; Zarzycki, W.; García, A.; Angulo, S.; Lorenzo, M.P.; Barbas, C.; Ramos, M.P. GC–MS based Gestational Diabetes Mellitus longitudinal study: Identification of 2-and 3-hydroxybutyrate as potential prognostic biomarkers. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2017**, *144*, 90–98. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Dudzik, D.; Revello, R.; Barbas, C.; Bartha, J.L. LC - MS-based metabolomics identification of novel biomarkers of chorioamnionitis and its associated perinatal neurological damage. *J. Proteome Res.* **2015**, *14*, 1432–1444. [[CrossRef](#)]
15. Mastrangelo, A.; Martos-Moreno, G.; García, A.; Barrios, V.; Rupérez, F.J.; Chowen, J.A.; Barbas, C.; Argente, J. Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations. *Int. J. Obes.* **2016**, *40*, 1494–1502. [[CrossRef](#)]
16. Rzehak, P.; Hellmuth, C.; Uhl, O.; Kirchberg, F.F.; Peissner, W.; Harder, U.; Grote, V.; Weber, M.; Xhonneux, A.; Langhendries, J.P.; et al. Rapid growth and childhood obesity are strongly associated with LysoPC(14:0). *Ann. Nutr. Metab.* **2014**, *64*, 294–303. [[CrossRef](#)]
17. Leal-Witt, M.J.; Ramon-Krauel, M.; Samino, S.; Llobet, M.; Cuadras, D.; Jimenez-Chillaron, J.C.; Yanes, O.; Lerin, C. Untargeted metabolomics identifies a plasma sphingolipid-related signature associated with lifestyle intervention in prepubertal children with obesity. *Int. J. Obes.* **2018**, *42*, 72–78. [[CrossRef](#)]

18. Vlaardingerbroek, H.; Roelants, J.A.; Rook, D.; Dorst, K.; Schierbeek, H.; Vermes, A.; Vermeulen, M.J.; van Goudoever, J.B.; van den Akker, C.H.P. Adaptive regulation of amino acid metabolism on early parenteral lipid and high-dose amino acid administration in VLBW infants - A randomized, controlled trial. *Clin. Nutr.* **2014**, *33*, 982–990. [[CrossRef](#)]
19. Stewart, C.J.; Embleton, N.D.; Marrs, E.C.L.; Smith, D.P.; Fofanova, T.; Nelson, A.; Skeath, T.; Perry, J.D.; Petrosino, J.F.; Berrington, J.E.; et al. Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls. *Microbiome* **2017**, *5*, 75. [[CrossRef](#)]
20. Stewart, C.J.; Embleton, N.D.; Marrs, E.C.L.; Smith, D.P.; Nelson, A.; Abdulkadir, B.; Skeath, T.; Petrosino, J.F.; Perry, J.D.; Berrington, J.E.; et al. Temporal bacterial and metabolic development of the preterm gut reveals specific signatures in health and disease. *Microbiome* **2016**, *4*, 67. [[CrossRef](#)]
21. Stewart, C.J.; Nelson, A.; Treumann, A.; Skeath, T.; Cummings, S.P.; Embleton, N.D.; Berrington, J.E. Metabolomic and proteomic analysis of serum from preterm infants with necrotising enterocolitis and late-onset sepsis. *Pediatr. Res.* **2016**, *79*, 425–431. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Morniroli, D.; Dessì, A.; Gianni, M.L.; Roggero, P.; Noto, A.; Atzori, L.; Lussu, M.; Fanos, V.; Mosca, F. Is the body composition development in premature infants associated with a distinctive nuclear magnetic resonance metabolomic profiling of urine? *J. Matern. Neonatal Med.* **2019**, *32*, 2310–2318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Younge, N.E.; Newgard, C.B.; Cotten, C.M.; Goldberg, R.N.; Muehlbauer, M.J.; Bain, J.R.; Stevens, R.D.; O'Connell, T.M.; Rawls, J.F.; Seed, P.C.; et al. Disrupted Maturation of the Microbiota and Metabolome among Extremely Preterm Infants with Postnatal Growth Failure. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 8167. [[CrossRef](#)]
24. Programa de Salut Maternoinfantil, Direcció General de Salut Pública, D. de S. *Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d' embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya*; Prous Science, S. A.: Barcelona, Spain, 2008; ISBN 9788481242539.
25. de Onis, M.; Martorell, R.; Garza, C.; Lartey, A.; Members of the WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr.* **2006**, *95*, 76–85.
26. Garcia, A.; Barbas, C. Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)-Based Metabolomics. In *Metabolic Profiling. Methods in Molecular Biology*; Metz, T., Ed.; Springer: Clifton, NY, USA, 2011; pp. 191–204.
27. Naz, S.; Garcia, A.; Rusak, M.; Barbas, C. Method development and validation for rat serum fingerprinting with CE-MS: Application to ventilator-induced-lung-injury study. *Anal. Bioanal. Chem.* **2013**, *405*, 4849–4858. [[CrossRef](#)]
28. Villaseñor, A.; Garcia-perez, I.; García, A.; Poma, J.M.; Andreas, N.J.; Modi, N.; Holmes, E.; Barbas, C. phase extraction, multiplatform analytical approach Breast milk metabolome characterization in a single phase extraction, multiplatform analytical approach. *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 8245–8252. [[CrossRef](#)]
29. Dudzik, D.; Barbas-Bernardos, C.; García, A.; Barbas, C. Quality assurance procedures for mass spectrometry untargeted metabolomics. a review. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *147*, 149–173. [[CrossRef](#)]
30. Kuligowski, J.; Sánchez-Illana, Á.; Sanjuán-Herráez, D.; Vento, M.; Quintás, G. Intra-batch effect correction in liquid chromatography-mass spectrometry using quality control samples and support vector regression (QC-SVRC). *Analyst* **2015**, *140*, 7810–7817. [[CrossRef](#)]
31. Chong, J.; Soufan, O.; Li, C.; Caraus, I.; Li, S.; Bourque, G.; Wishart, D.S.; Xia, J. MetaboAnalyst 4.0: Towards more transparent and integrative metabolomics analysis. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, W486–W494. [[CrossRef](#)]
32. Gil-de-la-Fuente, A.; Godzien, J.; Saugar, S.; Garcia-Carmona, R.; Badran, H.; Wishart, D.S.; Barbas, C.; Otero, A. CEU Mass Mediator 3.0: A Metabolite Annotation Tool. *J. Proteome Res.* **2019**, *18*, 797–802. [[CrossRef](#)]
33. Karnovsky, A.; Weymouth, T.; Hull, T.; Glenn Tarcea, V.; Scardoni, G.; Laudanna, C.; Sartor, M.A.; Stringer, K.A.; Jagadish, H.V.; Burant, C.; et al. Metscape 2 bioinformatics tool for the analysis and visualization of metabolomics and gene expression data. *Bioinformatics* **2012**, *28*, 373–380. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Newgard, C.B.; An, J.; Bain, J.R.; Muehlbauer, M.J.; Stevens, R.D.; Lien, L.F.; Haqq, A.M.; Shah, S.H.; Arlotto, M.; Slentz, C.A.; et al. A BCAA Related Metabolic Signature that differentiates obese and lean humans contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* **2009**, *9*, 311–326. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Morgan, C. The potential risks and benefits of insulin treatment in hyperglycaemic preterm neonates. *Early Hum. Dev.* **2015**, *91*, 655–659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

36. Beardsall, K.; Vanhaesebrouck, S.; Frystyk, J.; Ogilvy-Stuart, A.L.; Vanhole, C.; van Weissenbruch, M.; Midgley, P.; Thio, M.; Cornette, L.; Gill, B.; et al. Relationship between insulin-like growth factor I levels, early insulin treatment, and clinical outcomes of very low birth weight infants. *J. Pediatr.* **2014**, *164*, 1038–1044.e1. [[CrossRef](#)]
37. Hellström, A.; Ley, D.; Hansen-Pupp, I.; Hallberg, B.; Ramenghi, L.A.; Löfqvist, C.; Smith, L.E.H.; Hård, A.L. Role of Insulinlike Growth Factor 1 in Fetal Development and in the Early Postnatal Life of Premature Infants. *Am. J. Perinatol.* **2016**, *33*, 1067–1071. [[CrossRef](#)]
38. Ottestad, I.; Ulven, S.M.; Oyri, L.K.L.; Sandvei, K.S.; Gjevestad, G.O.; Bye, A.; Sheikh, N.A.; Biong, A.S.; Andersen, L.F.; Holven, K.B. Reduced plasma concentration of branched-chain amino acids in sarcopenic older subjects: A cross-sectional study. *Br. J. Nutr.* **2018**, *120*, 445–453. [[CrossRef](#)]
39. Yamada, M.; Kimura, Y.; Ishiyama, D.; Nishio, N.; Tanaka, T.; Ohji, S.; Otobe, Y.; Koyama, S.; Sato, A.; Suzuki, M.; et al. Plasma Amino Acid Concentrations Are Associated with Muscle Function in Older Japanese Women. *J. Nutr. Heal. Aging* **2018**, *22*, 819–823. [[CrossRef](#)]
40. Johnson, M.J.; Wootton, S.A.; Leaf, A.A.; Jackson, A.A. Preterm Birth and Body Composition at Term Equivalent Age: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* **2012**, *130*, E640–E649. [[CrossRef](#)]
41. Al-Theyab, N.A.; Donovan, T.J.; Eiby, Y.A.; Colditz, P.B.; Lingwood, B.E. Fat trajectory after birth in very preterm infants mimics healthy term infants. *Pediatr. Obes.* **2019**, *14*, 1–9. [[CrossRef](#)]
42. Strømmen, K.; Haag, A.; Moltu, S.J.; Veierød, M.B.; Blakstad, E.W.; Nakstad, B.; Almaas, A.N.; Brække, K.; Rønnestad, A.E.; Daniel, H.; et al. Enhanced nutrient supply to very low birth weight infants is associated with higher blood amino acid concentrations and improved growth. *Clin. Nutr. ESPEN* **2017**, *18*, 16–22. [[CrossRef](#)]
43. Scott, P.H.; Berger, H.M.; Wharton, B.A. Growth velocity and plasma amino acids in the newborn. *Pediatr. Res.* **1985**, *19*, 446–450. [[CrossRef](#)]
44. Prentice, P.; Koulman, A.; Matthews, L.; Acerini, C.L.; Ong, K.K.; Dunger, D.B. Lipidomic analyses, breast- and formula-feeding, and growth in infants. *J. Pediatr.* **2015**, *166*, 276–281.e6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Koulman, A.; Prentice, P.; Wong, M.C.Y.; Matthews, L.; Bond, N.J.; Eiden, M.; Griffin, J.L.; Dunger, D.B. The development and validation of a fast and robust dried blood spot based lipid profiling method to study infant metabolism. *Metabolomics* **2014**, *10*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Cilla, A.; Diego Quintaes, K.; Barberá, R.; Alegría, A. Phospholipids in Human Milk and Infant Formulas: Benefits and Needs for Correct Infant Nutrition. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2016**, *56*, 1880–1892. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Olsen, A.S.B.; Færgeman, N.J. Sphingolipids: Membrane microdomains in brain development, function and neurological diseases. *Open Biol.* **2017**, *7*, pii: 170069. [[CrossRef](#)]
48. Liu, H.; Radlowski, E.C.; Conrad, M.S.; Dilger, R.N.; Johnson, R.W. Early Supplementation of Phospholipids and Gangliosides Affects Brain and Cognitive Development in Neonatal Piglets Differences in cognitive development: Breast fed (BF) vs Formula fed (FF) BF children show higher cognitive development scores compa. *J. Nutr.* **2014**, *2014*, 1903–1909. [[CrossRef](#)]
49. Belfort, M.; Gillman, M.; Buka, S.; McCormick, M. Preterm infant linear growth and adiposity gain: Tradeoffs for later weight status, and IQ. *J. Pediatr.* **2013**, *163*, 1–15. [[CrossRef](#)]
50. Roggero, P.; Gianni, M.L.; Amato, O.; Orsi, A.; Piemontese, P.; Cosma, B.; Morlacchi, L.; Mosca, F. Postnatal growth failure in preterm infants: Recovery of growth and body composition after term. *Early Hum. Dev.* **2008**, *84*, 555–559. [[CrossRef](#)]
51. McCoin, C.S.; Knotts, T.A.; Adams, S.H. Acylcarnitines-old actors auditioning for new roles in metabolic physiology. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2015**, *11*, 617–625. [[CrossRef](#)]
52. Luo, L.; Aubrecht, J.; Li, D.; Warner, R.L.; Johnson, K.J.; Kenny, J.; Colangelo, J.L. Assessment of serum bile acid profiles as biomarkers of liver injury and liver disease in humans. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0193824. [[CrossRef](#)]

53. Satrom, K.; Gourley, G. Cholestasis in Preterm Infants. *Clin. Perinatol.* **2016**, *43*, 355–373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Ridlon, J.M.; Kang, D.J.; Hylemon, P.B.; Bajaj, J.S. Bile acids and the gut microbiome. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2014**, *30*, 332–338. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

