



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO POSNATAL EN LOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO CON EDAD GESTACIONAL MENOR O IGUAL A 32 SEMANAS DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS 5 AÑOS DE VIDA

Albana Puig Palau

2017



Universitat Autònoma de Barcelona

**ESTUDIO DE DOCTORADO EN PEDIATRÍA, OBSTETRICIA
Y GINECOLOGÍA**

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Salud
Pública y Medicina Preventiva de la Universidad Autònoma de
Barcelona

**EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO
POSNATAL EN LOS PREMATUROS DE
MUY BAJO PESO CON EDAD
GESTACIONAL MENOR O IGUAL A 32
SEMANAS DESDE EL NACIMIENTO
HASTA LOS 5 AÑOS DE VIDA**

Albana Puig Palau

Director: Dr. Prof. Antonio Carrascosa Lezcano

Barcelona, 2017



Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Salud Pública y Medicina Preventiva de la Universidad Autónoma de Barcelona

Don Antonio Carrascosa Lezcano, Profesor Catedrático titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA :

Que Albana Puig Palau, Licenciada en medicina por la Universidad de Lleida ha realizado bajo mi dirección la presente Tesis Doctoral, titulada **“Evaluación del crecimiento posnatal en los prematuros de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas desde el nacimiento hasta los 5 años de vida”**.

El mencionado trabajo se encuentra en condiciones y reúne todos los requisitos necesarios para su lectura y defensa pública para ser presentado como Tesis y optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona, a 12 de junio de 2017

Director:

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Dr. Antonio Carrascosa Lezcano
Catedratic de Pediatría

Fdo. Prof. Dr. Antonio Carrascosa Lezcano

Doctoranda:

Fdo. Albana Puig Palau

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Antonio Carrascosa Lezcano por aceptar la dirección de la tesis, por creer y alentarme en mi trabajo, por sus consejos y correcciones, por ser el indispensable guía en este trayecto. Admirable y fundamental para el pediatra, su pasión y conocimiento sobre el crecimiento humano.

Al Dr. Diego Yeste y la Dra. María Clemente por sus enseñanzas en mi formación en Endocrinología pediátrica siempre dispuestos a apoyarme y darme un buen consejo.

A mi maestro Josep Ortega por su valiosa orientación y asesoramiento profesional, siempre dispuesto a estirarme cuando creo que me estoy “ahogando”, gracias por ayudarme a sacar la estadística a flote y muchas otras cosas.

A mi amigo Teodorikez Jimenez por estar ahí desde el principio, por ayudarme con las familias, con la bibliografía, por mostrarme con sencillez tus conocimientos, por aprender tanto de tu forma de hacer, por aguantar mis quejas y escucharte decir “termina eso ya...” tantas veces.

A María José y Elena por vuestra alegría y sonrisa diaria, os aseguro que sin vosotras no hubiera sido lo mismo.

A Marina Flotats por tu generosidad al querer compartir tus principios y permitir que los transformara para hacerlos míos.

Al Dr. Francesc Domingo por cuidarme como lo haces, por ese don que tienes de transmitirme paz y sosiego cuando más lo necesito. Por tu amor a la infancia.

A Zaira Ibarz por intentar que viera siempre el lado positivo, no habría residencia sin ti.

A mis compañeros Mireia Ortiz y Xavier Bringué siempre intentando ayudarme aunque a veces no me deje.

A Teresa Vallmanya por tus consejos, por enseñarme el respeto a la familia, por tu dedicación a la pediatría y a todos los que intentamos formar parte de ella.

DEDICATORIAS

A Iván con cariño por crecer conmigo, por escucharme, respetar mis decisiones, aguantar mis decepciones, por hacerme mejor y poder aprender junto a ti. Gracias por tus abrazos, eres mi armonía.

De manera muy especial a mi hermano Jose porque siempre estas, en los buenos y malos momentos. Por querer resolver mis problemas, por hacer las cosas fáciles, por dedicarme tiempo y porque te quiero “bro”.

A José María por querer y estar orgulloso de que consiga todas mis metas y objetivos.

A Noa e Ittay por volver a creer en las princesas y “morir de amor” cuando os veo.

A Belén y Vero simplemente por querer estar siempre.

A mis compañeras de aventuras Rosa y Carol es tan sencillo disfrutar del viaje a vuestro lado que hacéis que me guste el doble.

A Eva por ser guerrera y encontrar tiempo para mí.

A Kika porque a pesar de la distancia te tengo a mi lado.

A Magda por su lucha y Matt por sus condiciones para que termine mi tesis.

A todos los recién nacidos “antes de hora” y sus familias que me enseñan cada día, para ellos mi más profundo respeto y reconocimiento.

Toda mi vida, a mis padres José y Carmela

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	19
ÍNDICE DE TABLAS	21
ÍNDICE DE FIGURAS	23
RESUMEN	25
SUMMARY	27
1. JUSTIFICACIÓN	29
2. INTRODUCCIÓN	37
2.1 INCIDENCIA DE LA PREMATURIDAD	41
2.2 DEFINICIONES	44
2.2.1 Período perinatal	44
2.2.2 Período neonatal	45
2.2.3 Edad gestacional	45
2.2.4 Edad gestacional corregida	45
2.3 CLASIFICACIÓN	45
2.3.1 Según su edad gestacional	46
2.3.2 Según la edad gestacional si es parto prematuro	46
2.3.4 Según el peso de nacimiento	47
2.3.5 Según el peso al nacer respecto a su edad gestacional	48
2.4 CRECIMIENTO	49
2.4.1 CARACTERÍSTICAS DEL CRECIMIENTO HUMANO	49
2.4.2 PATRÓN DE CRECIMIENTO HUMANO	53
2.4.3 CRECIMIENTO DEL PREMATURO	67
2.4.4 BAJO PESO AL NACER, RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO, PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	76
2.4.5 RETRASO CRECIMIENTO EXTRAUTERINO	81
2.4.6 CRECIMIENTO RECUPERADOR O CATCH-UP	84
2.4.7 VALORACIÓN AUXOLÓGICA DEL CRECIMIENTO	85
2.4.7.1 Indicadores antropométricos	85
2.4.7.2 Mediciones	87
2.4.7.3 Patrones de referencia	93
2.4.7.4 Desviación estándar de los valores z antropométricos como instrumento de evaluación	96

2.4.7.5 Morbilidad y consecuencias del retraso de crecimiento posnatal en los prematuros	97
3. HIPÓTESIS	101
4. OBJETIVOS	105
4.2 OBJETIVOS GENERALES	107
4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	107
5. PACIENTES Y MÉTODOS	109
5.1 DISEÑO	111
5.2 POBLACIÓN	112
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	112
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	112
5.5 MUESTRA.....	113
5.6 HISTORIAL CLÍNICO.....	113
5.7 METODOLOGÍA.....	115
5.7.1 Metodología de la evaluación antropométrica.....	117
5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	119
6. RESULTADOS	121
6.1 MUESTRA.....	123
6.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	124
6.2.1 Descripción de la muestra al nacer.....	124
6.2.2 Descripción de la muestra al alta.....	126
6.2.3 Descripción y estudio comparativo por género en los diferentes grupos de estudio.....	128
6.3 DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	131
6.3.1 A LOS 12 MESES.....	131
6.3.2 A LOS 2 AÑOS.....	132
6.3.3 A LOS 3 AÑOS.....	133
6.3.4 A LOS 4 AÑOS.....	134
6.3.5 A LOS 5 AÑOS.....	135
6.4 VARIABLES.....	136
6.4.1 Antecedentes maternos	136
6.4.2 Antecedentes perinatales	140
6.4.3 Variables clínicas durante la infancia.....	141
6.4.4 Variables clínicas durante la hospitalización.....	142

6.4.5 Variables relacionadas con el catch up a los 5 años.....	145
6.5 ESTUDIO DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DEL CRECIMIENTO.....	147
6.5.1 AL NACER	147
6.5.2 AL ALTA	149
6.5.3 A LOS 12 MESES.....	151
6.5.4 A LOS 2 AÑOS.....	153
6.5.5 A LOS 3 AÑOS.....	155
6.5.6 A LOS 4 AÑOS.....	157
6.5.7 A LOS 5 AÑOS.....	159
6.6 EVOLUCIÓN GRÁFICA DE PESO Y DE Z-SCORE DE PESO	161
6.7 EVOLUCIÓN GRÁFICA DE LA TALLA Y DEL Z-SCORE DE TALLA.....	162
6.8 EVOLUCIÓN GRÁFICA DEL PC Y DEL Z-SCORE DEL PC.....	164
6.9 EVOLUCIÓN GRÁFICA DEL IMC Y DEL Z-SCORE DE IMC.....	166
6.10 PREMATUROS QUE NO PRESENTAN CRECIMIENTO RECUPERADOR	167
7. DISCUSIÓN.....	171
8. LIMITACIONES.....	181
9. CONCLUSIONES.....	185
PROPUESTAS TRAS LAS CONCLUSIONES:.....	189
10. BIBLIOGRAFÍA	191
11. APÉNDICE	217
APÉNDICE 1. Comité ético.....	219
.....	219
APÉNDICE 2. Información para padres	220
APÉNDICE 3. Consentimiento informado	221
APÉNDICE 4. Consentimiento informado PARA LAS IMÁGENES	222
APÉNDICE 5. Hoja de recogida de datos.....	223
12. ANEXOS.....	225
ANEXO 1. ESTUDIO TRANSVERSAL ESPAÑOL DE CRECIMIENTO 2010..	227
ANEXO 2. ESTUDIO LONGITUDINAL DE NIÑOS ESPAÑOLES NORMALES DESDE EL NACIMIENTO HASTA LA EDAD ADULTA. DATOS ANTROPOMÉTRICOS, PUBERALES, RADIOLÓGICOS E INTELECTUALES.	238

LISTADO DE ABREVIATURAS

EMH: Enfermedad membrana hialina

DBP: Displasia broncopulmonar

ECN: Enterocolitis necrotizante

PDA: Persistencia del ductus arterioso

UCIN: Unidad Cuidados Intensivos Neonatales

SCGS: Spanish Cross-sectional Growth Study

NICHHD: Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano

OMS: Organización Mundial de la Salud

EEC 2010: Estudios Españoles de Crecimiento 2010

n: número de la muestra

M: media

p: p- value nivel de significación estadística observado

DE: Desviación estándar

Desv. Típ: Desviación típica

Z score: puntaje estandarizado

g: gramos

kg: Kilogramos

cm: centímetros

PC: Perímetro cefálico

TMP: Talla media parental

IGF: Insulin-like growth factors o factor de crecimiento similar a la insulina

GH: Hormona de crecimiento

EG: Edad gestacional

EGc: Edad gestacional corregida

RN: Recién nacido

RNBPN: Recién nacido bajo peso al nacer

APEG: Adecuado peso para la edad gestacional

PEG: Pequeños para la edad gestacional

SGA: Small for gestational age

BPN: Bajo peso al nacer

BPEG: Bajo peso para la edad gestacional

RCIU: Retraso crecimiento intrauterino

RCEU: Retraso de crecimiento extrauterino

MBPN: Muy bajo peso al nacer

RNPTBPEG: Recién nacido pretérmino de bajo peso para la edad gestacional

RNT: Recién nacido a término

EBPN Extremadamente bajo peso al nacer

APN: Adecuado peso al nacer

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas de retraso de crecimiento intrauterino.....	79
Tabla 2. Índices nutricionales.....	91
Tabla 3. Muestra según sean BPEG, APEG o RCEU al alta	116
Tabla 4. Edad gestacional al nacer	124
Tabla 5. Peso, talla y PC al nacimiento de la muestra.....	125
Tabla 6. Edad gestacional corregida al alta	126
Tabla 7. Descripción del peso, talla, PC e IMC al alta hospitalaria	127
Tabla 8. Grupos según el peso al alta	127
Tabla 9. Género según el peso al nacer	129
Tabla 10. Descripción según grupos de la media y DE del peso, longitud y PC en el grupo 1	129
Tabla 11. Descripción según grupos de la media y DE del peso, longitud y PC en el grupo 2A	129
Tabla 12. Descripción según grupos de la media y DE del peso, longitud y PC en el grupo 2B	129
Tabla 13. Diferencias entre las medias antropométricas de los hombres de cada grupo	130
Tabla 14. Diferencias entre las medias antropométricas de las mujeres de cada grupo	130
Tabla 15. Diferencias entre las medias antropométricas de hombres y mujeres al alta hospitalaria	130
Tabla 16. Descripción antropométrica con 1 año de vida	131
Tabla 17. Descripción antropométrica según género con 1 año de vida	131
Tabla 18. Descripción antropométrica con 2 años de vida.....	132
Tabla 19. Descripción antropométrica según género con 2 años de vida.....	132
Tabla 20. Descripción antropométrica con 3 años de vida.....	133
Tabla 21. Descripción antropométrica según género con 3 años de vida.....	133
Tabla 22. Descripción antropométrica con 4 años de vida.....	134
Tabla 23. Descripción antropométrica según género con 4 años de vida.....	134
Tabla 24. Descripción antropométrica con 5 años de vida.....	135
Tabla 25. Descripción antropométrica según género con 5 años de vida.....	135

Tabla 26. Administración de corticoide prenatal.....	141
Tabla 27. Frecuencia y porcentaje en la cohorte de enfermedades de repetición	141
Tabla 28. Ventilación mecánica y oxigenoterapia.....	142
Tabla 29. Tipo de lactancia.....	143
Tabla 30. Descriptivo del consumo de lactancia materna según los grupos	143
Tabla 31. Frecuencia y porcentaje de complicaciones perinatales	144
Tabla 32. Días de hospitalización en UCIN	145
Tabla 33. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos al nacer	147
Tabla 34. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos al alta hospitalaria	149
Tabla 35. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos al año	151
Tabla 36. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos a los 2 años	153
Tabla 37. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos a los 3 años	155
Tabla 38. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos a los 4 años	157
Tabla 39. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos a los 5 años	159
Tabla 40. Frecuencia y porcentaje de niños que no presentan un crecimiento recuperador a los 5 años	168
Tabla 41: Número de casos que no han presentado un crecimiento recuperador a los 5 años de vida siendo BPEG al nacer	169
Tabla 42: Número de casos que no han presentado un crecimiento recuperador a los 5 años de vida siendo APEG al nacer.....	169
Tabla 43: Número de casos que no han presentado un crecimiento recuperador a los 5 años de vida habiendo sufrido un RCEU durante el ingreso UCIN	169

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Prematuro de 27 semanas 840 g de peso	41
Figura 2: Prematuridad global (< 37 semanas de gestación sobre el total de recién nacidos en Cataluña).....	42
Figura 3: Prematuridad extrema (< 32 semanas de gestación sobre el total de prematuros)	43
Figura 4: Evolución del bajo peso (< 2.500 g sobre el total de recién nacidos).....	43
Figura 5: Evolución del extremo bajo peso (< 1.499 g sobre el total de recién nacidos con bajo peso).....	44
Figura 6: Gráfica de Kalberg talla/longitud y velocidad de crecimiento	55
Figura 7: Fases del crecimiento fetal.....	58
Figura 8: Prematuro de 29 semanas de gestación.....	71
Figura 9: Coincidencia de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer.....	77
Figura 10: Control de peso de una recién nacida prematura de 30 semanas de gestación	88
Figura 11: Técnica de medición de la longitud	89
Figura 12: Técnica de medición de talla.....	90
Figura 13: Técnica medición PC	92
Figura 14: Criterios de exclusión. Excluidos: 45.	123
Figura 15: Semanas de gestación	124
Figura 16: Género.....	125
Figura 17: Grupos a estudio según el peso al nacimiento	126
Figura 18: Grupos según el peso al alta.....	128
Figura 19: Distribución de los diferentes grupos según el género	129
Figura 20: Origen materno	136
Figura 21: Porcentaje de patología materna y consumo de tabaco.....	136
Figura 22: Antecedentes maternos según los diferentes grupos de estudio	137
Figura 23: Diagrama de rectángulos partidos con frecuencias relativas (%) condicionada.	138
Figura 24: Diagrama de rectángulos partidos con frecuencias relativas (%) condicionada. APEG, BPEG, RCEU condicionada a madre fumadora	139

Figura 25: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU al nacer	148
Figura 26: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU al alta .	150
Figura 27: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU al año .	152
Figura 28: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU a los 2 años	154
Figura 29: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU a los 3 años	156
Figura 30: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU a los 4 años	158
Figura 31: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU a los 5 años	160
Figura 32: Gráfico de líneas de la evolución del peso en gramos desde el nacimiento hasta los 5 años en los 3 grupos y el de referencia poblacional ²⁹	161
Figura 33: Evolución media de las DE de peso	162
Figura 34: Gráfico de líneas de la evolución de la talla en cm desde el nacimiento hasta los 5 años en los 3 grupos y el de referencia poblacional	163
Figura 35: Evolución media de las DE de la talla	164
Figura 36: Gráfico de líneas de la evolución del PC en cm desde el nacimiento hasta los 5 años en los 3 grupos y el de referencia poblacional	165
Figura 37: Evolución de la media de las DE del PC	165
Figura 38: Gráfico de líneas de la evolución del IMC desde el nacimiento hasta los 5 años en los 3 grupos y el de referencia poblacional	166
Figura 39: Evolución media de las DE del IMC	167

RESUMEN

Objetivo

Analizar la evolución del crecimiento posnatal durante los primeros 5 años de vida, en una cohorte de recién nacidos prematuros y de muy bajo peso (RNPMBP), nacidos durante el año 2005 en el Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Describir si el patrón de crecimiento es similar al de la población de referencia.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo observacional prospectivo y longitudinal de una cohorte de prematuros con una edad gestacional ≤ 32 semanas y con un peso al nacimiento < 1.500 g. Se valoró el peso, la longitud y el perímetro craneal (PC) al nacer, al alta hospitalaria y anualmente en consultas durante 5 años.

Al nacer se clasificaron como adecuado peso para su edad gestacional (APEG) si el peso era ≥ -2 desviaciones estándar (DE) de la media o de bajo peso para la edad gestacional (BPEG) si el peso estaba por debajo de -2 DE.

Al alta se clasificó un tercer grupo, los que presentaban un retraso de crecimiento extrauterino (RCEU), pretérminos que al nacer tenían un peso adecuado pero que al alta su peso es < -2 DE.

Resultados

La muestra consta de 86 RNPMBP, un 12,8% son de BPEG. Al alta un 59,3% son APEG y presentan RCEU el 27,9%. No se detectaron diferencias significativas en relación al género.

Las medias (DE) de la edad gestacional, peso al nacer, longitud y perímetro craneal fueron de 28,5 (2,2) semanas, 1.050 (298) g, 36,6 (3,6) cm y 26 (2,9) cm, respectivamente. Las puntuaciones medias del índice Z al nacer para estos parámetros fueron $-0,33$, $-0,39$ y $-0,43$. Al alta fueron de $-1,18$; $-1,24$; $-0,63$ para los APEG; $-3,58$, $-4,69$, $-2,78$ para los BPEG y $-2,74$; $-3,25$; $-2,38$ para los RCEU.

Al año de vida más del 60 % de los RCEU habían presentado un crecimiento recuperador siendo del 92% a los 5 años.

Los BPEG a los 3 años el 63% todavía no había recuperado el peso (-2,01 DE), el 45% la talla (-1,97%) y el 54% el PC (-1,92%). A los 5 años las puntuaciones medias del índice Z para el peso, talla y PC fueron de -1,17, -1,23, -1,52 respectivamente, quedando un 18% que no presentaban crecimiento recuperador de talla ni de PC.

Todos presentaron recuperación del peso a los 5 años y un 93% la talla y el PC.

Conclusiones

Los RNPMBP durante su estancia en la Unidad Cuidados Intensivos Neonatales sufren una restricción de crecimiento nada despreciable (27,9%), planteando la mejora de la nutrición y cuidado en estos pacientes.

La edad gestacional, el peso al nacer y la necesidad de ventilación mecánica son factores estudiados con los que se ha encontrado relación respecto a la no recuperación de talla a los 5 años.

La gran mayoría (93%) de los RNPMBP con edad gestacional menor o igual a 32 semanas, recuperan la talla y el PC equiparándose con la población de referencia durante sus primeros 5 años de vida.

SUMMARY

Evaluation of postnatal growth in very low birth weight preterm infants with gestational age equal to or less than 32 weeks from birth until 5 years of age

Objective

To analyze the evolution of postnatal growth during the first 5 years of life, in a cohort of very low birth weight preterm infants, (VLBWP) born in 2005 at the Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Describe their growth pattern and compare to that of the reference population

Patients and methods

Prospective longitudinal observational descriptive study of a cohort of preterm infants with a gestational age ≤ 32 weeks and birth weight < 1.500 g. Weight, length and head circumference (HC) were measured at birth, on hospital discharge, and annually in out-patients during five years.

At birth they were classified as adequate weight for their gestational age (AWGA) if the weight was ≥ -2 standard deviations (SD) from the reference or low weight for gestational age (LWGA) if the weight was below -2 SD.

On discharge a third group was classified, those who presented an extrauterine growth retardation (EGR): preterm infants who had an adequate weight at birth but who presented a weight < -2 SD at discharge.

Results

In our sample size of 86 VLBWP newborns, 12.8% presented LWGA. On discharge 59.3% presented APEG and EGR 27.9%. There were no significant differences detected in relation to gender.

The median (SD) of gestational age, birth weight, length and head circumference were 28.5 (2.2) weeks, 1.050 (298) g, 36,6 (3,6) cm and 26 (2, 9) cm, respectively. The median Z-score at birth for these parameters were -0.33, -0.39 and -0.43. On discharge the median Z-score for these parameters were -1.18; -1.24; -0.63 for APEG; -3.58, -4.69, -2.78 for BPEG and -2.74; -3.25; -2.38 for the EGR.

At one year of life, more than 60% of the EGR showed a correct catch-up growth, being it 92% at five years.

At three years old 63% LWGA had not yet attained the catch up weight (-2.01 DE), 45% height (-1.97%) and 54% HC (-1.92%). At 5 years the median scores of the Z index weight, height and HC were -1.17, -1.23, - 1.52 respectively. Eighteen percent of LWGA newborns did not present catch up growth in HC nor height at five years.

All presented catch up growth of the weight at five years and 93% presented catch up growth for height and HC.

Conclusions

During their stay in the neonatal unit, VLBWP newborns suffer important growth restriction (27.9%), highlighting the potential for improvement of nutrition and care in these patients.

Factors associated with a lack of height catch-up at five years were gestational age, birth weight, and the need for mechanical ventilation.

The majority (93%) of VLBWP newborns with a gestational age less than or equal to 32 weeks recovered their height and head circumference similar to the reference population, during their first 5 years of life.

1. JUSTIFICACIÓN

En España se ha observado un aumento de las tasas de prematuridad y una disminución de la morbimortalidad de los grandes prematuros en los últimos 20 años.

La Asociación Española de Pediatría y el Instituto Nacional de Estadística publicó un aumento de la incidencia desde 1996 con un 5,84% hasta un 6,3% en 2011.

Para el recién nacido prematuro el hecho de tener que seguir el desarrollo y su maduración en un medio extrauterino comporta una serie de morbilidades asociadas, desde patologías propias como dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, broncodisplasia pulmonar, infecciones y otras, hasta una de las más frecuentes, el retraso de crecimiento a largo plazo.

Los neonatos prematuros suelen permanecer largos periodos de tiempo ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), y enfrentarse a las consecuencias de la vida después del parto temprano y el tratamiento concomitante con ventilación mecánica, nutrición parenteral, y la administración de esteroides. Tanto la severidad de la enfermedad como la práctica clínica en el tratamiento y la nutrición varían ampliamente entre los niños y entre las diferentes unidades. Un bajo peso al nacer, edad gestacional prematura, la administración de corticoides después del parto, una larga duración del apoyo de las vías respiratorias, problemas pulmonares y circulatorios, la gravedad de la enfermedad, las infecciones, la enterocolitis necrotizante y el sexo masculino¹ se han visto asociadas negativamente con el crecimiento posnatal temprano^{2,3}.

El correcto crecimiento es un importante parámetro del estado de salud y de la calidad de atención en las unidades neonatales. La restricción posnatal del crecimiento ha sido señalado como un problema universal en el recién nacido de muy bajo peso, independientemente del nivel o la categoría del centro donde se produzca el nacimiento^{1,4}.

Un crecimiento adecuado está asociado con cortas estancias hospitalarias y reduce los costos en la atención médica, por lo que es importante disponer de la velocidad de crecimiento en todo momento durante la hospitalización y determinar si está acelerada o reducida en base a la valoración clínica del momento^{5,6}.

El peso al nacimiento y la edad gestacional son factores pronósticos de supervivencia y de calidad de vida en un recién nacido.

El Comité de Nutrición de la American Academy of Pediatrics⁶ recomienda que con los cuidados y la nutrición óptimos tras el nacimiento, los recién nacidos prematuros extremos deberían crecer, tanto en lo que se refiere a los índices antropométricos como a la composición corporal, de manera similar a como lo hace dentro del útero materno un feto de la misma edad de gestación. Sin embargo este hecho es escasamente observado en la práctica clínica habitual, se evidencia la dificultad que tienen estos prematuros para adaptarse al medio extrauterino, generando gran preocupación entre los profesionales acerca de la calidad de los cuidados y la nutrición proporcionada a los pacientes^{5,7}.

El crecimiento fetal es un proceso extraordinariamente complejo con unas características distintas respecto al crecimiento extrauterino⁸. Hoy en día disponemos de distintos tipos de alimentación para los recién nacidos de muy bajo peso, que pueden permitir obtener una velocidad de crecimiento semejante a las de la vida fetal, pero a su vez, se produce una mayor acumulación de grasa e incremento de peso, situación diferente a la esperada si hubiera seguido siendo alimentado por vía placentaria. El recién nacido sufre un verdadero proceso de adaptación, reteniendo energía en forma de grasa⁹, por el momento se desconoce el posible impacto que este hecho pueda ocasionar en la composición del organismo a largo plazo, pero se ha relacionado con el síndrome metabólico.

Aunque contamos con abundante literatura sobre la relación entre el síndrome metabólico y los recién nacidos a término pequeños para la edad gestacional, los conocimientos de este tema en la población de recién nacidos prematuros son mucho más limitados. Además, la prematuridad conlleva un mayor riesgo de retraso del crecimiento extrauterino, lo que no está muy claro si podría influir en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares futuras en esta población. Encontramos escasos trabajos que aborden este tema, siendo la mayoría de ellos retrospectivos, realizados sobre poblaciones que nacieron hace más de una década. Así, existe una laguna de conocimiento acerca de la influencia de la prematuridad en sí misma, del retraso del crecimiento extrauterino ligado a la prematuridad y de la nutrición posnatal temprana sobre el desarrollo de complicaciones futuras.

Muchas estrategias en el cuidado de salud han sido desarrolladas para vencer las limitantes del prematuro. El crecimiento posnatal en el prematuro representa actualmente un reto¹⁰.

La detección oportuna de alteraciones en el patrón de crecimiento y la búsqueda de indicadores pronósticos sensibles y específicos sobre el crecimiento, es de gran importancia en la práctica clínica, ya que permite una intervención temprana que disminuya la posibilidad de secuelas en las estructuras básicas somáticas de los neonatos. Sin embargo, es notoria la diversidad de criterios para la valoración e interpretación del peso de acuerdo a la edad gestacional¹¹⁻¹³.

Con el paso del tiempo han surgido multitud de innovaciones tecnológicas y cambios conceptuales sobre el manejo de los grandes prematuros.

En las últimas décadas se han interesado por el crecimiento infantil y la talla de las poblaciones, no solamente los sanitarios, sino también los historiadores y economistas. Desde el siglo pasado se han desarrollado diferentes curvas para evaluar el crecimiento intrauterino y extrauterino de los neonatos prematuros.

En el año 1947 Dancis y colaboradores¹⁴ publicaron sus primeras tablas de crecimiento ponderal posnatal. Posteriormente y tras 40 años de evolución en la asistencia y seguimiento de los recién nacidos de peso inferior a 1.500 gramos (g), Wright¹⁵ en 1993, dio a conocer sus nuevas gráficas de crecimiento posnatal reflejó más preciso de las tendencias de crecimiento especialmente para los bebés que pesan ≤ 1.000 g al nacer.

No fue hasta los sesenta que Lubchenco y Usher¹⁶⁻¹⁹ publicaron los trabajos sobre crecimiento intrauterino en recién nacidos entre las 25 y 44 semanas de gestación, cuyas tablas se convirtieron en estándares en varios países. Actualmente para nosotros tienen la desventajas que fueron diseñadas en población extranjera, con diferente altitud, características raciales y metodológicas en la selección de los neonatos; además, de ser un estudio que se realizó hace más de 40 años.

En todos estos trabajos previos prácticamente no se recogían datos de neonatos de peso inferior a los 1.000 g, debido a la gran mortalidad de este grupo, fue en 1993 cuando Cooke et al.⁴ consiguen estudiar el crecimiento en 54 recién nacidos de peso entre los 700 y 1.500 g.

Existiendo consenso en los estudios del crecimiento intrauterino, no está tan claro respecto al crecimiento posnatal, se observan diferencias claras entre los datos aportados inicialmente por otros autores¹⁴, y nuevos estudios como es el caso de los resultados

publicados por Brosius et al.²⁰ en 1984. Su objetivo fue la construcción de una curva de crecimiento para lactantes de menos de 900 g, realizando una comparación directa con el estudio de Dancis. Se encontró que constatan un crecimiento recuperador superior al doble de las predicciones originales de Dancis.

De 1974 a 1976, y publicadas en 1981, Williams²¹ diseñó en California otras curvas, cuyos valores percentiles estaban en buen acuerdo con los estudios previos, y el gran número de nacimientos (2.288.806) permitió una determinación más precisa de la viabilidad fetal en diversas combinaciones peso-edad que la que se había obtenido anteriormente, las cuales fueron consideradas por la OMS como el estándar de oro, debido al tamaño de la muestra con el que habían sido diseñadas.

En 1987 Shaffer et al.²² realizaron un estudio sobre 385 neonatos de peso inferior a 2.500 g, de los que 202 correspondieron a recién nacidos con peso inferior a 1.500 g no encontraron diferencias significativas con Dancis.

Dadas las diferencias entre los estudios sobre el crecimiento intrauterino y el extrauterino, influenciado éste no sólo por parámetros nutricionales y genéticos²³, sino incluso por la composición corporal²⁴ existen serias dificultades para obtener un patrón apropiado donde evaluar el crecimiento posnatal de los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento. Aunque controvertida, la adopción de tablas de crecimiento posnatal aceptadas internacionalmente parece la línea más razonable, con plena coincidencia con el planteamiento de Wharton²⁵ donde los estándares locales tienen que ser contrastados con los gráficos de referencia internacional.

En España Carrascosa y colaboradores, en 2008 publicaron el Estudio de Crecimiento Transversal Español 2008 (SCGS: Spanish Cross-sectional Growth Study) la primera integración de datos^{26,27}, que incluía las poblaciones procedentes de las comunidades autónomas de Andalucía, Aragón, Cataluña, y País Vasco (32.064 sujetos, 16.607 varones y 15.457 mujeres).

Tras la publicación en 2010 de los datos de la Comunidad Autónoma de Madrid²⁸ que incluye 6.463 sujetos (3.055 mujeres y 3.408 varones) de edades comprendidas entre 3 y 24 años. Sus datos fueron similares a los datos oficiales de referencia españoles SCGS 2008. Teniendo en cuenta que no muestran diferencias significativas en los pesos medios, alturas o IMC en ningún grupo de edad ni en la altura final alcanzada por los adultos. La

población española parece ser antropométricamente homogénea. Por lo tanto, las conclusiones del SCGS pueden ser aplicables a todo el país.

Se integraron los elementos de esta muestra, dando lugar al Estudio transversal español 2010²⁹. Sus datos muestran una talla adulta similar a la publicada en otros estudios recientes realizados en países mediterráneos, en Reino Unido y en Estados Unidos, aunque inferior a la de otros países del norte de Europa, como Holanda, Suecia y Alemania^{26,27}.

Dado que la morbilidad de los grandes prematuros impide disponer de un grupo homogéneo y con suficiente número de casos en los pesos natales inferiores, se mantiene la problemática para evaluar consistentemente la evolución somatométrica del crecimiento extrauterino. Si a ello le añadimos la subjetividad del control evolutivo por su representación gráfica, podemos llegar a conocer las dificultades existentes en el estudio del crecimiento de los recién nacidos de muy bajo peso.

Revisaremos los diversos estudios realizados para determinar las características de los patrones de crecimiento posnatal, y realizaremos un estudio propio sobre el crecimiento de los prematuros en nuestro centro, con el fin de optimizar el resultado del cuidado médico y examinar los problemas inherentes al seguimiento del crecimiento físico de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer menos de 1.500 g, tratando de minimizar y detectar los problemas en el desarrollo de este grupo de niños.

Desde hace unos años existe la posibilidad de tratar con hormona del crecimiento a niños nacidos con retraso del crecimiento intrauterino o bajo peso para la edad de gestación, independientemente de que no tengan déficit de dicha hormona. Pueden acceder al tratamiento a partir de los 4 años, si hasta ese momento no han tenido recuperación del crecimiento, y presentan una talla por debajo de -2,5 desviaciones estándar (DE) de la población de referencia y 1 DE por debajo de la talla media parental (Comité asesor para la hormona de crecimiento. www.msc.es). Es un tratamiento eficaz y los niños alcanzan una talla adulta dentro del rango de la normalidad. En los estudios realizados hasta el momento el tratamiento normaliza el índice de masa corporal, disminuye la tensión arterial y mejora el índice aterogénico, disminuyendo el riesgo de síndrome metabólico³⁰. En algún estudio se propone el uso de hormona de crecimiento si no se consigue un patrón de crecimiento normalizado a los dos años de vida³¹.

El estudio del retraso de crecimiento posnatal y de sus repercusiones no debiera limitarse al período entre el nacimiento y el alta³². La experiencia de los diferentes estudios de seguimiento demuestra que algunos de estos neonatos recuperan el perímetro craneal y, posteriormente, el peso y la longitud en los primeros meses de vida, mientras que otros pueden tardar años en recuperar el carril de crecimiento que les corresponde³³.

El seguimiento de estos niños es un importante instrumento para aprender a entender y hablar de problemas que puedan ocurrir a largo plazo. Conociendo su desarrollo y los factores que influyen en él, podríamos establecer medidas de prevención y guías de seguimiento para ofrecer una mejor atención y control en estos pacientes.

Identificar factores asociados con el catch up de crecimiento y determinar los factores que causan problemática sobre el crecimiento, debe permitir encontrar opciones terapéuticas o preventivas adecuadas a cada tipo de paciente.

2. INTRODUCCIÓN

Muchos han sido los avances significativos en salud, y muy concretamente aquellos relacionados con la salud perinatal. El progreso de los cuidados intensivos desarrollados en las unidades neonatales ha contribuido en gran medida a la disminución de la mortalidad neonatal, y con ello al descenso de las tasas de mortalidad infantil³⁴.

En las últimas dos décadas los avances en el control y seguimiento obstétrico, las mejoras tecnológicas y terapéuticas en la medicina perinatal y posnatal junto a la creación de nuevos protocolos nutricionales, han permitido aumentar la supervivencia y disminuir los límites de viabilidad de los recién nacidos prematuros.

En estos últimos años estos cambios han permitido disminuir la mortalidad de los recién nacidos de menos de 1.500 g y provocar un cambio en la morbilidad. Estudios del grupo EPICURE³⁵ han descrito una disminución en la mortalidad en niños extremadamente prematuros, con una disminución de su discapacidad. Dado que el indicador principal de la asistencia neonatal es la supervivencia con ausencia de discapacidad, es importante conocer la evolución de estos niños a corto y largo plazo.

En los recién nacidos prematuros radica el 50 % de la mortalidad neonatal y el 40% del origen de todas las minusvalías de todos los períodos de la vida. La supervivencia depende del peso en el momento del nacimiento y de la edad gestacional. Más del 40% de todas las muertes en el grupo de niños menores de 5 años ocurre entre el nacimiento y los primeros 28 días de vida^{36,37}.

Los recién nacidos de muy bajo peso natal (< 1.500 g) contribuyen en gran medida a la mortalidad neonatal e infantil y consumen más del 65% de los recursos dedicados a los cuidados neonatales³⁸.

El parto prematuro es el mayor desafío clínico actual de la medicina perinatal. Dado que la mayor parte de las muertes neonatales ocurren en recién nacidos prematuros, y siendo la prematuridad un factor de alto riesgo de deficiencia y discapacidad, con sus consecuentes repercusiones familiares y sociales, provoca que dentro de los programas de cuidados sanitarios, en casi todos los países del mundo, destaque con particular atención, la prevención de la prematuridad y la atención integral y oportuna a estos recién nacidos (Figura 1).

La rotura prematura de membranas y el parto prematuro espontáneo son los responsables de aproximadamente el 80% de los nacimientos prematuros, el 20% restante se debe a causas maternas o fetales. Las complicaciones neonatales tales como la enfermedad de membrana hialina (EMH), hemorragia cerebral y la enterocolitis necrotizante (ECN), entre otras, suelen ser graves y en muchos casos invalidantes, con repercusiones tanto a nivel individual como familiar³⁹.

Las medidas utilizadas como la administración de corticoides prenatales, la mejora de las técnicas de soporte vital, las nuevas estrategias de reanimación, el uso temprano del surfactante exógeno y como destacable el uso de aportes nutricionales más adecuados; han minimizado la severidad de la morbilidad y han contribuido a aumentar la supervivencia.

Las necesidades energéticas de los recién nacidos prematuros son elevadas y se incrementan en la medida en que menor es el peso corporal; para ello, es importante el aporte calórico óptimo, como garantía del desarrollo físico y neurológico posterior. Se plantea que la cantidad de energía que necesitan los recién nacidos prematuros no pueden utilizarla ante la inmadurez de los sistemas relacionados con la digestión, la absorción, el metabolismo y la excreción de los nutrientes ingeridos, la inmadurez anatómica y funcional del neonato prematuro da lugar a una función intestinal a veces poco adecuada⁴⁰. Por todo ello la restricción posnatal de crecimiento es más frecuente en los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), especialmente en los prematuros extremos más graves⁴¹⁻⁴³.

La salud infantil constituye una de las prioridades de la sociedad no sólo en ausencia de enfermedades sino abarcando todas las determinantes. El bajo peso al nacer es el índice predictivo más importante de la mortalidad infantil por su asociación al mayor riesgo de mortalidad.

El mejor indicador global de la salud de los niños es su crecimiento, de ahí que el estudio de sus características no sólo sirve para evaluar su estado sanitario y nutricional, sino que también proporciona una excelente medida de las desigualdades que afectan a la población en cuanto al desarrollo humano y aporta información sobre la evolución de este proceso a través del tiempo.

Los nuevos estándares de crecimiento y desarrollo presentan un enfoque basado en el hecho de que las poblaciones infantiles crecen de manera similar siempre y cuando las condiciones de salud (nutrición, ambiente libre de tabaco, inmunización, etc.) y sus entornos, favorecen el alcance del máximo potencial genético de crecimiento^{44,45}.

Una curva ponderal adecuada suele ser considerada indicativa de un neonato sano. Sin embargo, en el caso de los prematuros no se conocen con certeza cuáles son las referencias óptimas, ni qué patrón de crecimiento conducirá a los mejores resultados posibles a largo plazo.



Figura 1: Prematuro de 27 semanas 840 g de peso

2.1 INCIDENCIA DE LA PREMATURIDAD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica que en el mundo se producen anualmente más de 136 millones de partos. En su estudio que incluye 184 países, estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros en el mundo, cifra que aumenta anualmente. La tasa de nacimientos prematuros oscila entre el 5% y el 18%, siendo la

incidencia de recién nacidos de bajo peso muy elevada y se sitúa entre el 10-12% de los recién nacidos.

En España la tasa de nacimientos prematuros por cada 100 nacimientos en el 2010 fue del 7,4%⁴⁶.

Existe un aumento de la tasa de prematuridad en los países desarrollados, que refleja no sólo el aumento de la tasa de incidencia, sino también los cambios en la práctica asistencial con avances en los cuidados obstétricos y neonatales, que permite la supervivencia de neonatos cada vez más inmaduros⁴⁷.

En Cataluña la tasa de prematuridad es estable los últimos años, según el informe ejecutivo de los indicadores de salud perinatal publicados por la Agencia de Salud Pública de Cataluña⁴⁸, en 2006 la tasa de prematuridad se situó en el 7,3% y en 2014 fue del 7,1%. (Figura 1)

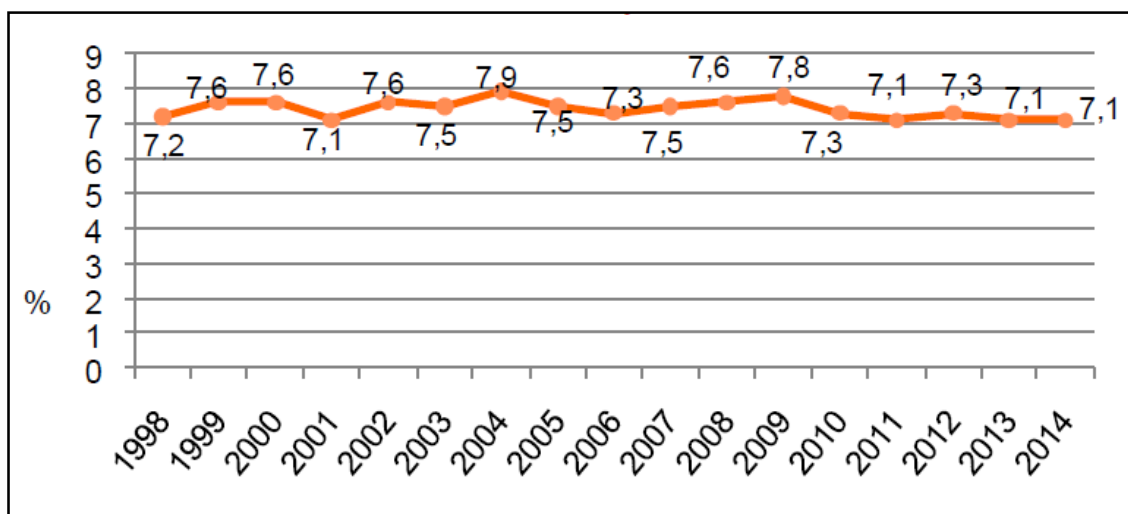


Figura 2: Prematuridad global (< 37 semanas de gestación sobre el total de recién nacidos en Cataluña)

Fuente: Indicadors de de salut perinatal a Catalunya. Any, 2014. Informe executiu. Redactors: Mireia Jané Checa, M^aJosé Vidal Benedé, Zoa Tomás Bonodo i Mar Maresma Soler. Agència de Salut Pública de Catalunya. 2015, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Respecto a la tasa de prematuridad extrema, nacimientos con menos de 32 semanas de gestación, en 2006 fue del 11% y en 2014 fue del 12,1 % (Figura 2), datos similares a los publicados por la OMS.

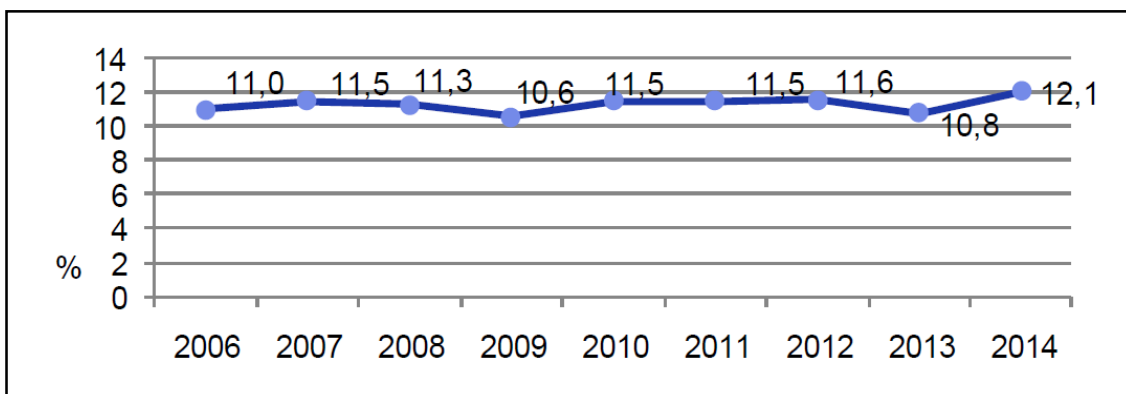


Figura 3: Prematuridad extrema (< 32 semanas de gestación sobre el total de prematuros)

Fuente: Indicadors de de salut perinatal a Catalunya. Any, 2014. Informe executiu. Redactors: Mireia Jané Checa, M^aJosé Vidal Benedé, Zoa Tomás Bonodo i Mar Maresma Soler. Agència de Salut Pública de Catalunya. 2015, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

La evolución global respecto a los recién nacidos con un bajo peso para su edad gestacional en 2006 fue de 7,4% y en 2014 el bajo peso al nacer se sitúa en el 7,6%, este porcentaje se ha mantenido estable en los últimos años (Figura 3).

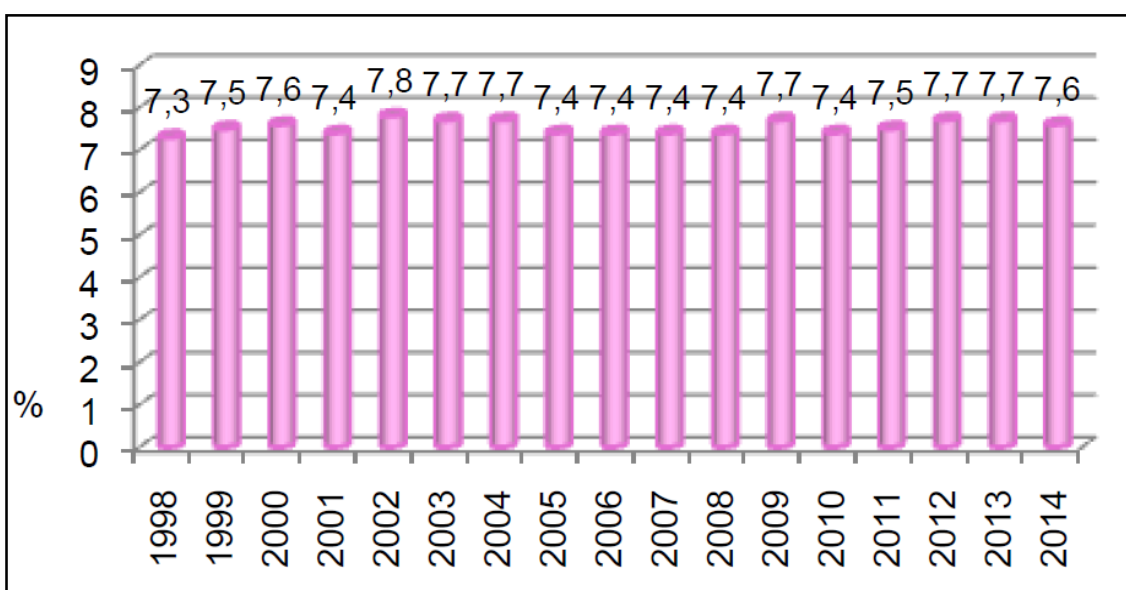


Figura 4: Evolución del bajo peso (< 2.500 g sobre el total de recién nacidos)

Fuente: Indicadors de de salut perinatal a Catalunya. Any, 2014. Informe executiu. Redactors: Mireia Jané Checa, M^aJosé Vidal Benedé, Zoa Tomás Bonodo i Mar Maresma Soler. Agència de Salut Pública de Catalunya. 2015, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

La tasa de recién nacidos de bajo peso extremo (< 1.499 g) en el año 2006 fue del 10,3% siendo el año 2012 y 2014 los años con mayor incremento de tasa situándose en el 10,6% sobre el total de recién nacidos con bajo peso (Figura 4).

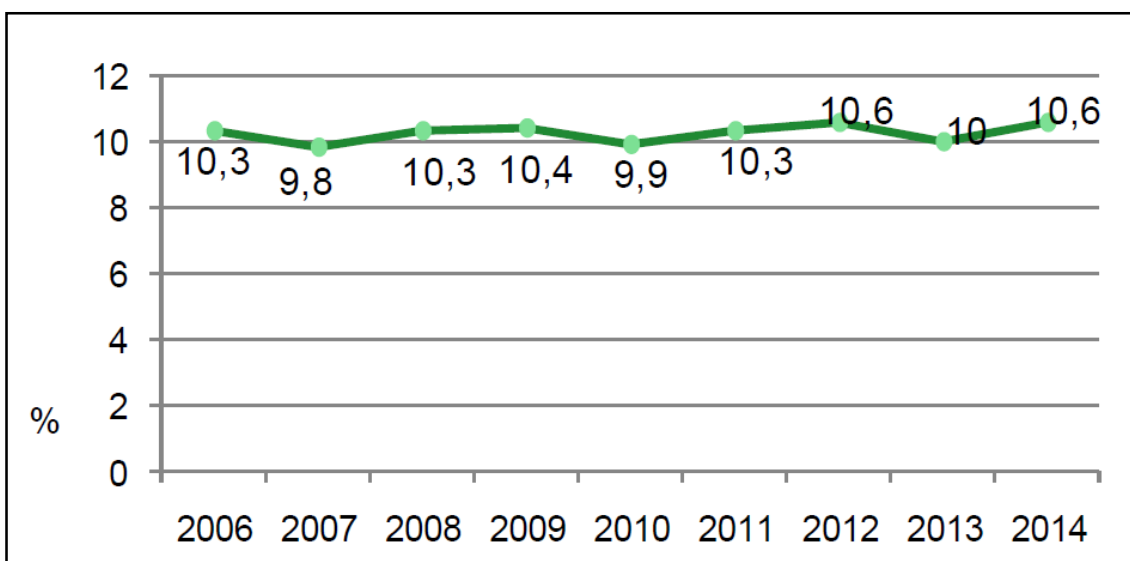


Figura 5: Evolución del extremo bajo peso (< 1.499 g sobre el total de recién nacidos con bajo peso)
Fuente: Indicadors de de salut perinatal a Catalunya. Any, 2014. Informe executiu. Redactors: Mireia Jané Checa, M^aJosé Vidal Benedé, Zoa Tomás Bonodo i Mar Maresma Soler. Agència de Salut Pública de Catalunya. 2015, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Tras el alta, los niños que nacieron con una edad gestacional inferior a 32 semanas o con un peso inferior a 1.500 g, precisan de una serie de cribados y controles sistematizados, ya que están en mayor riesgo de presentar problemas en el desarrollo, ya sean de crecimiento, neurológicos, sensoriales o psicológicos. Por otro lado, para los padres y madres, el ingreso tan prologando de su hijo prematuro es un factor muy estresante que conlleva posteriormente un mayor riesgo de problemas psicológicos también en ellos y en muchas ocasiones el proceso de crianza se ve alterado¹⁶.

2.2 DEFINICIONES

Las siguientes definiciones han sido adoptadas por la Asamblea Mundial de la Salud (resoluciones WHA20.19 y WHA43.24) de acuerdo con el Artículo 23 de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud⁴⁹.

2.2.1 Período perinatal

El período perinatal comienza a las 22 semanas completas (154 días) de gestación (el tiempo cuando el peso al nacer es normalmente de 500 g) y termina siete días completos después del parto.

2.2.2 Período neonatal

El período neonatal comienza en el nacimiento y termina 28 días completos después del nacimiento.

2.2.3 Edad gestacional

La duración de la gestación se mide a partir del primer día del último período menstrual normal. La edad gestacional se expresa en días o semanas completas, por ejemplo los hechos que hayan ocurrido entre los 280 y 286 días completos después del comienzo del último período menstrual normal se consideran como que han ocurrido a las 40 semanas de gestación.

Puede calcularse en base a tres características:

- Fecha de la última regla que en ocasiones no se conoce con exactitud por diversas razones.
- Cálculo ecográfico fetal precoz a las 12 semanas, que permite un cálculo estimado con un error de más/menos una semana.
- Mediante la valoración neonatal atendiendo a la maduración somática y neurológica con la aplicación de los test de Usher, Ballard y Dubowitz.

2.2.4 Edad gestacional corregida

Sería la edad que tiene el niño si hubiera nacido el día que cumplía la 40 semana de EG. Se corrige la edad para la valoración del peso, talla, perímetro cefálico, cociente de desarrollo y adquisiciones motoras hasta los 2 años cumplidos de edad corregida.

2.3 CLASIFICACIÓN

La bibliografía refiere que por primera vez en 1919 se realiza una clasificación de los recién nacidos según el peso^{50,51}, y se les llama prematuros a los de menos de 2.500 g de peso al nacer. En 1947 se señala que algunos recién nacidos tenían bajo peso debido a un crecimiento intrauterino lento⁵² y que éstos debían distinguirse de aquéllos cuya afectación del peso responde a una gestación acortada. En 1960, la OMS junto al Comité de Expertos sobre Salud de la Madre y el Niño, recomendaron que el término “*prematuro*” fuera empleado sólo para referirse a los niños nacidos vivos antes de completar las 37 semanas de gestación⁵³.

La gestación una variable fisiológica fijada en 280 días, más menos 15 días. Un embarazo humano completo dura 40 semanas y todos los nacimientos prematuros no son iguales. El término pretérmino no implica valoración de madurez, como lo hace el término prematuro, aunque en la práctica ambos términos se usan indistintamente.

Los recién nacidos pueden clasificarse:

2.3.1 Según su edad gestacional

Pretérmino

Menos de 37 semanas completas (menos de 259 días) de gestación.

A término

De 37 a menos de 42 semanas completas (259 a 293 días) de gestación.

Postérmino

42 semanas completas o más (294 días o más) de gestación.

Frecuentemente, la edad gestacional es una fuente de confusión cuando los cálculos se basan en las fechas de la menstruación. Para los propósitos de calcular la edad gestacional a partir del primer día del último período de menstruación normal y la fecha del parto, debe tenerse presente que el primer día es el día cero y no el día uno; por lo tanto, los días 0-6 corresponden a la semana cero completa, los días 7-13 a la semana uno completa y la 40 semana de la gestación es sinónimo de semana 39 completa. Cuando no se dispone de la fecha de la última menstruación normal, la edad gestacional debe basarse en la mejor estimación clínica. Para evitar confusiones, las tabulaciones deben indicar tanto las semanas como los días.

2.3.2 Según la edad gestacional si es parto prematuro⁵⁴

Prematuro tardío

Aquellos nacidos entre las semanas 34 y 36 de gestación.

Prematuro moderado

Aquellos en que el nacimiento se produce entre la semana 32 y 34 de gestación.

Los prematuros tardíos y moderados representan el 84 por ciento del total de nacimientos prematuros. La mayoría sobrevive con atención de apoyo.

Prematuro extremo

Aquellos que nacen entre las 28 y 32 semanas de gestación.

Estos prematuros requieren atención de apoyo adicional. La mayoría sobrevive pero con alta morbimortalidad.

Prematuro muy extremo

Nacimiento que se produce antes de las 28 semanas de gestación.

Estos recién nacidos requieren la atención más intensiva y costosa para sobrevivir. En los países desarrollados, estos bebés tienen un 90 por ciento de posibilidades de supervivencia, aunque pueden sufrir discapacidades física, neurológicas y de aprendizaje. En países de bajos ingresos, sólo un 10 por ciento sobrevive.

2.3.4 Según el peso de nacimiento^{47,54}

Peso al nacer es la primera medida del peso del feto o del recién nacido hecha después del nacimiento.

La dificultad de conocer inequívocamente la edad gestacional, justificó el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia.

Para los nacidos vivos, el peso al nacer debe ser medido preferentemente dentro de la primera hora de vida antes de que ocurra cualquier pérdida significativa del peso. A pesar de que las tablas estadísticas contienen los pesos al nacer en grupos de 500 g, los pesos no deben ser registrados en esos grupos. El peso debe registrarse según la precisión en la cual es medido, con este dato podrán clasificarse en:

Macrosoma o elevado peso al nacer

Recién nacido con un peso al nacimiento de 4.000 g o más.

Adecuado peso al nacer

Recién nacido con peso al nacimiento entre 2.500 y 4.000 g.

Bajo peso al nacer (BPN)

Recién nacido con un peso al nacimiento menor de 2.500 g (hasta 2.499 g. inclusive)⁵⁵ independientemente de su edad gestacional.

Muy bajo peso al nacer

Recién nacido con menos de 1.500 g (hasta 1.499 g inclusive).

Extremadamente bajo peso al nacer

Recién nacido con menos de 1.000 g (hasta 999 g inclusive).

Las definiciones de “bajo”, “muy bajo” y “extremadamente bajo” del peso al nacer no constituyen categorías mutuamente excluyentes. Por debajo de los límites de las categorías se incluyen las otras y, en consecuencia, se superponen (por ejemplo, “bajo” incluye “muy bajo” y “extremadamente bajo”, mientras que “muy bajo” incluye “extremadamente bajo”).

Independientemente del peso al nacer el término prematuro se reservará para los niños nacidos antes de las 37 semanas de gestación y el término bajo peso al nacer para todos los niños con menos de 2.500 g sin tener en cuenta su edad gestacional⁵⁶.

2.3.5 Según el peso al nacer respecto a su edad gestacional

Peso adecuado para la edad gestacional (APEG)

Cuando el peso al nacimiento se encuentra entre los percentiles 10 y 90 de las curvas de crecimiento de referencia para su edad gestacional.

Peso elevado para la edad gestacional

Superior a percentil 90 cuando el peso se encuentra por encima del percentil 90 de la curva de crecimiento para su edad gestacional¹⁶. En valores absolutos y para recién nacidos a término estos criterios se corresponden con un peso de 4.000 a 4.500 g.

Si bien la definición de cuando el peso es mayor a 2DE nos seleccionaría probablemente a recién nacidos con un mayor riesgo⁵⁷.

Pequeños para la edad gestacional (PEG) o small for gestational age (SGA)

En 2001 el International SGA Advisory Board Consensus Development Conference y actualmente El Grupo de Trabajo de Estudio del paciente Pequeño para la Edad Gestacional de la Sociedad Española de Endocrinología definen al niño pequeño para su edad gestacional (PEG) o Small for Gestational Age (SGA) como el recién nacido, ya sea a término o pretérmino, cuyo peso y/o longitud al nacimiento se encuentran por debajo de 2 DE de la media para esa edad gestacional según datos de su población de referencia, su sexo y su edad gestacional⁵⁸⁻⁶¹.

También se ha definido PEG, cuando el peso se encuentra por debajo del percentil 10 para su edad gestacional, de esto puede deducirse que un recién nacido PEG es más pequeño que el 90 por ciento de todos los bebés nacidos con la misma edad gestacional.

En algunas publicaciones⁶² PEG se determina en relación a la longitud, en lugar de hacerlo con el peso, pero esta definición no distingue entre los recién nacidos pequeños

con crecimiento intrauterino restringido de los que son constitucionalmente pequeños, ni incluye a los recién nacidos con un crecimiento restringido pero que presentan un peso por encima del percentil 10. Asimismo se han aplicado otros niveles de corte para su definición, como el percentil 5, e incluso el 3, correspondiente a la edad gestacional.

En el presente estudio para definir dentro de nuestra muestra de prematuros extremos y muy extremos (< 32 SG) siendo estos por definición ya BPN (< 1.500g), cuáles presentan un peso inferior para su edad gestacional, es decir son PEG (su peso es inferior a $-2DE$ respecto a la población de referencia), los definiremos como prematuros de bajo peso para edad gestacional (BPEG).

2.4 CRECIMIENTO

2.4.1 CARACTERÍSTICAS DEL CRECIMIENTO HUMANO

El crecimiento es la expresión fenotípica de una potencialidad genética inherente a cada persona que se regula también por factores ambientales, básicamente la nutrición y el estado de salud^{63,64}.

El crecimiento humano es un proceso que se extiende de la vida intrauterina hasta la edad adulta. La multiplicidad de los factores implicados en este proceso hace que su valoración constituya un indicador sensible aunque no específico del estado de salud y de bienestar de un sujeto y/o de una comunidad.

El crecimiento durante la infancia es un indicador sensible del estado de salud del niño cuya continua evolución desde la concepción hasta el final de la pubertad tiene consecuencias sobre la salud durante toda la vida.

La gestación normal dura un promedio de 40 semanas y el recién nacido tiene un peso promedio de 3.500 g y una longitud de 50 cm. Existen discretas diferencias entre ambos sexos. En promedio las niñas pesan 150 g y miden 0,65 cm menos que los niños al nacimiento. Un niño a término o pretérmino que crece bien es probable que no tenga patologías relevantes asociadas, tanto endocrinológicas como sistémicas^{65,66}.

En la segunda mitad del siglo XX se realizaron diversos estudios que ahondaron y perfeccionaron el conocimiento que se tenía sobre el crecimiento del ser humano determinaron que el crecimiento se caracteriza por⁶⁷:

- Es discontinuo, no lineal⁶⁸ y está temporalmente relacionado con períodos de sueño prolongados⁶⁹. El crecimiento es un proceso dinámico, mientras que la talla es un parámetro estático. Por ello la observación en un momento dado de una talla normal no excluye la posibilidad de que se esté produciendo un fracaso de crecimiento. El modelo de crecimiento depende en gran medida de la frecuencia de las mediciones, por lo que, además de explorar el crecimiento del niño en un momento determinado, hay que efectuar su seguimiento⁶⁶.

- Diferencia en el crecimiento y maduración entre los dos sexos. Las chicas presentan antes la pubertad y terminan con menor talla final que los chicos⁷⁰.

- Es variable, el ritmo de crecimiento varía desde la fecundación hasta el final de la adolescencia y dentro de cada período no afecta por igual a cada órgano. Hay períodos en que predomina el aumento volumétrico y otros preferentemente madurativos. Existen una serie de períodos en los que dicha variabilidad es mayor, debido a diferencias en el comportamiento de los distintos tejidos y sistemas. Los órganos fetales adquieren la madurez propia para permitirles adaptarse a la vida extrauterina, a un ritmo que difiere de unos a otros. Así mientras el sistema cardiocirculatorio, pulmón y en gran medida el sistema endocrino alcanzan un grado de madurez compatible con las necesidades de adaptación a la vida extrauterina, otros como el sistema nervioso, el sistema inmunitario, sistema digestivo y riñón, aún presentan importantes grados de inmadurez, madurez que se completará durante el desarrollo posnatal y proseguirá a ritmos también diferentes durante la infancia y adolescencia hasta llegar a la edad adulta⁶³. La cabeza y el cerebro crecen muy rápidamente y a los 6-7 años de edad se llega al 95% del tamaño adulto. El tejido genital tiene un crecimiento lento en la infancia, con un desarrollo importante en la pubertad. El tejido adiposo crece mucho hasta los primeros 1-2 años después disminuye hasta los 5-7 años, en que de nuevo vuelve a aumentar hasta la pubertad, cuando se establecen diferencias en su distribución dependiendo del sexo. Ese cambio de tendencia hacia los 6 años se llama rebote adiposo y su adelanto es un predictor de obesidad futura⁷¹⁻⁷³.

- Las proporciones corporales cambian con el tiempo, debido a las distintas velocidades de crecimiento de los tejidos y sistemas. El centro de gravedad del

cuerpo se va desplazando desde el cuello en el feto de 8 semanas, hasta la sínfisis púbica a los 18 años; o el aumento de la longitud de las extremidades en relación al tronco en el inicio del estirón puberal.

- Presenta periodos críticos de sensibilidad que pueden desencadenar secuelas a largo plazo.

Los tejidos que crecen a mayor velocidad son más sensibles a los insultos y a las noxas. Si no se producen insultos ni noxas, el organismo crece según su potencial genético; dicho crecimiento suele ser más o menos paralelo a un percentil (canal o carril percentilar), debido a la robustez que proporcionan los genes⁷⁴⁻⁷⁷. Un determinado insulto desvía al organismo de su carril de crecimiento, tanto más cuanto más importante sea el insulto, momento y duración⁷⁸.

Sucede con frecuencia que al desaparecer el estímulo agresor el organismo vuelve a su carril aumentando la velocidad de crecimiento⁷⁹. Este catch up no siempre es completo, depende de la duración, severidad del insulto y la intervención de muchos factores⁸⁰⁻⁸².

Varios estudios han mostrado que los eventos prenatales tienen efectos a lo largo de la vida del individuo, tanto en su constitución corporal como en la salud general.

El parto prematuro y la creciente sobrevida en los recién nacidos con bajo peso al nacer (RNBP), han generado interés por investigar la dinámica del crecimiento durante su infancia, y sus consecuencias a largo plazo. La evaluación del crecimiento y la determinación de las características de su recanalización postnatal en RNBP, son temas de gran interés pediátrico^{32,83}.

2.4.1.1 Fenómenos de crecimiento de recuperación, canalización y programación

El crecimiento de recuperación es la capacidad de recuperación de la talla perdida tras la curación o mejoría de una enfermedad crónica⁸⁴. Puede definirse como el incremento en el ritmo de crecimiento por encima de los límites normales, que se produce durante un tiempo limitado después de un periodo de detención del crecimiento y que permite recuperar total o parcialmente el crecimiento perdido.

El fenómeno de canalización del crecimiento es la presunción de que cada niño en condiciones normales, tiende a mantenerse dentro de un estrecho carril de crecimiento.

Cuando una determinada noxa (infecciones, ventilación mecánica...), actúa sobre un individuo, el organismo lo percibe y desvía su canal de crecimiento y cuando la noxa desaparece, vuelve a recuperar su canal.

Los mecanismos fisiológicos que median el fenómeno de la canalización no son bien conocidos y la recuperación del canal de crecimiento, dependiendo del momento de actuación de la noxa, así como de su gravedad y duración, puede no ser completo. Se ha postulado la existencia de una serie de periodos críticos, en los que distintos sistemas corporales son muy sensibles y respondedores a las circunstancias del entorno/noxas; posteriormente hay unos periodos oscuros, en los que se pierde plasticidad y se fija la capacidad funcional.

La plasticidad es un fenómeno por el que un determinado genotipo puede ocasionar un rango variable de estados morfológicos y fisiológicos como respuesta a diferentes circunstancias ambientales durante su época de desarrollo⁸⁵.

Estos períodos críticos son los momentos de máximo crecimiento y donde el fenómeno de proliferación celular es más intenso, especialmente el período fetal, el primer año de vida y durante la pubertad, donde la actuación de una noxa podría alterar definitivamente la talla adulta.

Para la mayoría de los sistemas los períodos críticos ocurren intraútero y en menor número en los primeros años de vida posnatal, de manera que el crecimiento en este período también se correlaciona con lo que sucederá en el futuro⁸⁶⁻⁸⁹.

El estado nutricional del feto y de sus primeros meses de vida influye en la expresión de determinados genes que establecen la capacidad funcional, la competencia metabólica y la respuesta a las interacciones con el entorno en el futuro⁹⁰⁻⁹³.

Según la hipótesis de la programación, la repercusión de estas agresiones en períodos vulnerables sería mucho más amplia que la afectación aislada del crecimiento, ya que podrían inducir cambios permanentes, morfológicos y funcionales (expresión génica, replicación celular, estructura y función de órganos, composición corporal, secreción/acción de hormonas y factores del crecimiento...), que modificarían la susceptibilidad al desarrollo en la vida adulta de determinadas enfermedades degenerativas como obesidad, síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares

esta teoría forma parte de la hipótesis de Barker o del origen fetal de las enfermedades del adulto⁹⁴.

2.4.2 PATRÓN DE CRECIMIENTO HUMANO

No es posible valorar si el crecimiento de un niño es normal o no, si no se conocen las características normales del proceso, los principales factores que lo regulan y cómo la variabilidad normal o determinadas patologías pueden modificarlo.

El crecimiento durante la infancia es un parámetro fundamental de la salud de los niños, que sirve a su vez como indicador de salud durante el resto de la vida. Por esa razón, resulta crucial la comprensión de cuáles son los factores que afectan el crecimiento y el aumento de peso de los niños nacidos con bajo peso. En este contexto, existen numerosos aspectos del desarrollo de un niño prematuro, que deben tenerse en cuenta durante la instauración de una terapéutica^{95,96}.

El patrón de crecimiento es un rasgo específico de cada especie que ha ido sufriendo cambios a lo largo de la evolución. Se trata de un proceso determinado genéticamente y modulado por un conjunto de factores extragenéticos.

El crecimiento durante la época fetal y primeros meses de vida extrauterina determinará el estado de salud a lo largo de toda la vida del individuo. El conocimiento del patrón normal de crecimiento de un niño y de sus factores reguladores es la base para poder detectar situaciones patológicas.

A finales de los años ochenta, Kalberg propuso un modelo matemático de la curva conocido como “modelo ICP” (*Fetal-Infancy Childhood Pub*⁹⁷). El objetivo de este modelo fue relacionar sus distintos componentes con los factores biológicos de los que dependen; de forma que, la alteración o el retraso en la aparición de uno de estos componentes permitiera una orientación diagnóstica más rápida de las distintas patologías.

La curva que representa el crecimiento humano normal muestra una morfología sigmoide. Centrándonos en la talla, la curva que representa el crecimiento en la especie humana tiene una forma caracterizada por dos períodos de crecimiento rápido, con sus fases de aceleración y desaceleración, separados por un período de crecimiento estable (Figura 5).

Los períodos de crecimiento muy rápido, época prenatal hasta los dos primeros años de vida y el período puberal (componentes 1 y 3), separados por un período de crecimiento más lento y estable, entre los tres años y el inicio del estirón puberal (componente 2).

Según este modelo la curva de crecimiento normal estaría formada por la suma y solapamiento de tres componentes:

1- Componente fetal-primera infancia: se inicia en la segunda mitad de la gestación y se extiende hasta los 3 años.

- Componente fetal: Crecimiento en condiciones normales, dependiente de nutrición y espacio físico (tamaño materno y uterino), pero no del genotipo. Regulación hormonal: insulina, IGFs (insulin-like growth factors), no por GH.
- Componente de la primera infancia (2º-3º año): Crecimiento dependiente de nutrición con progresiva influencia del genotipo. Aumento de la correlación entre longitud/talla y la talla media parental o la talla adulta. Canalización del crecimiento entre el segundo y tercer año en función de la talla familiar y del ritmo individual de maduración.

El eje GH-IGFs asume progresivamente la regulación hormonal.

2- Componente prepuberal o de la segunda infancia: se inicia hacia el final del primer año y se extiende hasta que termina el período de crecimiento, regulado fundamentalmente por el eje GH-IGFs, aunque todos los ejes hormonales participan en la regulación del crecimiento (tiroideo, suprarrenal...).

3- Componente puberal: el crecimiento aunque regulado por el genotipo y la GH, depende fundamentalmente de los esteroides sexuales.

Aunque el componente fetal y de la primera infancia ocupa toda la vida prenatal y parte de la posnatal, en la práctica es útil individualizar el crecimiento prenatal por dos motivos: la disponibilidad del dato de la talla al nacimiento que sirve como marcador de ese período y punto de partida del crecimiento posnatal, y por otra parte, por la definición con entidad propia de una categoría de hipocrecimiento, referida exclusivamente al desarrollo intrauterino. Por eso distinguimos cuatro períodos:

1. Crecimiento prenatal
 2. Crecimiento de adaptación posnatal
 3. Crecimiento infantil estable o segunda infancia
 4. Crecimiento durante la pubertad
- } Componente fetal-primera infancia

En la siguiente figura (Figura 5) se ponen de manifiesto los tres componentes de la curva normal de crecimiento humano: 1) fetal-primera infancia; 2) prepuberal o segunda infancia; y 3) puberal.

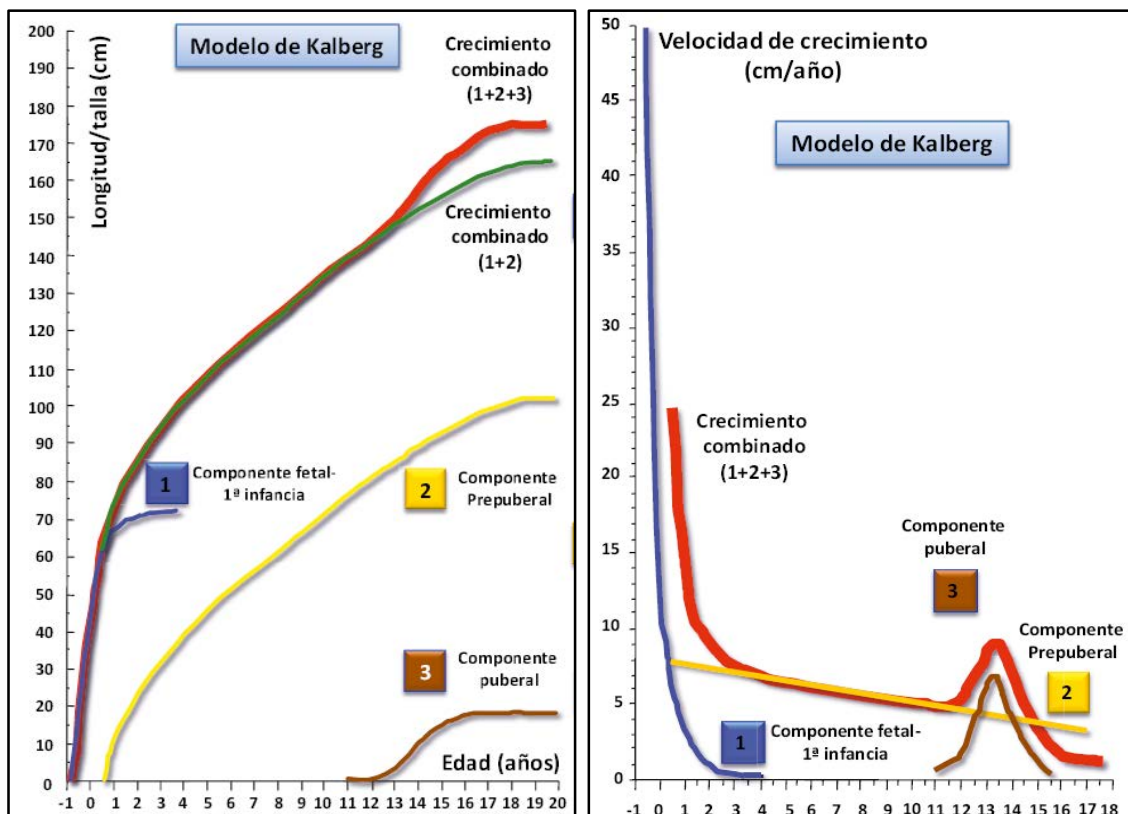


Figura 6: Gráfica de Kalberg talla/longitud y velocidad de crecimiento

Fuente: Crecimiento normal y talla baja. J. Pozo Roman *Pediatr Integral* 2015; XIX (6): 411.e1 – 411.e23

2.4.2.1 Crecimiento prenatal

El período de crecimiento más rápido es el que se produce a nivel intrauterino, con un crecimiento lineal de 2,5 cm por semana hasta el cuarto mes de gestación, se enlentece hacia el nacimiento siendo los parámetros antropométricos promedio en los neonatos de 50 cm de longitud y 3.000 g de peso⁹⁸.

El crecimiento fetal depende del espacio disponible para crecer, (tamaño uterino y materno), de la nutrición y de la función placentaria (aporte de oxígeno y nutrientes), prácticamente no depende del genotipo siempre que no haya anomalías genéticas.

A pesar de ser un intervalo cronológicamente muy corto, el período prenatal es posiblemente el que tiene mayor trascendencia debido a la importancia biológica de lo

que en él ocurre, la transformación de una célula pluripotente e indiferenciada, el cigoto, en un organismo tan complejo como el recién nacido humano⁹⁵.

En 1921 Stockard demostró que alterando las condiciones del entorno fetal se podía influir en el crecimiento del feto, en especial cuando se alteraban las condiciones en determinados períodos críticos⁹⁸.

La madre recibe un programa genético fetal constituido por cromosomas maternos y paternos e intenta cumplirlo a través del funcionamiento placentario.

El crecimiento intrauterino es la expresión integrada de las funciones maternas y la información genética fetal moduladas en la placentación⁶⁷.

Tanto el ritmo madurativo como el tamaño y forma finales del organismo son el resultado de una interacción continuada de estos dos factores que se inician en la vida intrauterina y se mantiene a lo largo de toda la infancia.

En condiciones ambientales favorables, la curva de crecimiento refleja la potencialidad genética. Cuando se produce una situación adversa (malnutrición, enfermedad...), ésta repercute desfavorablemente sobre el crecimiento, pero la intensidad de la respuesta varía de unos individuos a otros dependiendo del momento en que ocurra, de su duración, de las condiciones ambientales y de un fenómeno incompletamente conocido, la ecosensibilidad o capacidad de respuesta individual a los estímulos externos.

El crecimiento intrauterino es un proceso complejo en virtud del cual a partir de una única célula se forma un ser pluricelular con órganos y tejidos bien diferenciados.

2.4.2.1.1 Etapas del desarrollo prenatal⁹⁵:

- Blastogénesis: Ocupa las dos primeras semanas postfecundación. Preimplantación, implantación, postimplantación, blástula. En este periodo la alta vulnerabilidad conduce a abortos.
Durante la primera semana gestacional la proliferación celular es muy intensa, sin que permitan apreciarse estructuras diferenciadas. Durante la segunda semana la masa celular se diferencia en dos capas: el ectodermo y el endodermo.
- Período embrionario o embriogénesis: El crecimiento se hace a expensas sobre todo de la multiplicación celular, la tasa de mitosis es muy elevada y el tamaño celular pequeño. Desde la gástrula hasta la organogénesis. Comprende de las dos semanas hasta la duodécima semana de vida fetal, durante estas se forman los

diferentes órganos del feto. La diferenciación celular y la maduración funcional se complementan en este tiempo a un ritmo muy elevado. En este período también vulnerable, se producen las malformaciones.

El período de embriogénesis se caracteriza por un gran incremento en el número de células y por el inicio de fenómenos precisos y poco conocidos que permiten una expresión génica diferenciada en determinados grupos celulares que tendrán como consecuencia la morfogénesis de los diversos órganos fetales. Durante la tercera semana aparece una nueva capa, el mesodermo. Durante la cuarta semana aparecen los somitas y se inicia la diferenciación de los órganos fetales, teniendo el feto hacia la octava semana la apariencia humana. Desde la octava a la doceava semana se completa la embriogénesis.

El desarrollo embrionario es autónomo, dependiendo fundamentalmente de la propia carga genética y de un aporte adecuado de nutrientes. Experimentos recientes han mostrado la sensibilidad de éste período a ciertos agentes exógenos y su repercusión sobre el desarrollo fetal posterior.

El primer trimestre de la gestación (hiperplasia o fase de crecimiento lento), donde el retraso de crecimiento se debe fundamentalmente a factores cromosómicos, infecciosos o tóxicos. Al afectar tan precozmente al embrión, se origina un retraso conjunto del crecimiento pondoestatural simétrico o armónico, donde se ve afectado el peso, la longitud y el perímetro craneal.

- Período de crecimiento fetal: Desde la semana 12 al nacimiento. Etapa intermedia de hiperplasia e hipertrofia. En estas prosigue el ritmo de multiplicación celular de un modo menos intenso aunque mayor que durante el desarrollo posnatal. Se caracteriza por un gran incremento en el número de células y por su diferenciación y su maduración funcional, alcanza un grado compatible con la adaptación a la vida extrauterina. Se formarán los diferentes órganos y tejidos, con la particularidad de que el ritmo de maduración difiere de unos a otros. Cerca del término, el crecimiento fetal se desacelera debido a la limitación del espacio uterino y a la incapacidad de la placenta para atender las elevadas demandas energéticas y plásticas del feto a término. Esto produce una inflexión en la curva, que se corrige tras el nacimiento al cesar las restricciones intrauterinas.

En este período influyen principalmente factores hormonales, nutricionales o ambientales, afectándose más el desarrollo ponderal que el estatural y produciendo un crecimiento asimétrico o disarmónico. (Figura 6)

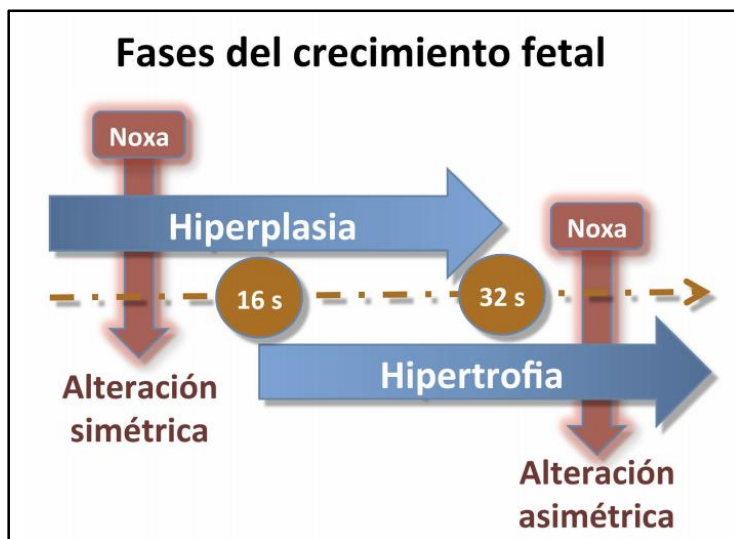


Figura 7: Fases del crecimiento fetal

2.4.2.1.2 Factores determinantes del crecimiento fetal

El crecimiento intrauterino tiene unas características diferenciales respecto al crecimiento extrauterino. El aporte de nutrientes depende del estado nutricional y de la salud materna, del desarrollo de la placenta y del flujo fetoplacentario.

Los nutrientes no precisan ser digeridos, ni absorbidos y existe una gran demanda como consecuencia de la tasa rápida de crecimiento. Los mecanismos homeostáticos encargados del mantenimiento del medio pericelular tampoco son autónomos. Las funciones respiratoria, renal y hepática no están totalmente desarrolladas, siendo la placenta quien regula la transferencia de los productos del metabolismo fetal a la circulación materna.

La regulación de la multiplicación y diferenciación celular se realiza a través de mecanismos de tipo autocrinos/paracrinos. Se expresan los factores de transcripción y se sintetizan gran cantidad de factores tisulares de crecimiento que actúan localmente, sin regulación endocrina, a diferencia de lo que ocurre en el crecimiento posnatal. La expresión génica diferenciada se establece mediante mecanismos desconocidos. Y

finalmente el ambiente en el cual se desarrolla, el lecho materno, a través del tamaño uterino y de su propio estado de salud también condicionará el crecimiento fetal.

El retraso de crecimiento intrauterino es el resultado final de varias noxas que pueden actuar desde las primeras etapas de la gestación o durante el último tercio. Sus efectos deletéreos no se limitan al período fetal, sino que en algunos casos se prolongan más allá del nacimiento dando lugar a retraso de crecimiento en la infancia, adolescencia y a baja talla y trastornos metabólicos en la edad adulta⁶³.

Todos los seres vivos durante las fases iniciales de su desarrollo tienen una gran plasticidad y son capaces de adaptarse a las circunstancias variables de su entorno.

Los factores que más trascendencia tienen en el crecimiento fetal son:

Factores maternos

La malnutrición materna antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo va a condicionar alteraciones a nivel placentario, con disminución de las vellosidades y consecuente carencia fetal de substratos energéticos y no energéticos durante el período de máxima multiplicación celular, dando como resultado carencias fetales importantes.

Si la malnutrición ocurre durante el tercer trimestre, cuando el ritmo de multiplicación celular es menor y se están constituyendo las reservas energéticas, fundamentalmente tendrá repercusiones sobre el depósito de grasa corporal⁴⁴⁻⁴⁶.

La embarazada debe proporcionar ininterrumpidamente nutrientes al feto para que éste crezca adecuadamente, por esto es importante el estado nutritivo materno.

1) Provee el oxígeno y los nutrientes plásticos, energéticos y no energéticos necesarios para el crecimiento fetal y elimina los productos del metabolismo fetal a través de sus propios sistemas homeostáticos: hígado, pulmón y riñón fundamentalmente.

2) Aparecen nuevas hormonas en su sangre: lactógeno placentario y hormona de crecimiento placentario, se incrementa la tasa de secreción de insulina; y aumentan significativamente los niveles de IGF-1 y de su proteína de transporte IGFBP-3. Todos estos cambios tienen un marcado carácter anabolizante con objeto de retener los

nutrientes y proveer el gasto energético necesario para el crecimiento de la unidad fetoplacentaria^{55,65}.

3) Durante el embarazo el tamaño uterino aumenta progresivamente y de una forma especial durante el tercer trimestre, siendo éste un factor limitante del crecimiento fetal, tal como ha sido comprobado en embarazos múltiples.

Actualmente existe una fuerte evidencia de que el crecimiento, en las primeras épocas de la vida, es un importante factor de riesgo para el desarrollo futuro de un grupo de enfermedades crónicas del tipo diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares⁹⁹.

Es decir, que la nutrición deficiente de la madre se asocia con problemas para el hijo, tanto en épocas tempranas de la vida, como en épocas tardías.

El ritmo de crecimiento de los embriones previamente a su implantación puede ser manipulado por el aporte de nutrientes y de factores de crecimiento al medio de cultivo en el que estos se desarrollan, y tener repercusiones posteriores sobre el crecimiento fetal cuando éstos son implantados⁶³. Son tan importantes que su disfunción no sólo puede alterar el crecimiento uterino sino cambiar la llamada programación genética fetal en el sentido de producir alteraciones funcionales en el feto que posteriormente pueden tener repercusiones sobre la expresión de patología durante la infancia, adolescencia y la edad adulta.

En este sentido se ha señalado la asociación de retraso de crecimiento intrauterino con retraso de crecimiento posnatal, insulinoresistencia en la infancia y adolescencia y con el síndrome metabólico en el adulto (insulinoresistencia, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial). Por el contrario el sobrepeso fetal se ha asociado con hipoglucemia neonatal y con el desarrollo de poliquistosis ovárica¹⁰⁰ y obesidad en la edad adulta¹⁰¹

Factores placentarios

La implantación, placentación y desarrollo del lecho vascular uteroplacentario constituyen un aspecto muy importante para el crecimiento fetal. Múltiples son las funciones placentarias en relación con el crecimiento fetal:

- Inmunológicas en relación con la tolerancia materna del feto.
- Nutricionales: difusión de nutrientes y oxígeno.
- Homeostáticas: regulando la difusión a la circulación materna de los productos del metabolismo fetal.

- Hormonales actuando como un auténtico órgano endocrino con repercusiones sobre el metabolismo materno y fetal. Síntesis de esteroides, hormonas peptídicas y factores de crecimiento. La secreción de hormonas placentarias con efectos anabólicos sobre el metabolismo materno es muy importante para compensar el coste energético que el embarazo y el crecimiento fetal representan.

La disminución del flujo placentario, directamente relacionado con el flujo uterino y con la volemia materna puede conducir a la reducción del aporte de oxígeno en el feto condicionando una limitación en su capacidad genética de crecimiento, así como alteraciones de la secreción hormonal estando la síntesis de hormonas esteroideas, triiodotironina, e IGF 1 disminuidas junto a un incremento en el cortisol plasmático¹⁰².

Factores genéticos maternos y fetales

La trascendencia de los factores genéticos se ha valorado en el 38% de los retrasos de crecimiento intrauterino, y de éstos, sólo el 39% correspondería al niño, un 5% al sexo fetal y el resto dependen del factores genéticos maternos^{103,104}.

La correcta expresión génica de factores de transcripción y de crecimiento tisular es fundamental, son los mayores agentes reguladores. La expresión génica diferenciada se establece mediante mecanismos desconocidos.

En el período de embriogénesis adquieren gran importancia los factores de transcripción y sus genes. Estos factores regulan la diferenciación de células indiferenciadas pluripotenciales hacia células con capacidad fenotípica y funcional bien definida que determinará la formación de órganos y tejidos.

En el curso de estos últimos años se han identificado un gran número de factores de transcripción, así como sus genes. Los genes estudiados actualmente⁶³ como los homeobox desempeñan un papel regulador en la diferenciación del esqueleto axial, en la morfogénesis de las extremidades, en el desarrollo de los sistemas reproductivo y digestivo, en el desarrollo del cráneo y en el sistema hematopoyético. Factores de transcripción como el PPAR gamma, la miogenina, el CBFA 1 y el SOX 9 regulan la diferenciación de una única célula mesenquimatosa pluripotencial común en adipocito, miocito, osteoblasto y condrocito, respectivamente. Su expresión no se limita a un único tejido sino que también lo hacen otros tejido fetales⁹⁵.

Factores fetales

La secreción hormonal fetal sin ser un factor limitante del crecimiento fetal global regula el crecimiento y diferenciación de determinados órganos.

Los mecanismos hormonales que regulan el crecimiento fetal son desconocidos, no obstante, la insulina y el sistema de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs –*insulin-like growth factors*–), especialmente los IGFs 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2), parecen tener un papel relevante¹⁰⁵.

Al contrario de lo que ocurre en la vida posnatal, la producción fetal de IGFs no es dependiente de hormona de crecimiento (GH); de hecho, la GH no es determinante en el crecimiento fetal. Esta situación se mantiene durante los primeros meses de vida extrauterina, aunque la influencia de la GH en el control del crecimiento se va poniendo de manifiesto de forma gradual y progresiva y está claramente presente, a los 6 meses de vida.

La talla de los recién nacidos con déficit congénito de GH es menor que la media de sus referentes, la repercusión sobre el crecimiento intrauterino es menor que en épocas posteriores de la vida extrauterina debido a la presencia de otros factores de crecimiento que pueden compensar la deficiencia de GH.

El lactógeno placentario es sintetizado exclusivamente por la placenta. Tiene acciones anabólicas tanto en la madre como en el feto e influye en el crecimiento fetal. Aumenta la biodisponibilidad de glucosa y aminoácidos en la sangre materna y fetal, facilitando su captación por parte de las células fetales y posiblemente actuando sobre el cartílago de crecimiento fetal.

La insulina es el factor endocrinológico que más influye en el crecimiento fetal, y la hiperglucemia fetal, el mayor estímulo para la secreción de insulina por el páncreas fetal.

La acción conjunta de nutrientes e insulina estimula la síntesis de los factores de crecimiento relacionados con la insulina (IGF-1 e IGF-2). Los IGF contribuyen al crecimiento fetal porque modulan la replicación y diferenciación celular.

La insulina se asocia con un aumento de la lipogénesis, un aumento del consumo fetal de glucosa y oxígeno, promoviendo la replicación y diferenciación celular; los IGF regulan estas últimas favoreciendo el crecimiento somático.

En el feto pueden demostrarse receptores de la insulina en las membranas celulares en el hígado, eritrocitos, monocitos, tejido nervioso y placenta. En gestaciones con retraso de crecimiento, el número de receptores insulínicos placentarios puede estar disminuido.

2.4.2.2 Crecimiento de adaptación posnatal

El período de adaptación posnatal comprende los tres primeros años de vida extrauterina. Se trata de un tiempo de crecimiento muy rápido, durante el período fetal la velocidad de crecimiento es muy rápida y continúa siéndolo durante los tres primeros años de vida; si bien, la caída posnatal de la velocidad de crecimiento es clara y progresiva respecto a la vida intrauterina (Figura 5): 25 cm el primer año, 10-12 cm el segundo año y 8 cm el tercer año.

La deceleración de la velocidad de crecimiento, observada en condiciones normales desde el nacimiento, continúa durante todo el periodo prepuberal, pero de forma mucho más lenta, debido a la sumación del componente prepuberal (Figura 5).

Este se manifiesta entre los 6 y 12 meses como un incremento del ritmo de crecimiento o como una disminución de la deceleración previa del crecimiento, y se extiende hasta la finalización del crecimiento.

Entre los 6 meses y los 3 años, la curva de crecimiento normal resultaría del solapamiento y suma de los componentes fetal-primera infancia y prepuberal y entre el inicio de la pubertad y la finalización del crecimiento de la de los componentes prepuberal y puberal. El retraso en la aparición del componente prepuberal puede tener consecuencias negativas sobre la talla adulta.

El patrón de crecimiento fetal se prolonga después del nacimiento y durante los primeros meses de vida, la nutrición continúa siendo el principal factor determinante del crecimiento, pero la influencia del genotipo se va poniendo progresivamente de manifiesto y, como consecuencia, se producen aceleraciones o deceleraciones en el ritmo de crecimiento de los niños en función de su potencial de crecimiento (según la talla familiar) y/o de su ritmo de maduración (rápido, normal o lento). Ambos rasgos determinados genéticamente, les llevarán a establecer su propio canal de crecimiento (fenómeno de canalización), habitualmente, entre el segundo y tercer año de vida.

Tras el nacimiento hay una etapa de crecimiento de recuperación que trata de compensar la restricción que en las últimas semanas de la vida intrauterina provoca la falta de espacio. Luego se va desacelerando hasta alcanzar la velocidad de crecimiento más estable del siguiente período. Pasado este período de ajuste, la correlación entre la talla del niño y la talla media parental (TMP) o la talla adulta se incrementa; de forma que, esta correlación pasa de ser 0,2-0,3 en el recién nacido a 0,7-0,8 a los 3 años de edad.

Durante este tiempo se producen cambios importantes, entre ellos la sustitución del mecanismo de regulación paracrino-autocrino del período fetal por la regulación endocrina, en la cual la hormona de crecimiento hipofisaria pasa a ocupar un papel destacado a partir del sexto mes.

Al mismo tiempo, el patrón de crecimiento que estaba condicionado por el fenotipo materno se sitúa definitivamente en el canal correspondiente al genotipo del niño. En esta edad es frecuente que se produzcan cambios en las curvas de crecimiento en sentido ascendente (catch up) o en sentido descendente (lagging down).

Además del peso y de la talla, otros parámetros antropométricos sufren cambios importantes, se produce un notable aumento de la grasa corporal y una modificación de las proporciones corporales con aumento progresivo del segmento inferior debido al crecimiento rápido de los miembros⁹⁵.

2.4.2.3 Crecimiento infantil estable o segunda infancia

Comprende el período preescolar y escolar y se extiende desde los 3 años hasta el comienzo del estirón puberal. Es un período de crecimiento lento y uniforme.

La talla aumenta aproximadamente de 4 a 7 cm/año durante la mayor parte del período prepuberal, sus incrementos tienden a disminuir ligeramente hasta alcanzar la mínima velocidad en el momento en que se inicia el estirón puberal. Este fenómeno, conocido como “depresión prepuberal de la velocidad de crecimiento”, es especialmente manifiesto en los sujetos que maduran tardíamente, que llegan a alcanzar, en las fases inmediatamente previas al estirón puberal, velocidades de 2-3 cm/año.

En ocasiones hacia los 7-8 años, se observa un aumento ligero y transitorio de la velocidad (mid-childhood spurt) que afecta preferentemente a los miembros y que coincide con la

adrenarquia. El peso sigue también un aumento lento y constante (2,5 kg/año), pero, al contrario que la talla, tiende a acelerarse progresivamente.

Al contrario que en la fase anterior, los cambios de la velocidad de estatura después del tercer año de vida, generalmente son anormales y requieren ser investigados y evaluados cuidadosamente⁹⁵.

Las variaciones que experimenta la velocidad de crecimiento en función del potencial de crecimiento y del ritmo madurativo de cada niño, vienen reguladas por el genotipo y el eje GH-IGFs no obstante, también contribuyen a la regulación del crecimiento, a través de interacciones con el eje factores de crecimiento locales y hormonas como la insulina, las hormonas tiroideas, los andrógenos suprarrenales, la paratohormona, la vitamina D etc...

La GH es sintetizada y secretada de forma pulsátil (4-6 pulsos secretorios/día) y con un predominio nocturno por las células somatotropas de la adenohipófisis¹⁰⁶.

Posee acciones directas estimulantes del crecimiento, pero la mayoría de ellas son mediadas por los IGFs y especialmente por el IGF-1. Alrededor del 50% de la GH circula en la sangre unida a una proteína de transporte específica, la GHBP (growth hormone binding protein) cuando se unen se induce la expresión de determinados genes, como es el caso del IGF-1, a través de diferentes vías intracelulares, de las cuales, la vía MAPK (mitogen-activated protein kinase), la STAT (signal transducers and activators of transcription) y la PI3-K (phosphatidylinositol 3-OH kinase) son las más caracterizadas.

En el hígado y en los tejidos periféricos (hueso y músculo), se producen los IGFs (IGF-1 e IGF-2) o somatomedinas, estos ejercen acciones mitogénicas y anabolizantes sobre la mayoría de las células¹⁰⁷.

2.4.2.4 Crecimiento durante la pubertad

El componente puberal se suma al prepuberal a una edad variable, que es determinada por el genotipo, responsable del ritmo de maduración individual y del momento en que se inicia la pubertad. Su aparición se manifiesta por una clara inflexión en la curva de crecimiento, el llamado “estirón puberal”.

En las niñas, la aparición del botón mamario (estadio II de Tanner) marca el inicio de la pubertad en una edad media de 10-11 años, y suele coincidir con el inicio del estirón

puberal. Durante la pubertad temprana en los estadios Tanner II-III, antes de la menstruación, las niñas presentan su máxima velocidad de crecimiento de unos 9 cm/año.

La menarquia, por el contrario, es un fenómeno tardío, que se produce alrededor de 2 años después del inicio puberal (estadio IV de Tanner), cuando el estirón está prácticamente finalizado. El crecimiento postmenarquia es muy variable, entre 4 y 11 cm (media de 6-7 cm).

En los varones el inicio de la pubertad lo marca el incremento del volumen testicular (= 4 ml), que suele darse a una edad de 11-12 años.

El estirón puberal masculino no coincide con el inicio de la pubertad, sino que se inicia, aproximadamente, un año después (12,5-13 años), la velocidad de crecimiento máxima de 10 cm/año se alcanza al final de la pubertad, en los estadios III y IV de Tanner. El estirón puberal es más prolongado en niños que en niñas.

El crecimiento cesa en los varones y mujeres a una edad media de 21 y 17 años, respectivamente. La ganancia de talla, desde el inicio del estirón hasta la finalización del crecimiento, supone unos 25-30 cm en los varones y unos 23-27 en las mujeres (15-20% de la talla adulta) y predomina proporcionalmente el aumento de tronco sobre el de las extremidades.

En lo que al ritmo de maduración se refiere, los maduradores rápidos no solo crecen a un mayor ritmo durante el periodo prepuberal, sino que tienen un estirón puberal más potente que los maduradores normales y estos, a su vez, mayor que el de los maduradores tardíos, compensándose así el mayor o menor número de años de crecimiento prepuberal. Por ello, una maduración normal, pero adelantada o retrasada respecto a la media, modifica la edad a la que se alcanza la talla final, pero no la magnitud de esta.

Los dos años más de crecimiento prepuberal que tienen los varones (8-10 cm) y la mayor amplitud de su estirón puberal (3-5 cm) determinan los 12,5-13 cm de diferencia entre la talla adulta de ambos sexos, así como la mayor longitud proporcional en los varones de las extremidades respecto al tronco (mayor período de crecimiento prepuberal).

El crecimiento en el período puberal se relaciona con la acción combinada de hormona de crecimiento y esteroides sexuales.

La responsabilidad de la aparición del componente puberal de la curva de crecimiento corresponde a los esteroides sexuales, no solo porque poseen acciones anabolizantes directas sobre el cartílago de crecimiento, sino, también, porque incrementan la secreción de GH; de forma que, la actuación sinérgica de esteroides sexuales (especialmente estradiol) y GH sería la responsable del estirón puberal, del cierre de los cartílagos de crecimiento y de la finalización del crecimiento⁹⁵.

2.4.3 CRECIMIENTO DEL PREMATURO

La fisiopatología del retardo del crecimiento en fetos destinados a nacer prematuros es explicable por una disminución del flujo uterino y la perfusión placentaria¹⁰⁸.

Esto promovería una disminución de las hormonas inductoras del crecimiento fetal, aumento del cortisol y estimulación del miometrio con el consiguiente desencadenamiento del trabajo de parto prematuro.

La activación de mecanismos compensatorios podría llevar a dos desenlaces; si fallan, se produciría la muerte fetal y si son exitosos, se produciría el retardo del crecimiento y la adaptación. Si ésta es suficiente, el resultado sería un recién nacido a término pequeño para la edad gestacional y si es insuficiente se activarían los mecanismos del parto y sobrevida del prematuro¹⁰⁹.

Tras el parto prematuro, la mayoría de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (RNPMBPN) presenta un patrón de crecimiento posnatal de características bastante homogéneas y con un comportamiento trifásico: pérdida inicial de peso, recuperación del peso de nacimiento y posterior re canalización.

A pesar de los esfuerzos de los neonatólogos por avanzar en el conocimiento de este tema, aún existen más interrogantes que respuestas. Una de las inquietudes es saber si el crecimiento posnatal debe ser igual al intrauterino.

Los estudios de Ehrenkranz y colaboradores¹¹⁰ muestran que los niños de distintas edades gestacionales (entre 24 y 29 semanas) que nacen en el percentil 50 de las tablas de peso al nacer, son dados de alta de las Unidades Neonatales con un peso por debajo del percentil 10. Esto implica que durante su ingreso han sufrido un retardo de crecimiento

extrauterino seguramente por un fenómeno multifactorial, que suscita las dudas respecto a los valores normales de pérdida y recuperación del peso posnatal.

Al nacer la pérdida de peso del recién nacido resulta esperable, sea cual sea su edad gestacional. Esta pérdida de peso no debe ser desestimada en los recién nacidos pretérmino de bajo peso para la edad gestacional (RNPBPEG), porque condiciona no solo el tiempo de recuperación del peso de nacimiento, sino también el carril donde se producirá la recanalización⁹⁶.

El niño que recupera el peso más tardíamente, tiene menor peso a las 38 semanas de edad posmenstrual que el que lo hace al final de la primera semana de vida. Esto sucede aunque el peso de nacimiento y la edad gestacional sean iguales en ambos casos.

Este fenómeno es aún más marcado en niños con edades gestacionales más inmaduras y sus consecuencias a medio plazo son significativas.

La pérdida de peso se debe fundamentalmente a la pérdida de agua, como consecuencia del exceso de agua corporal que poseen los prematuros durante los primeros días de vida. Esta pérdida ocurre por vía urinaria y por pérdidas insensibles a través de la piel, esta será mayor cuanto más inmaduro es el niño.

Normalmente un recién nacido a término (RNT) pierde un 5-10 % de su peso, lo que implica una disminución de su agua corporal de 65 a 75 %. No se encontraron referencias sobre la pérdida de peso normal en RNPMBPN⁹⁶.

Los estudios de Bauer et al.¹¹¹ muestran que en recién nacidos de 1.000 g, la disminución del peso se produce durante los primeros 3 días de vida y se asocia a la pérdida de agua corporal, y que la recuperación del peso de nacimiento ocurre aproximadamente a los 9 días de vida, y se asocia al incremento del aporte calórico en este período.

El establecimiento de un aporte energético adecuado demanda tiempo (especialmente en niños enfermos e inestables) y no queda claro aún en qué medida un aporte calórico insuficiente durante los primeros días de vida de los prematuros extremos, puede contribuir con su pérdida inicial de peso.

Se sabe que el crecimiento fetal de los RNT, estimado por ecografía, es consistentemente mayor que el observado en las curvas de peso al nacer de recién nacidos prematuros, en especial antes de las 37 semanas de gestación.

Es ampliamente divulgado en la literatura la importancia de la nutrición en los bebés prematuros y su influencia en el crecimiento posterior. La adecuada nutrición es fundamental para el desarrollo metabólico a largo plazo y la salud cognitiva. Una nutrición adecuada del recién nacido pretérmino tiene efectos positivos en su crecimiento y su neurodesarrollo¹¹².

Aunque existen numerosas guías para la alimentación del pretérmino^{113,114} las complicadas situaciones clínicas en que se ve envuelto, así como la inmadurez de múltiples sistemas, hacen sumamente difícil conseguir el objetivo de un correcto crecimiento posnatal. Existen datos sólidos que muestran que el prematuro es exquisitamente vulnerable a la desnutrición, y que la insuficiente ingestión de nutrientes óptimos pueden afectar permanentemente el logro cognitivo posterior^{115,116}.

M. De Curtis¹¹⁷ concluyó que los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y aquellos con restricción de crecimiento posnatal temprano, tienen alto riesgo de fracaso en el crecimiento posterior y consecuencias a largo plazo. Por lo tanto, el primer objetivo de la nutrición temprana debería ser reducir la incidencia de restricción del crecimiento en el momento del alta. Se necesitan más estudios sobre los neonatos muy bajo peso al nacer para evaluar la seguridad y los efectos beneficiosos de la manipulación dietética prolongada durante el primer año de vida.

Casi todos los niños con peso < 1.500 g experimentan una importante desnutrición posnatal, que conlleva un descenso en el rango de percentiles en que se encontraban en el momento del nacimiento. Posteriormente a lo largo de los tres primeros años de vida, tienen un crecimiento superior al normal, que permite una recuperación de los parámetros de crecimiento hasta situarse, aunque no en todos los casos, en percentiles normales.

La ventana para recuperar el retraso del crecimiento suele ser de un año para el perímetro cefálico (PC) y hasta los tres años para la talla; si bien, hay estudios que describen recuperaciones más tardías.

El PC es el parámetro mejor conservado. Los niños con PC dentro de percentiles normales a los 8 meses de vida tienen mejor pronóstico neurológico¹¹⁸.

Imad R Makhoul estudió 334 niños nacidos de muy bajo peso al nacer y determinó que la antropometría infantil de los neonatos de muy bajo peso al nacer depende de la antropometría de los padres, la morbilidad respiratoria posnatal y los parámetros de crecimiento al nacer y en el momento del alta.

Casi una tercera parte de los prematuros de muy bajo peso tuvo restricción de crecimiento al alta de la UCIN, de los cuales un cuarto de ellos mantuvo esa restricción a los 6 años.

El niño normal durante los 2-3 primeros años de vida y coincidiendo con la fase de crecimiento rápido, alcanza el percentil de talla correspondiente a sus posibilidades genéticas y en él se mantiene hasta el momento de iniciar el desarrollo puberal ⁵⁵.

Muchos han estudiado el crecimiento orgánico durante la infancia temprana en pretérminos, PEG y APEG, mostrando una limitación en el catch up sobre todo en los PEG. Esto puede ser explicado por factores conocidos que influyen en el crecimiento posnatal como hospitalización, intervenciones varias, broncodisplasia, nivel socioeconómico, educación de los padres⁴³ etc.

Hochberg y cols.¹¹⁹ publicaron un artículo donde refieren que la transición de la primera infancia a la niñez está marcada por una transición de crecimiento (infancy childhood transition). Un retraso en esta transición de crecimiento tiene un impacto a lo largo del desarrollo de la estatura y es responsable de un 44% de los niños con peso normal y sin enfermedades endocrinas (retraso de crecimiento idiopático).

Plantea la teoría de que existe una estrategia adaptativa de plasticidad en el tiempo de esa transición coincidiendo factores medioambientales y la energía de la que dispone el cuerpo. Propone que los humanos resisten las crisis de energía por descenso de la talla, y que a corto plazo evolutivo las adaptaciones a las crisis energéticas usan mecanismos epigenéticos que modifiquen la transición a niñez. A mayor consumo de energía el crecimiento va adquiriendo la habilidad de variar el modelo y ritmo del crecimiento. Para que ocurra la transición del crecimiento el niño debe tener un balance de energía positivo, la edad de cuando ocurre se ve aumentada o disminuida por la enfermedad. Cuando la energía consumida aumenta rápidamente: desnutrición, infección gastrointestinal, problemas socioeconómicos etc... los suministros de energía que se necesitan son insuficientes.

Un retraso en el inicio del crecimiento mantiene la evolución en los mecanismos de adaptación por el hecho de la crisis energética, culminando en la corta estatura que es apropiada para la escasez de energía pero no deseada en la sociedad de hoy en día (Figura 8).

El impacto negativo del retraso en la transición muestra que cada mes de retraso resulta en el crecimiento un déficit de 0,4 cm en niños y 0,5 cm en niñas a la edad de 5 años, de ahí que la transición normal en el rango de 6-12 meses está en una diferencia de 2,4 cm en niños a 3,0 cm en niñas. Un severo retraso en la transición del crecimiento más tarde de los 18 meses, produce un déficit de 4,8 cm en niños y 6 cm en niñas a los 5 años comparados con los que tienen un rápido crecimiento¹¹⁹.

En prematuros poco se sabe acerca de los factores que determinan si la recuperación en el crecimiento se produce y si esta es completa. También para los nacidos a término PEG esta pregunta no ha sido completamente aclarada, pero la longitud al nacer, la talla diana, el menor peso al nacer, el destete precoz del ventilador y el nivel en plasma de IGF-1 han sido relacionados con el catch up del peso^{2,120}.



Figura 8: Prematuro de 29 semanas de gestación

La mayoría de prematuros (aproximadamente el 80%) y de forma similar a los recién nacidos a término PEG, muestran un catch up en peso, longitud y PC después de iniciado el retraso de crecimiento posnatal, por lo general suele darse tempranamente en los primeros meses de vida y con frecuencia se logra en los 2 primeros años de la vida. Sin

embargo, que el catch up pueda ser tardío y se dé a lo largo de la infancia e incluso en la adolescencia se ha descrito en esta población^{2,121}.

Varios estudios realizados sobre el crecimiento posnatal en prematuros han revelado datos contradictorios, debido a las características heterogéneas de los grupos a estudio.

En prematuros el período posnatal temprano suele caracterizarse siempre por un importante fracaso del crecimiento. En la mayoría este es seguido por un período de catch up, el cual se inicia en la temprana infancia y usualmente se detiene a los 2-3 años, en algunos casos continua hasta la adolescencia. Cuando el catch up es incompleto, los pretérminos continúan siendo pequeños y delgados en comparación con los recién nacido a término².

Clásicamente se ha descrito que la población de niños prematuros de muy bajo peso al nacimiento tenían un peso y una longitud menor que los de la población de nacidos a término durante la primera infancia, manteniendo el perímetro craneal^{122,123}.

Con frecuencia la falta de crecimiento comienza en este grupo durante la hospitalización en UCIN. Actualmente es el foco de muchos estudios, que están centrados en las consecuencias finales de este pobre crecimiento que se produce durante un período crítico del desarrollo del cerebro¹¹⁸.

Saigal y colaboradores informaron que los adultos que nacieron con un peso extremadamente bajo se ponen al día respecto a la ganancia de peso durante la infancia y la adolescencia, aunque las desventajas en la talla a largo plazo persisten en comparación con los controles de los recién nacidos a término¹²⁴.

Una revisión en 2008 de Euser et al.^{2,125} sobre el crecimiento en niños prematuros reportó hallazgos similares a los de Saigal. Una limitación de esta revisión fue que muchos estudios utilizaron el peso al nacer como criterio de selección. El uso del peso de nacimiento, en lugar de la edad gestacional, como criterio de selección puede introducir un sesgo, como los niños más maduros con restricción del crecimiento (que pueden estar en mayor riesgo de futuros trastornos de crecimiento) se incluyen con los niños que son más prematuros, pero con peso adecuado para la edad gestacional. Al igual que con otros resultados de la prematuridad, tales como el desarrollo neurológico, es preferible examinar el crecimiento según la edad gestacional, en lugar del peso de nacimiento.

Sin embargo, existen estudios que utilizaron la edad gestacional como criterio de inclusión para la investigación de la talla y el peso.

Una cohorte nacional holandesa nacida en 1983 con menos de 32 semanas de gestación¹²⁶ fue seguida hasta los 19 años, con una tasa de respuesta del 62%. Estos jóvenes adultos tenían alturas y pesos medios de aproximadamente 0,5 DE por debajo de los pesos y las tallas holandesas de referencia. No hubo grupo control y la información sobre las trayectorias de crecimiento fue limitada, ya que las mediciones anteriores se habían obtenido sólo a los 3 meses y al año de vida.

Estudios más recientes que también utilizaron la edad gestacional como criterio de selección, reportaron resultados de crecimiento pero sólo hasta la infancia temprana^{127,128}.

Otros examinaron resultados de crecimiento en adultos jóvenes, pero continuaron utilizando el peso al nacer como criterio de inclusión principal.

Publicaron estudios donde el crecimiento de los niños prematuros se evaluó corrigiéndolo para la edad gestacional (edad posnatal menos la diferencia entre 40 y la edad gestacional en semanas), como el trabajo de Hack et al. que tomó como referencia la edad corregida. En su estudio encontró que la proporción de niños que al año no alcanzaron el percentil 5 de la población general fue del 30% para el peso, 21% para la longitud y 14% para el perímetro cefálico, con un 15% de casos con un cociente peso/longitud inferior a lo normal, a los 3 años persistió una talla baja en el 17% de los casos¹²⁹.

Posteriormente otro estudio realizado por Hack et al. fue el seguimiento de una cohorte de 249 prematuros de < 1500 g donde las mujeres PEG alcanzaban la talla adulta normal pero los varones no, sobre todo en los de bajo peso al nacimiento¹³⁰.

Son desconocidas las necesidades de los pretérminos de < 32 semanas de gestación con adecuada talla para su edad gestacional que crecen mal los primeros meses posnatales, en el estudio de Martijn J. et al. muestran un modelo de crecimiento similar en estos niños comparados con los PEG¹³¹. Los prematuros con peso bajo para la edad gestacional alcanzaron el percentil inferior de la normalidad más tarde y en menor proporción^{123,132}.

En los últimos años ha aumentado la supervivencia de estos niños, especialmente la de los de extremo bajo peso (menores de 750 g)¹³³⁻¹³⁵, cuyo crecimiento puede estar aún más comprometido.

Para niños con muy bajo peso de nacimiento, Trebar et al.¹³⁶ demostraron que el crecimiento durante el primer año de vida es un indicador importante de la altura a los 5 años, utilizando un modelo de predicción que también incluyó la altura media parental, peso al nacer, y la altura al año de vida. En este estudio examinaron los resultados del crecimiento de una cohorte geográfica de lactantes extremadamente prematuros, fueron seguidos desde el nacimiento hasta la adolescencia tardía, y compararon sus resultados con controles pareados nacidos a término. La hipótesis confirmada de los autores fue que las desventajas en el peso presentes en edades tempranas de la vida entre prematuros extremos y nacidos a término, desaparecen con el tiempo, pero las diferencias en la altura pueden persistir.

Ford et al. muestran que el RCIU tiene a largo plazo más impacto en el crecimiento que la edad gestacional, sugestionando un menor potencial de crecimiento intrínseco en los nacidos PEG o RCIU¹³⁷. Los subgrupos según peso al nacimiento muestran una clara diferencia, apoyando la posibilidad de que exista un potencial de crecimiento intrínseco diferente. Determinar los factores que causan la discapacidad en el crecimiento debe permitir encontrar opciones terapéuticas o preventivas para su mejoría.

La recuperación del crecimiento se investigó en una serie de estudios, algunos mostraron una altura comprometida en este grupo de niños con RCIU durante la infancia¹²².

Strauss R. et al. estudiaron 818 pretérminos llegando a la conclusión que los recién nacidos con RCIU mostraban una recuperación limitada del crecimiento, es decir el déficit de crecimiento intrauterino persistía durante la infancia temprana¹³⁸. Otros incluso si lograban una altura normal eran pequeños para su potencial de altura genética¹³⁹. Otros estudios sobre RNMBP seguidos hasta la adolescencia mostraban un catch up incompleto en comparación con aquellos que al nacer tenían un apropiado peso para la edad gestacional⁴³.

Otros autores reportan que el nacer PEG no parece tener un efecto en el catch up entre los recién nacidos prematuros y este se continua durante la niñez y la adolescencia^{140,141} de hecho algunos prematuros suelen presentar mayor parte de su catch up a los 2-3 años de

edad^{141,142}. Varios estudios han señalado la relación entre bajo peso al nacer, el catch up y la morbilidad futura debida a la enfermedad cardiovascular^{143,144}.

Son de interés la composición corporal y el riesgo metabólico en los niños extremadamente prematuros, considerando la hipótesis de Barker¹⁴⁵ del origen fetal de las enfermedades del adulto. El bajo peso al nacer y la restricción de crecimiento intrauterino demostraron ser factores de riesgo para resultados cardiovasculares adversos en adultos^{144,146-148}.

Numerosos estudios han mostrado una alteración en la composición corporal en el momento del alta de UCIN, incluida una disminución de la masa magra¹⁴⁹ y un incremento de la adiposidad total o intraabdominal^{150,151}. Podría decirse que este depósito predominante de masa grasa durante la vida posnatal entre los lactantes prematuros es consecuencia de una nutrición desequilibrada durante la hospitalización, especialmente en la relación proteínas/energía¹⁵².

Durante la infancia los niños prematuros tienden a tener masa grasa reducida en comparación con los niños a término, pero tienen un catch up de peso elevado durante la adolescencia, aunque su IMC final no es mayor que el del rango de referencia en la mayoría de los estudios². Existen resultados contradictorios respecto a la proporción de sobrepeso en adultos nacidos pretérmino ya que algunos estudios informan tasas mayores a lo esperado y otros informan tasas por debajo de lo esperado².

El estudio del retraso de crecimiento posnatal y de sus repercusiones no debiera limitarse al período entre el nacimiento y el alta³². La experiencia de los diferentes estudios de seguimiento demuestra que algunos de estos neonatos recuperan el perímetro craneal y, posteriormente, el peso y la longitud en los primeros meses de vida; mientras que otros pueden tardar años en recuperar el carril de crecimiento que les corresponde³³.

El 80-90% de los recién nacidos PEG experimentan un crecimiento de recuperación, parcial o total, durante el primer y segundo año de vida, que puede prolongarse algo más si son prematuros, y alcanzan una talla dentro del rango normal, entre ± 2 DE, aunque con frecuencia por debajo de su contexto familiar.

El 10-20% restante mantendrán la talla baja (< 2 DE) después de los 2 años y en al menos, un 50% de estos, la talla final será baja. Los niños prematuros con muy bajo peso al

nacimiento (< 1.500 g) aunque este sea adecuado a su EG, pueden mostrar también un patrón de crecimiento similar al de los RNPEG, con ausencia de un crecimiento de recuperación adecuado y talla baja final¹⁵³.

Estudios observacionales sobre el crecimiento posnatal han demostrado que el 75-85% de los niños PEG presentan un crecimiento recuperador o catch up mayor durante los primeros 6 meses de vida. En contraposición un 15-25% nunca presentan esta recuperación, y sin ningún tratamiento permanecen anormalmente bajos con una talla adulta final de -1 DE de su talla genética, pasando a formar parte del 20-30% de los adultos con talla menor a -2 DE¹⁵⁴.

Tras estas observaciones diferentes ensayos clínicos realizados con el objetivo de evaluar la efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento en los niños PEG sin crecimiento recuperador, obtuvieron muy buenos resultados en la recuperación de la talla sin efectos adversos. Esto condujo a que en el año 2001 la FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos) aprobara la indicación de tratamiento con GH a los niños PEG que no hubieran efectuado su crecimiento recuperador posnatal a los 4 años de edad.

2.4.4 BAJO PESO AL NACER, RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO, PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

El bajo peso al nacer ha constituido un enigma para la ciencia a través de los tiempos. Múltiples son las investigaciones realizadas acerca de las causas que lo producen y de las consecuencias que provocan. Paulatinamente los estudios de la fisiopatología, etiopatogenia y el desarrollo de la electrónica han permitido una mayor y mejor asistencia al prematuro.

La disminución del ritmo de crecimiento fetal no es una enfermedad en sí, sino la adaptación a un ambiente intrauterino desfavorable que puede llevar a alteraciones permanentes en el metabolismo, crecimiento y desarrollo¹⁵⁵.

El peso al nacer es una de las variables reconocidas entre las de mayor importancia, por su asociación al mayor riesgo de mortalidad en cualquier período sobre todo perinatal. Haas et al.¹⁵⁶ reportan el bajo peso al nacer como uno de los factores de riesgo en el síndrome de muerte súbita infantil.

Un recién nacido de bajo peso es todo aquel que pesa menos de 2.500 g al nacer, independientemente de la edad gestacional. Esta afirmación implica que no todos los recién nacidos de bajo peso invariablemente son recién nacidos prematuros, aunque existe una relación obvia entre el peso al nacer y la prematuridad (Figura 8).

El bajo peso al nacer (< 2.500 g) es frecuente en muchos países y representa un problema importante de salud pública que conlleva diversos efectos negativos a corto y largo plazo. Cerca de la mitad de los lactantes de bajo peso en el mundo industrializado nacen prematuros (< 37 semanas de gestación), en cambio la mayoría de ellos nacen a término en el resto de países menos desarrollados, debido al mayor índice de desnutrición¹⁵⁵.

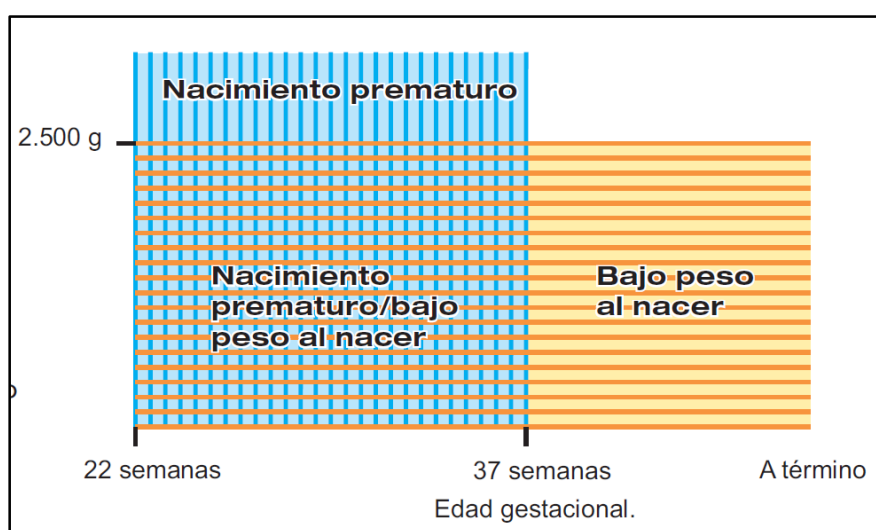


Figura 9: Coincidencia de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer

Los recién nacidos de bajo peso engloban tanto a los bebés nacidos pretérmino como a los bebés cuyo crecimiento en el útero ha sido deficiente.

En España la incidencia de recién nacidos PEG es del 3-5%. Esta incidencia varía entre las poblaciones y se incrementa cuando menor es la edad gestacional. En países desarrollados aproximadamente el 10% de los recién nacidos a término se clasifican como PEG¹⁵⁷ en comparación con el 23% en países en desarrollo^{157,158}.

Todos los RCIU son PEG pero no todos los PEG son RCIU⁵⁵. Los conceptos PEG y RCIU se intercalan con facilidad en la práctica diaria, a pesar de que la mayoría de los PEG (>90 %) han sufrido un RCIU y de que los factores implicados en ambos son similares, estos términos no deben confundirse.

Algunos autores usan los términos RCIU y PEG de manera indistinta ya que son términos relacionados, pero no son sinónimos, son dos entidades diferentes.

El recién nacido PEG proviene del trabajo de Lubchenco⁸ realizado sobre 5.635 recién nacidos con edades gestacionales comprendidas entre 24 y 42 semanas, en el año 1963 (Colorado, USA). Diseñó gráficas percentiladas que permitían ser usadas como tablas standard para la clasificación de los recién nacidos en pequeños, de peso adecuado, o de peso elevado para la edad gestacional. La limitación de su trabajo era que el nacimiento de un pretérmino no es un hecho fisiológico, por tanto su peso al nacimiento está condicionado por los acontecimientos que lo desencadenaron. Las gráficas antropométricas neonatales que describen el resultado final de la gestación y no el crecimiento normal o patológico a lo largo de la misma no son estándares a seguir.

El concepto de PEG es un concepto estadístico, estático, obtenido de un corte transversal que se asigna a niños con un peso al nacer que se sitúa debajo de un umbral fijado de antemano, según los autores. Es decir, discrimina a todos los recién nacidos que están debajo de un límite inferior de confianza de la curva de normalidad peso-semanas de gestación, en función de la normalidad estadística de su población. Este término no describe un tipo de crecimiento normal o patológico, sino un resultado del peso al final de la gestación.

El concepto de pequeño para su edad gestacional no es siempre sinónimo de malnutrición fetal¹⁵⁹.

EL RCIU es la disminución del potencial de crecimiento intrínseco de un feto que se acompaña de un mayor riesgo de complicaciones y muerte perinatal. El concepto debe calificar a aquellos fetos en los que existe clara evidencia de que se ha restringido su crecimiento. Éstos puede que no sean necesariamente PEG. Serán aquellos que no han alcanzado su potencial genético de crecimiento, con independencia de que su peso al nacer esté o no por debajo de los límites de normalidad para sus estándares poblacionales^{160,161}. El término se utiliza para determinar a los recién nacidos con peso y/o longitud al nacer igual o inferior a los valores correspondientes a -2 DE de los valores de la media de la población de referencia, equivalente al percentil 2,28 (P_{2,28}).

Las gráficas de crecimiento intrauterino representan una medida del crecimiento fetal, basadas en estimaciones de datos ecográficos de crecimiento durante el embarazo. Es un concepto dinámico, longitudinal, de valoración lineal del crecimiento.

El RCIU es una deficiencia del crecimiento fetal normal. Lo causan diversos procesos adversos en el feto que limitan o restringen que éste desarrolle su potencial normal de crecimiento en su etapa intrauterina. Es una entidad heterogénea que reconoce multitud de etiologías ⁵⁹ (Tabla 1), esta situación conlleva habitualmente el nacimiento de niños con un bajo peso para su edad gestacional.

Tabla 1. Causas de retraso de crecimiento intrauterino

Causas fetales	Causas placentarias
<ul style="list-style-type: none"> - Anomalías cromosómicas (monosomías, trisomías, deleciones, cromosoma en anillo) - Defectos genéticos (condroplasia, síndrome de Bloom, etc.) - Malformaciones congénitas (cardíaca, renal, etc.) - Gestación múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> - Defectos de implantación - Anomalías vasculares (arteria umbilical única, hemangioma) - Infarto placentario - Desprendimiento placentario - Insuficiencia placentaria
Causas maternas	Causas ambientales
<ul style="list-style-type: none"> - Edad < 16 años o > 35 años - Talla y peso bajo - Malformaciones uterinas - Paridad (nulípara, gran múltipara) - Intervalo < 6 meses entre embarazos - Anteriores fetos PEG - Malnutrición - Infecciones crónicas - Enfermedades crónicas (colagenopatías, insuficiencia renal) - Hipertensión crónica o preeclampsia - Anemias, neumopatías y cardiopatías cianosantes 	<ul style="list-style-type: none"> - Altitud (hipoxia) - Desnutrición o desequilibrio de nutrientes - Fármacos (anticoagulantes, anticonvulsivantes, antineoplásicos) - Tabaco - Otros tóxicos (alcohol, opioides) - Infecciones prenatales (TORCH, varicela, sífilis, Chagas, listeria, VIH, malaria)

Nota: TORCH: toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus, herpes. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Fuente: Lee PA, Chermausek SD, Hokken Koelega ACS, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003; 111:12.

El concepto abarca a todo proceso capaz de restringir el crecimiento del feto en su etapa intrauterina. La desviación o caída de percentil detectada ecográficamente en el

transcurso de la vida fetal define éste término, independientemente de que su peso al nacer esté o no por debajo del peso normal¹⁶².

No todos los recién nacidos con RCIU son tan pequeños como para cumplir los criterios que determinan que efectivamente son recién nacidos PEG, y no todos los recién nacidos PEG son pequeños como consecuencia de un proceso restrictivo del crecimiento para el cual el término RCIU sería adecuado.

Así, algunos niños pueden ser considerados como PEG sin haber sido objeto de restricción intrauterina, pues su potencial genético y su percentil de crecimiento han estado durante toda la gestación debajo del percentil 10.

La importancia de la restricción del crecimiento intrauterino es que los afectados presentan una mayor morbilidad perinatal¹⁶³⁻¹⁶⁵, un menor crecimiento posnatal y un mayor riesgo de compromiso en el desarrollo intelectual^{166,167}. Además, recientemente se ha vinculado el RCIU a una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades crónicas en la vida adulta como hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y diabetes¹⁶⁸.

El RCIU puede ser simétrico si hay afectación del peso, talla y perímetro cefálico, lo que suele indicar que el evento causante del mismo se ha originado precozmente en la gestación. Será asimétrico cuando se afecta el peso y la talla y conserva el PC, lo que sugiere la presencia de un problema en la gestación avanzada, que gracias a un proceso de redistribución vascular, consigue preservar el desarrollo cerebral y por tanto el PC.

Los recién nacidos PEG que nacen prematuramente están expuestos además a las complicaciones de la prematuridad, en mayor grado que los APEG de la misma edad gestacional, en ellos se han descrito mayores tasas de muerte neonatal, enterocolitis necrotizante, enfermedad de membrana hialina y displasia broncopulmonar.

Los niños nacidos PEG suelen tener una menor talla durante la infancia y la adolescencia, alcanzando en la edad adulta una talla aproximadamente una desviación estándar inferior de la media^{169,170,155}.

La mayoría de los PEG experimentan en los primeros doce meses de vida un crecimiento acelerado recuperador, o catch up, y está prácticamente completado a los dos años, alcanzando en el 90% de los niños una talla superior a -2 DE¹⁷⁰. En el caso de los PEG prematuros el crecimiento recuperador puede retrasarse.

Los PEG muy prematuros o con mayor restricción de crecimiento, especialmente con baja longitud al nacimiento, tienen menos posibilidades de alcanzar una talla adulta normal¹⁷¹.

Los mecanismos que desencadenan esta alteración en el crecimiento no se conocen con exactitud. Ninguna determinación hormonal predice el posible crecimiento recuperador, únicamente la talla parental y la longitud al nacimiento son variables que se pueden considerar sobre la talla adulta en estos niños.

La identificación del niño pequeño para su edad gestacional es importante porque este presenta un mayor riesgo de morbilidad perinatal, así como de enfermedad cardiovascular en la edad adulta¹⁷².

El diagnóstico de PEG implica en algunos casos un tratamiento específico con GH y un seguimiento a lo largo de toda la vida.

2.4.5 RETRASO CRECIMIENTO EXTRAUTERINO

Los recién nacidos prematuros son muy susceptibles a sufrir RCEU.

Sin consenso entre autores para la definición de RCEU, en el presente trabajo utilizaremos la definición dada por Ofek et al. que define el RCEU como la disminución de más de 2 puntos en el z-score de peso, talla o PC desde el momento del nacimiento hasta el momento del alta hospitalaria¹⁷³.

Otros autores utilizan el término restricción del crecimiento extrauterino para referirse a aquel recién nacido prematuro que presenta valores de crecimiento por debajo de lo esperado, es decir, por debajo del percentil 3 o del percentil 10 en las curvas de crecimiento intrauterino¹⁷⁴, a las 36 semanas de edad corregida o en el momento del alta de la Unidad Neonatal¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Al nacer el 17 % de los prematuros son pequeños para la edad gestacional pero tras pasar varios meses en la UCIN, la mayoría experimentan un retraso de crecimiento extrauterino¹⁷⁸.

La incidencia del RCEU varía entre el 28% y el 56,8% para el peso, entre el 34% y el 49% para la talla y del 6% al 16% para el PC en los diferentes estudios^{1,175,179}.

En las distintas revisiones se han relacionado con el RCEU la edad gestacional, el peso al nacer, el sexo masculino y diferentes factores asociados con la gravedad del niño durante

el ingreso, como la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de ventilación en el primer día de vida, tener historia de enterocolitis necrotizante, la necesidad de soporte respiratorio, el uso de corticoides durante el ingreso, los días de vida en los que se inicia la alimentación enteral, los días que tarda en alcanzar la nutrición enteral total y en recuperar el peso al nacimiento^{1,117}.

Otro factor que predispone al RCEU es la restricción del crecimiento intrauterino, demostrando que estos niños tienen mayor morbilidad que sus semejantes sin RCIU¹⁸⁰.

El Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD) informó que al nacimiento, aunque la restricción de crecimiento intrauterino estaba presente en el 22% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento, el 91% de los recién nacidos presentaron restricción del crecimiento posnatal a las 36 semanas de edad postconcepcional.

La mayoría de los niños que experimentan RCEU tienen un peso normal al nacimiento para la edad gestacional, lo que indica que el crecimiento intrauterino era adecuado pero se quedan atrás con respecto al crecimiento global durante su hospitalización siendo los neonatos con peso < 1.500 g al nacer los de mayor riesgo^{117,181}.

Hay que tener en cuenta que los recién nacidos prematuros transcurren sus primeros meses en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, con múltiples complicaciones que aumentan sus requerimientos nutricionales, que difícilmente son satisfechos^{42,182} lo que conlleva en estos niños una situación de RCEU, de manera que un número importante de ellos llega a la edad a término con un peso por debajo del adecuado para la edad gestacional, independiente de que fuera o no pequeño para la edad gestacional en el momento del nacimiento.

Según Embleton et al. el 45% del retraso del crecimiento de los prematuros se justifica por el aporte posnatal insuficiente de nutrientes, mientras que el peso al nacimiento explica el 7% y el resto quedaría explicado por factores no nutricionales⁴².

Coverston et al. estudiaron 221 recién nacidos prematuros con peso < 1.000 g y edad gestacional < 29 semanas, encontraron que el 86% tenían un peso al nacer normal para la edad gestacional; pero el 59% en el momento del alta de UCIN presentaba retraso de crecimiento extrauterino¹⁸³.

Lemons et al.^{149,184} publicaron por primera vez resultados de una cohorte de 163 pacientes con peso al nacer < 1.000 g nacidos en Estados Unidos en el año 1995-1996. Encontraron que el 99% de los prematuros presentaron RCEU a las 36 semanas de edad gestacional corregida. En estudios más recientes, la incidencia de retraso de crecimiento ha disminuido, presumiblemente por el aumento del uso de la nutrición parenteral precoz y la disminución en el uso de corticoides posnatales, pero se mantiene alta en un 79%¹⁷⁹. La incidencia global del retraso de crecimiento extrauterino a las 36 semanas de edad gestacional corregida está inversamente relacionada con la edad gestacional¹⁸¹.

Thomas et al.¹⁸⁵ observaron que más del 30% de los recién nacidos con un peso entre 400 – 1.000 g se mantuvo por debajo del percentil 5 de crecimiento a los 18 meses de edad gestacional corregida.

Tanto la restricción en el crecimiento intrauterino como el RCEU implican una mayor morbilidad y mortalidad durante la hospitalización en el servicio de recién nacidos y en el seguimiento posterior generando estancias hospitalarias prolongadas¹⁵⁰. Los estudios han encontrado una asociación entre el RCEU, el desarrollo neurológico y la morbilidad a largo plazo^{151,152}.

Para mejorar estas complicaciones las recomendaciones de nutrientes en los recién nacidos pretenden lograr un crecimiento lineal y ponderal similar al del feto intraútero con la misma edad gestacional.

En 2014, Ortiz-Espejo estudió a 38 niños con una edad media de 8,5 años, que fueron prematuros con un peso al nacimiento igual o menor a 1.500 g, todos ellos adecuados a la edad gestacional y con historia de RCEU (peso por debajo del percentil 3 a las 36 semanas de edad corregida o en el momento del alta), los comparan con una población de 123 niños que fueron recién nacidos a término sanos. Concluyen que los niños que habían sufrido RCEU tienen un peso, una talla y un IMC en la edad prepuberal menor que los controles a término sanos.

Una proporción significativa de la población de prematuros que ha sufrido RCEU muestra también un crecimiento retardado durante la infancia temprana, lo que sugiere la necesidad de un seguimiento clínico estrecho de estos niños para determinar su potencial teórico de crecimiento e implementar estrategias de intervención efectivas^{186,187}.

2.4.6 CRECIMIENTO RECUPERADOR O CATCH-UP

El crecimiento recuperador o catch up growth es el fenómeno de recuperación de la trayectoria originaria de crecimiento hasta alcanzar su percentil de crecimiento.

Lo que ocurre es un proceso compensatorio fisiológico posnatal que pretende alcanzar el peso y la talla genéticamente determinados en un individuo concreto, que ha sufrido una restricción del crecimiento intrauterino.

Se alcanza el catch up de crecimiento cuando la velocidad de crecimiento (cm/año) es superior a la media para la edad cronológica y sexo. También se puede definir como el momento en que el peso o la talla alcanzan valores de normalidad según las curvas poblacionales a una determinada edad.

Estas definiciones no tienen en cuenta la velocidad de crecimiento, ni el punto de partida, ni la talla diana en función de la talla parental, por lo que son insuficientes.

Para mejorarlo muchos autores han definido catch up como el aumento en el z score de peso y/o talla igual o superior a 0.67 DE en un período de tiempo dado (generalmente desde el nacimiento hasta los 2 años), este aumento corresponde a la amplitud de cada banda limitada por dos líneas de percentil de las curvas estándar de crecimiento^{154,188,189}. Del mismo modo la disminución de 0.67 puntos en el z score de peso indicará un catch down o “lag down”, definido como fenómeno de pérdida de velocidad de crecimiento y bajada en el percentil de crecimiento.

El crecimiento recuperador suele ser un evento posnatal precoz, en más del 75-85% ocurre durante los primeros 6 meses de vida¹⁹⁰ y casi todos los que logran el catch up lo hacen antes de los 2-4 años¹⁹¹⁻¹⁹³.

Dentro de este período los PEG que también han sido prematuros pueden alcanzarlo algo más tardíamente que los nacidos a término PEG¹⁹⁴. En general estos niños sufrieron una restricción del crecimiento mayor, sumándose una hospitalización prolongada, un aumento de la morbilidad, la dificultad en su óptima nutrición. Normalmente estos pacientes pueden finalizar el catch up hacia los 4 años, sobre todo en los prematuros extremos. En los pretérminos de peso adecuado se han descrito porcentajes de talla baja hasta en un 10% a los 5 años¹⁹³.

Aproximadamente un 10% de los PEG permanecerán con talla por debajo de 2 DE durante la infancia y la adolescencia¹⁹².

No está claro el mecanismo que evita que no se produzca el crecimiento recuperador. Como etiologías se han propuesto, una ingesta calórica inadecuada durante los primeros años de vida, una alteración en la secreción de GH (clásicamente no lo presentan) o una disminución irreversible del número de células.

Una vez compensada la restricción intrauterina y tras este período de rápido crecimiento, la ganancia de peso seguirá la trayectoria genéticamente determinada¹⁵⁴. Durante el período de crecimiento recuperador se ha objetivado un mayor acúmulo de masa grasa que de masa muscular o magra, acumulándose el tejido graso en la zona abdominal. Este fenómeno se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, mediante mecanismos de reprogramación metabólica que perduran a largo plazo¹⁹³. El grupo de Singhal, estudiaron la relación existente entre el rápido crecimiento posnatal y los factores de riesgo cardiovascular¹⁹⁵.

2.4.7 VALORACIÓN AUXOLÓGICA DEL CRECIMIENTO

2.4.7.1 Indicadores antropométricos

El comité de expertos de la OMS recomienda para realizar una correcta valoración nutricional y del crecimiento, tomar las siguientes medidas: peso, talla, perímetro craneal para el crecimiento y pliegues cutáneos (braquial, tricipital y cintura) para el cálculo de la composición corporal¹⁹⁶.

El control del crecimiento en el recién nacido a través de la valoración antropométrica, tiene gran importancia para la detección de riesgos de morbi-mortalidad y deterioro del estado nutricional, permitiendo la toma de decisiones oportunas y adecuadas.

Para que el control de calidad en la evaluación esté garantizado, se requiere conocer las técnicas de medición correctas, que estén estandarizados y comparar con valores de referencia de una población similar.

Las mediciones antropométricas más utilizadas en el neonato hospitalizado incluyen: peso corporal, longitud y medición de la circunferencia cefálica.

Además al combinar algunas mediciones, se pueden generar índices pronósticos nutricios y de utilidad diagnóstica. La antropometría debe ser un método de rutina en las unidades de cuidados neonatales como parte de una evaluación nutricia completa¹⁹⁷.

La antropometría es el método más utilizado para evaluar el tamaño, las proporciones, y la composición del cuerpo humano, por ser fácil de aplicar, de bajo costo y no invasivo. Es muy útil siempre que se recojan bien las medidas y se interpreten adecuadamente. Permite predecir la nutrición, el rendimiento, la salud y la supervivencia^{196,198}.

La evaluación antropométrica en el neonato pretérmino es fundamental, para que el objetivo a largo plazo, sea que estos niños alcancen una adecuada ganancia de peso como si de un neonato a término se tratara¹⁹⁹.

Para evaluar el crecimiento de un determinado niño se deberán registrar sus parámetros auxológicos²⁰⁰ y compararlos con el crecimiento de personas que han desarrollado todo su potencial genético¹⁹⁶. Es decir fijar el límite de la normalidad para poder definir si un prematuro está creciendo de forma adecuada o no, en un momento dado.

Los neonatos con patologías particulares deben ser evaluados de manera distinta y para ello existen curvas de crecimiento para niños que tienen complicaciones que afectan al crecimiento normal; por ejemplo, síndrome de Down, síndrome de Turner, parálisis cerebral, síndrome de Prader-Willi, condroplasia, etc.

Lo que mejor resume el crecimiento infantil es la evaluación periódica de la talla y el peso. Es muy importante valorar los cambios de una medida a lo largo del tiempo ya que una medida aislada tiene poco valor.

Para la valoración del crecimiento los parámetros antropométricos de peso, talla/longitud y PC son los más corrientemente utilizados, su relación con la edad gestacional y el género sexual permiten clasificar a los recién nacidos en prematuros, a término y postérmino; con peso adecuado, con peso bajo o con peso elevado para su edad gestacional; así como en recién nacidos con crecimiento fetal normal y con retraso de crecimiento intrauterino. Esta clasificación es útil porque permite identificar los recién nacidos que pueden presentar mayores tasas de morbilidad y mortalidad en el período neonatal, como los prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1.500 g) o los recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino⁵⁵.

2.4.7.2 Mediciones

❖ *Peso*

Refleja la masa corporal alcanzada en relación con la edad cronológica. Es un índice compuesto, influenciado por la estatura y el peso relativo.

El peso al nacer está influenciado por variables biológicas y sociales e intervienen factores como la edad de gestación, paridad, sexo, etnia, peso y talla de la madre antes del embarazo, aumento del peso de la madre, actividad física materna, si es fumadora, el nivel socio-económico, la falta de cuidados perinatales y la altitud.

El peso para la edad es considerado el estándar de oro para la evaluación del crecimiento intrauterino y extrauterino, pero debe ir acompañada de una técnica correcta de evaluación y contar con el equipo adecuado.

Es la medida antropométrica más utilizada, se puede obtener con gran facilidad y precisión. Es un reflejo de la masa corporal total de un individuo (tejido magro, tejido graso, fluidos intracelulares y extracelulares). El peso es de suma importancia para monitorear el crecimiento de los niños, reflejando el balance energético.

Una vez que los neonatos pretérmino llegan a la edad gestacional de término, el peso debe ser corregido para la edad gestacional, al compararlos con las curvas de referencia para los nacidos a término²⁰¹.

- *Técnica de medición del peso*

La técnica de medición que se explica es la descrita por Lohman et al.²⁰², modificada para recién nacidos.

El peso debe ser medido a la misma hora del día, a una temperatura ambiental agradable y sin cambios bruscos, y bajo las mismas condiciones (preprandial o postprandial). Utilizar una báscula con una precisión ideal de 0.1 g, situada sobre una superficie plana, horizontal y firme.

El niño debe ser colocado desnudo y sin pañal sobre la báscula, cuidando que todo su cuerpo permanezca dentro de la bandeja y distribuido de manera uniforme sobre el centro de ésta. Lo ideal es utilizar una báscula electrónica de precisión que proporcione el peso aproximándolo a los 10 g más cercanos. El peso debe obtenerse por duplicado para hacer

un promedio de ambas mediciones, o bien puede repetirse la medición hasta que se obtengan dos cifras iguales.

En la UCIN si el recién nacido tiene colocados objetos como sondas o catéteres, deberán ser sostenidos en el aire para disminuir en lo posible errores de medición. En el caso de que sean objetos de peso conocido, éste deberá ser restado del peso del neonato o lactante para tener una cifra más real (Figura 10).

Cuando el niño se mantenga en bipedestación debe permanecer de pie inmóvil en el centro de la plataforma con el peso del cuerpo distribuido entre ambos pies, de frente al medidor, erguido con los hombros abajo, los talones juntos y las puntas separadas, los brazos deben estar en los costados y holgados, sin ejercer presión. La cabeza debe estar firme y vista al frente en un punto fijo.



Figura 10: Control de peso de una recién nacida prematura de 30 semanas de gestación

❖ *Longitud / talla*

La evolución de la longitud debe realizarse durante los dos primeros años de edad en decúbito supino y la talla a partir de los dos años en bipedestación.

Es un indicador del tamaño corporal y de la longitud de los huesos, tiene la ventaja sobre el peso de que no se ve alterado por el estado hídrico del paciente y los cambios a largo plazo reflejan el estado de nutrición crónico.

Longitud y talla es una variable continua cuyos valores se agrupan en torno a la media siguiendo una distribución normal, como límite de la normalidad es aceptado el intervalo situado entre ± 2 DE que se corresponde aproximadamente con los percentiles 3 y 97. De acuerdo con este criterio, hablaríamos de hipoprecimiento cuando la talla es inferior en más de 2 DE respecto a la media correspondiente para su edad cronológica⁹⁵.

- *Técnica de medición de la longitud/talla*

Para la medición de la longitud se requieren dos individuos y un infantómetro preciso. El infantómetro cuenta con dos bases, una fija que se orienta en la cabeza del paciente y una base móvil que se coloca en los pies. El neonato debe ser colocado en posición supina, con el cuerpo alineado en posición recta sobre el eje longitudinal, los hombros y la cadera tengan contacto con el plano horizontal y que los brazos se encuentren a los lados del tronco. La coronilla de la cabeza debe tocar la base fija del infantómetro y debe ser colocada en el plano de Frankfort, entre el borde inferior de la órbita y el margen superior del orificio auditivo externo; es decir, alineado perpendicularmente al plano horizontal. Tanto la cabeza como la base del infantómetro deben ser sostenidas por un observador.



Figura 11: Técnica de medición de la longitud

El otro con una mano debe extender las piernas del paciente, vigilando que las rodillas no se encuentren flexionadas y con la otra mano debe recorrer la base móvil del

infantómetro, hasta el talón(es) del neonato libres de cualquier objeto, para que el pie quede formando un ángulo de 90° (Figura 11). La medición debe aproximarse al 0.1 cm más cercano.

Refleja el crecimiento lineal alcanzado en relación con la edad cronológica y sus déficits. Se relaciona con alteraciones del estado nutricional y la salud a largo plazo.

A partir de los 2 años, la medición de talla debe ser realizada por el mismo observador con un tallímetro rígido fijado a la pared con el paciente en posición adecuada (Figura 12). Se medirá de pie, parado contra la pared, mirando en dirección opuesta y hacia el frente. La cabeza, hombros y talones juntos deben tocar la pared. Cuidando que el mentón

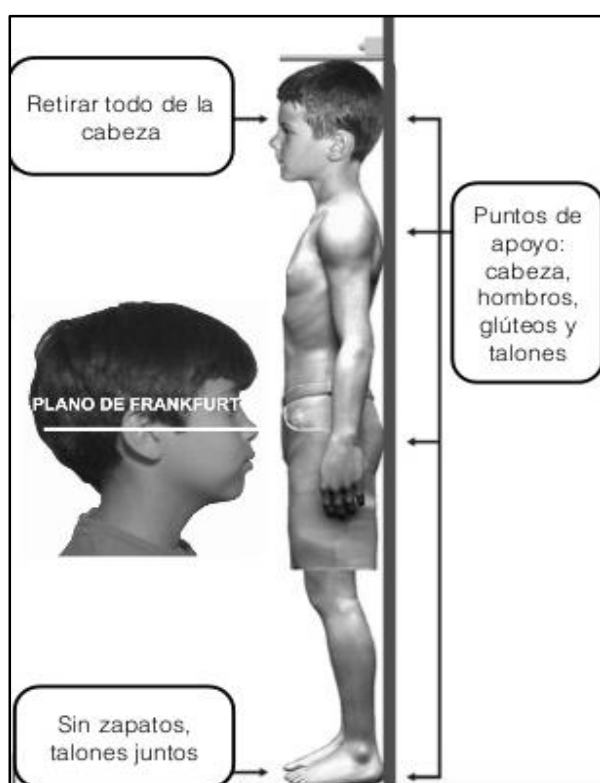


Figura 12: Técnica de medición de talla

Fuente: Etiologies and Early diagnosis of Short Stature and Growth Failure in children and adolescents³⁰².

se ubique recogido de manera que el borde inferior de la cavidad orbitaria se encuentre en línea horizontal con la parte superior del trago de la oreja (Plano de Frankfurt).

El peso debe valorarse en función de la talla, o en forma de índice de masa corporal, cuyo valor como indicador nutricional ha sido establecido por múltiples estudios epidemiológicos.

Con las medidas de peso y talla se pueden calcular índices derivados, que permiten clasificar el estado de nutrición, evaluarlo en el tiempo y cuantificar la respuesta a las medidas terapéuticas.

- *El Índice peso/talla o longitud* es un indicador de desnutrición. Se valora mediante percentiles o calculando puntuaciones Z. Valora la relación del peso para la talla independientemente de la edad y es muy útil para detectar precozmente la malnutrición aguda.
- *El Índice de masa corporal (IMC)*: Es el peso/talla² (kg/m²) pero como varía con la edad, debe interpretarse mediante percentiles o calculando la puntuación Z. Inicialmente se usó para clasificar la sobrenutrición y obesidad en escolares y

adolescentes y actualmente ya están establecidos los límites de subnutrición²⁰³. El índice de masa corporal nos informa de la proporción relativa entre peso y talla, se utiliza como método de cribaje de sobrepeso (si $> P_{85}$) y malnutrición (si $< P_{15}$) en niños entre 2 y 19 años, pero no distingue entre aumento de la masa magra o de masa grasa (Tabla 2).

Tabla 2. Índices nutricionales

Índices nutricionales derivados del peso y de la talla: cálculo y clasificación²⁰⁴
<p><u>Relación peso / talla</u></p> <p>Se clasifica según percentil y/o puntuación z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Normal: P_{15}-P_{85} ($Z \geq -1$ y $\leq +1$) ✓ Subnutrición: <ul style="list-style-type: none"> • Leve: $< P_{15}$ y $> P_3$ ($Z < -1$ y ≥ -2) • Moderada: $Z < 2$ y ≥ -3 • Grave: $z < -3$ ✓ Sobrenutrición: <ul style="list-style-type: none"> • Leve (sobrepeso): $> P_{85}$ y $< P_{97}$ ($Z +1$ y $\leq +2$) • Obesidad: $> P_{97}$ ($Z > +2$ y $\leq +3$) • Obesidad intensa: $Z > +3$ <p><u>IMC</u></p> <p>Hasta 5 años se clasifica igual que la relación peso /talla. En mayores de 5 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Normal: P_{15}-P_{85} ($Z \geq -1$ y $\leq +1$) ✓ Subnutrición: $< P_3$ ($Z < -2$) ✓ Sobrepeso: $> P_{85}$ ($Z > +1$) equivalente a IMC 25 kg/m^2 a los 19 años. ✓ Obesidad: $> P_{98}$ ($Z > +2$) equivalencia a IMC 30 kg/ m^2 a los 19 años.

Es importante tener en cuenta que cuando el IMC está elevado indica sobrepeso que puede ser debido a exceso de masa grasa (obesidad) o a exceso de masa magra (constitución atlética). Para diferenciarlo resulta muy útil el perímetro del brazo y el pliegue tricípital²⁰⁵.

❖ *Perímetro cefálico (PC)*

En los 3 primeros años de edad tiene utilidad clínica también el perímetro craneal. Su medición y la vigilancia del crecimiento cefálico constituyen los métodos más sencillos, baratos, rápidos y disponibles que contribuyen a evaluar la normalidad del desarrollo del sistema nervioso central y a reconocer a los neonatos en riesgo de trastornos del neurodesarrollo²⁰⁴. Es un indicador del desarrollo neurológico a partir de la evaluación indirecta de masa cerebral.

La medida del PC está correlacionada con el crecimiento global y es muy útil para evaluar el desarrollo neurológico²⁰⁶. El período de mayor crecimiento cerebral ocurre desde el nacimiento hasta los 3 años de vida por esta razón los controles del PC son importantes en esta época.

En los prematuros se espera un aumento de 0.1 a 0.6 cm a la semana; sin embargo, es normal que durante la primera semana de vida extrauterina, el perímetro disminuya alrededor de 0.5 cm, debido a la pérdida de líquido extracelular. En los recién nacidos a término se espera una ganancia promedio de 0.5 cm a la semana durante los tres primeros meses de vida²⁰⁷.

Cuando el aumento es mayor a 1.25 cm a la semana es un signo de sospecha de hidrocefalia o hemorragia intraventricular. Por el contrario, si la ganancia es mínima o nula, podría existir una patología neurológica asociada con microcefalia.

Los recién nacidos prematuros sanos tienen aumentos promedio de 0.86 ± 0.39 cm a la semana. El perímetro cefálico de los prematuros debe ser corregido para la edad gestacional¹⁹⁷.

- *Técnica de medición del PC*

Se emplea una cinta métrica flexible, no elástica, con un espacio sin graduar antes del cero y con escala de fácil lectura, de 0.5 cm a 1 cm de ancho, Se recomienda que las unidades de lectura estén en centímetros exclusivamente. Precisión 1 mm.

El paciente debe estar quieto con la cabeza libre de cualquier objeto y de preferencia no debe estar en contacto con la cuna, se puede sentar o dejar sostenido por un observador distinto.

Rodear firmemente la cabeza con la cinta métrica alrededor de la circunferencia más ancha posible, como referencia se utiliza el punto máximo del occipucio y la glabella (en el entrecejo), pasará por la parte más ancha



Figura 13: Técnica medición PC

de la frente encima de las cejas, por encima de las orejas y por la parte más prominente de la nuca.

La cinta debe de situarse en plano horizontal, de forma que se encuentre a la misma altura de ambos lados de la cabeza. El inicio de la cinta (donde se ubica el cero) debe coincidir con la parte frontal de la cabeza y es ahí donde se realiza la lectura.

La medición se aproxima al 0.1 cm más cercano.

Las mediciones de la circunferencia de la cabeza al nacimiento se deben tomar el primer día de vida porque las tablas de referencia están diseñadas en función de las medidas de antes de tener 24 horas de vida.

2.4.7.3 Patrones de referencia

Los estudios que relacionan las variables antropométricas de los niños y las niñas se han realizado en distintas poblaciones del mundo, intentando estandarizar los resultados. Esto no ha sido posible por las diversidades étnicas y socioculturales de las diferentes regiones²⁰⁸.

Los estándares de crecimiento representan la distribución de una medida antropométrica en una población y reflejan su estado de nutrición. Constituyen una herramienta muy útil para el seguimiento longitudinal de niños y permiten detectar individuos y/o grupos de riesgo nutricional. Un patrón puede constituir la “norma” a alcanzar si se elabora de una población normonutrida o puede ser solo una referencia del estado de salud de una población²⁰⁹.

Para estudiar el crecimiento se utilizan estándares de referencia que evaluarán la normalidad de su crecimiento, objetivo prioritario de cualquier estrategia sanitaria. El crecimiento es un indicador de la situación de salud y desarrollo socioeconómico de las comunidades²¹⁰. Los estándares de referencia se usan como instrumento para la monitorización e identificación de desviaciones del crecimiento del individuo, sirven para el tamizaje e implementación de acciones como el control de la salud y la nutrición, así como en la selección de individuos y poblaciones a ser intervenidas²¹¹.

Las gráficas deben ser actualizadas periódicamente, porque el crecimiento infantil y la talla adulta han variado a lo largo de la historia de la humanidad en función de las características étnicas y ambientales de las poblaciones⁶⁶.

Para una correcta clasificación del prematuro y su seguimiento posterior es necesario utilizar patrones de referencia adecuados. La comparación con estos, permite calcular los correspondientes valores z score de peso, talla y PC.

A la hora de clasificar según el peso al recién nacido prematuro es necesario disponer de patrones de normalidad actualizados y debe tenerse en cuenta la aceleración secular de peso en pretérminos²¹², que permiten evaluar si este crecimiento sigue un patrón similar al de su población de referencia.

Para determinar si un recién nacido se encuentra afectado de bajo peso o presenta un peso adecuado (APEG) respecto a su población de referencia, debemos fijarnos en el criterio a utilizar; puntaje z score (desviaciones estándar) del peso respecto a la media de la población de referencia o bien en que percentil de la población de referencia se sitúa el peso del recién nacido, este es el criterio que el Comité de expertos de la OMS recomienda¹³, el límite del percentil de peso y/o longitud por debajo del cual son considerados pequeños para edad gestación es el percentil 10 (P₁₀) de la curva de peso al nacer-edad gestacional. Utilizando este punto de corte se diagnostica de BPEG a muchos niños que son pequeños constitucionalmente (hasta un 70% de los fetos con peso inferior a P₁₀ son pequeños por razones de etnia materna, índice de masa corporal, sexo o paridad), por esta razón a nivel endocrinológico se utiliza el punto de corte en -2 DE.

Para evaluar el crecimiento existen diferentes curvas de crecimiento intrauterino y extrauterino, basadas en dos criterios disponibles para su selección, las que incluyen datos de población de neonatos a término y las que se han adaptado para neonatos pretérmino como en el Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010²¹³ de Carrascosa et al.

2.4.7.3.1 Gráficas de crecimiento de referencia para uso clínico en España

Las diferentes gráficas pueden obtenerse a través de estudios transversales, como las gráficas de talla, peso, índice de masa corporal y perímetro craneal según la edad. Estas gráficas se denominan también gráficas de distancia.

Las gráficas de velocidad de crecimiento, fundamentalmente de la talla, según la edad son obtenidas a través de estudios longitudinales. Los estudios longitudinales permiten evaluar de forma individualizada el crecimiento desde el nacimiento hasta alcanzar la talla adulta.

Carrascosa et al. en 2008^{27,214} publicó la primera integración de datos que incluía las poblaciones procedentes de las comunidades autónomas de Andalucía, Cataluña, País Vasco y la población adulta de Aragón (32.064 sujetos, 16.607 varones y 15.457 mujeres). Tras la publicación en 2010 de los datos de la Comunidad Autónoma de Madrid²⁸, se integraron los elementos de esta muestra, dando lugar al Estudio Transversal Español 2010²⁹, que incluye a 38.461 niños, adolescentes y adultos jóvenes (19.975 varones y 18.486 mujeres).

Sus datos muestran:

- Aceleración secular del crecimiento en la talla respecto a los estudios españoles anteriores a 1988, efectuados en Bilbao²¹⁵ y Cataluña²¹⁶.
- La talla adulta similar a la publicada en otros estudios recientes realizados en países mediterráneos, en Reino Unido y en Estados Unidos, aunque inferior a la de otros países del norte de Europa, como Holanda, Suecia y Alemania^{26,27}.
- En relación a estudios españoles anteriores a 1988, aceleración secular del índice de masa corporal ²¹⁵, pero únicamente significativos para los valores superiores o iguales al percentil 75. Este fenómeno está relacionado con la aceleración del ritmo madurativo y con el incremento de sobrepeso en la población. La aceleración secular del índice de masa corporal se observa a partir de los 3-5 años de edad en los varones y a partir de los 5-7 años de edad en las mujeres.

En su conjunto, los estudios transversales integrados facilitan dos tipos de gráficas que serán las utilizadas en este estudio:

– Longitud y peso de recién nacidos, según sexo y edad gestacional, desde la semana 26 a la semana 42. Incluye 9.362 recién nacidos (4.884 varones y 4.478 mujeres) procedentes de las maternidades de los Hospitales Miguel Servet de Zaragoza y Vall d’Hebron de Barcelona. Sus datos muestran, un dimorfismo sexual a partir de las semana 30 de edad gestacional por lo que publican los datos diferenciados para cada sexo^{27,29,214}.

–Talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento hasta la talla adulta, según sexo y edad²¹⁷.

Disponen también de los valores desagregados de la n, media, y desviaciones estándar para cada sexo, en los siguientes intervalos; por semanas de gestación en los recién

nacidos, cada 3 meses hasta los 2 años, cada 6 meses desde los 2 a los 16 años, a los 17 años, a los 18 años y talla adulta.

Estos datos son de gran utilidad, ya que permiten obtener la puntuación Z de los parámetros antropométricos, lo que facilita el seguimiento de pacientes y los estudios comparativos⁶⁶.

Para el seguimiento del crecimiento durante la infancia en el presente estudio consideramos que debe hacerse de forma individual y longitudinal en el tiempo, en el momento actual y para la población española, lo correcto sería el uso de patrones de referencia realizados con datos estudiados de forma longitudinal en la población sana, por esta razón y por ser referencia en nuestro entorno utilizaremos las tablas y gráficas de recién nacidos del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010 publicadas por Carrascosa et al.(Anexo 1).

Están basadas en una muestra amplia y representativa de la población actual de nuestro país de niños de etnia caucásica, cubriendo los distintos estratos socioeconómicos que abarcan desde las 26 a las 42 semanas de edad gestacional, para cada sexo por separado. Excluyen las personas con patologías que puedan afectar al crecimiento y el 85% de la prematuridad fue por causas agudas, suponiendo poca repercusión en el crecimiento fetal²⁹, permitiendo una adecuada interpretación de las variaciones individuales.

Como patrón de referencia para el perímetro cefálico utilizamos en el presente estudio los datos recogidos por Ferrández Longás en el estudio longitudinal de crecimiento que inició en 1980, con la finalidad de proporcionar estándares de normalidad que sirvieran de referencia, tanto individual como colectiva, para la valoración del crecimiento y desarrollo. Estudió a 400 recién nacidos normales de Aragón entre 1982-2002. Aporta datos del peso, talla, perímetro cefálico, índice de masa corporal, pliegues tricípital y subescapular, perímetro abdominal, velocidad de talla horizontal, velocidad de crecimiento, es más, no sólo aporta datos antropométricos, sino también radiológicos, de desarrollo psicomotor y cociente intelectual²¹⁸. De toda su información nos centraremos en comparar el PC (Anexo 2).

2.4.7.4 Desviación estándar de los valores z antropométricos como instrumento de evaluación

Los indicadores antropométricos basados en la talla y el peso son utilizados en todo el mundo para caracterizar el estado nutricional de las poblaciones.

La OMS señala que la desviación estándar de la Z de esos indicadores es relativamente constante entre las poblaciones, con independencia de su estado nutricional. Las DE de los valores Z pueden utilizarse por tanto como indicadores de la calidad de los datos antropométricos²¹⁹.

La desviación estándar es superponible a los percentiles si la distribución es normal y resulta útil para el seguimiento de un determinado niño para ver si su patrón de crecimiento tiende a mejorar o a empeorar con el tiempo. Se debe utilizar la desviación estándar, o puntuación Z, que permite conocer el número o fracción de desviaciones estándar que un sujeto se separa de la media. Se calcula dividiendo la diferencia entre la talla obtenida y la media para la edad, por la desviación estándar de referencia⁹⁵.

La DE representa un intervalo relativamente pequeño para cada indicador con independencia de la posición de la Z media, lo que avala su uso como indicador de la calidad de los datos antropométricos⁹⁵.

Si utilizamos los percentiles la interpretación es más fácil pero tienen dos inconvenientes, tienden a exagerar las diferencias de los valores próximos a la media, mientras que amortiguan o minimizan las diferencias de los situados en los extremos, y por otro lado, no sirven para análisis estadísticos ulteriores, ni para controlar con precisión la evolución de un niño individualmente, ni para comparar grupos de pacientes de distintas edades afectos de un mismo proceso⁹⁵.

Por estas razones este estudio está elaborado en función de la puntuación Z.

Para el cálculo de la puntuación Z se aplica la fórmula: Valor antropométrico real – Mediana (Percentil 50)/ desviación estándar.

Donde la desviación estándar se obtiene a partir de las tablas originales, o a partir de los percentiles (para valores superiores a P50 se calcula dividiendo el valor de la distancia P97 - P50 por 1,88; y para los inferiores a P50, dividiendo la distancia P50 - P3 por 1,88).

2.4.7.5 Morbilidad y consecuencias del retraso de crecimiento posnatal en los prematuros

El nacer prematuro comporta un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad, relacionada con el peso y la edad gestacional²²⁰⁻²²².

El riesgo existe tanto en el periodo neonatal como en la infancia y etapa adulta.

Los recién nacidos de muy bajo peso (< 1.500 g), son grandes consumidores de recursos económicos y humanos, de los que actualmente se dispone en las unidades neonatales, por necesitar con frecuencia, cuidado intensivo, estancias prolongadas y precisar más recursos materiales, farmacológicos y humanos que los prematuros de más peso. Este grupo es el menos numeroso pero el responsable de la mayor morbilidad y mortalidad en el período neonatal.

Los prematuros son de alto riesgo y este incrementa si se añade un bajo peso, de hipoxia perinatal, hipoglucemias, trastornos hemodinámicos, trastornos cardiorrespiratorios, enfermedad membrana hialina, persistencia del ductus arterioso (PDA), apneas, riesgo de lesión cerebral, displasia broncopulmonar, alteraciones neurológicas, sepsis, enterocolitis necrotizante y riesgo elevado de muerte explicable por la patología que conlleva la inmadurez de todos sus órganos y sistemas, y por la causa que induce la prematuridad. Sin embargo, a pesar de constituir un grupo de riesgo, no existen muchas recomendaciones específicas para el manejo neonatal y posnatal de estos prematuros²¹⁴.

Una complicación frecuente y que puede tener consecuencias a largo plazo es la desnutrición en etapas tempranas de la vida²²³, casi un 20% de los recién nacidos de muy bajo peso se desnutren en el período neonatal precoz. Todas las patologías que presentan en el período neonatal pueden tener repercusión a largo plazo porque pueden ser las causantes de secuelas motoras e intelectuales, así como de presentar un crecimiento deficiente en edad adulta²²⁴.

Actualmente existe evidencia de que el crecimiento en las primeras épocas de la vida, es un importante factor de riesgo para el desarrollo futuro de enfermedades crónicas como diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares²²⁵.

Aunque no está claro si la causa es la prematuridad en sí misma o la desnutrición que sufre en sus primeras semanas de vida, pero parece ser que en la población de prematuros, algunos autores relacionan la ganancia excesiva de peso con un aumento del riesgo cardiovascular, obesidad y diabetes en la edad adulta.

Otros autores relacionan el bajo peso al nacimiento y la prematuridad, con una mayor susceptibilidad al síndrome metabólico²²⁶⁻²³⁰, con un aumento del riesgo cardiovascular y de hipertensión arterial²³¹.

Barker estudió una cohorte de personas nacidas en Inglaterra (1911-1930) en las que asoció el bajo peso al nacimiento y al año de vida, como predictores o factores de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Sugiere que el bajo aporte de nutrientes y de oxígeno, programa una disfunción cardíaca y endotelial para la vida futura^{168,232}.

Estos son los datos que han sido reportados por diversos autores en diferentes países^{233,234}:

- Riesgo aumentado de resistencia insulínica²³⁵⁻²³⁷ y de desarrollar diabetes tipo 2^{238,239}.
- Obesidad y enfermedad renal en la época adulta^{225,240,241}.
- Cuando hay un pobre crecimiento fetal se reduce el número de glomérulos renales, que se verán sometidos a una sobrecarga que conducirá a glomeruloesclerosis e hipertensión arterial^{242,243}.
- Alteración del crecimiento y funcionamiento cardíaco^{244,245}.

También se han asociado mayor susceptibilidad infecciosa²⁴⁶, gastroenteritis, enteropatía crónica y alteración de la microbiota^{247,248}, cáncer de colon²⁴⁹, mayor prevalencia de asma^{250,251}, en el que puede jugar un papel importante la alteración de la microbiota intestinal²⁵², mayor riesgo de fracturas por osteoporosis^{253,254}.

Respecto al crecimiento a largo plazo son varios los estudios sobre el crecimiento de los prematuros, la mayoría con resultados distintos y poblaciones heterogéneas.

En una cohorte española de prematuros de muy bajo peso al nacer a los 2 años se iguala la puntuación Z de peso y talla, tanto de niños nacidos con peso adecuado a su edad de gestación como de los niños nacidos con bajo peso²⁵⁵.

Otro estudio español publicado por Bustos G et al. finaliza que los prematuros con bajo peso para la edad de gestación, alcanzan el percentil inferior de la normalidad de peso y talla más tarde que los de peso adecuado a su edad de gestación, pero se equiparan a los 2 años y hay una discreta mejor evolución de la talla que del peso.

Varios estudios reportan una recuperación peor y más tardía en los niños prematuros que presentan RCIU o bajo peso para su edad de gestación²⁵⁶.

Casey et al. determinan que los niños con fallo de medro, sobre todo si sufrieron RCIU, tienen a los 8 años menos peso y talla, coeficiente intelectual más bajos y más problemas de rendimiento que los niños prematuros con crecimiento postnatal adecuado²⁵⁷.

La evaluación del crecimiento de los prematuros incluidos en el estudio EPICURE revela que a los 6 años han experimentado cierto catch up, pero siguen teniendo todos los parámetros medidos (peso, talla, IMC y perímetro craneal) más bajos que sus compañeros de clase^{128,258}.

El seguimiento de prematuros de muy bajo peso al nacer desde la infancia hasta la edad adulta, ha revelado problemas de desarrollo neurológico sutiles, que requieren evaluaciones e intervenciones complejas^{259,260}.

Hernández González et al. estudiaron durante 2 años a recién nacidos con un peso menor de 1.500 g, detectaron factores de mal pronóstico neurológico como la microcefalia a los 2 años de edad corregida y la presencia de alteración de la sustancia blanca en los hallazgos ecográficos. Sus datos de crecimiento y desarrollo fueron que el 18% de los pacientes no alcanzaban el percentil 3 de peso a los 2 años de edad corregida²⁶¹.

Varios autores^{130,262,263} encuentran correlación entre el perímetro craneal pequeño con un bajo cociente intelectual y problemas de aprendizaje. Powls et al. en su estudio de prematuros hasta los 12 años detecta que tienen la cabeza desproporcionadamente pequeña respecto al peso y la talla y esto se relaciona con un menor coeficiente intelectual y problemas en el aprendizaje escolar.

En contraposición en el estudio EPICURE no encuentran relación lineal entre el crecimiento cefálico y el desarrollo mental y psicomotor (escala de Bayley), aunque los niños con puntuaciones en dicha escala por debajo de 3DE sí tenían escaso crecimiento del perímetro cefálico²⁵⁸.

Conociendo que el crecimiento insuficiente se asocia con problemas en el neurodesarrollo a medio y largo plazo, debe realizarse un seguimiento exhaustivo del crecimiento tras el alta^{142,257,264}.

3. HIPÓTESIS

Planteamos como hipótesis de trabajo que los niños nacidos pretérminos con ≤ 32 semanas de gestación y peso < 1.500 g, es decir prematuros de muy bajo peso, a los 5 años de edad tienen valores de peso, talla y perímetro cefálico similar a los niños nacidos a término de la población de referencia. (Estudio Transversal Español de crecimiento 2010 de Carrascosa et al.²⁹ y Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta de Ferrández et al.²¹⁸).

Sabiendo que la mayoría de los prematuros transcurren sus primeras semanas de vida extrauterina en las UCIN, en un ambiente desfavorable, con múltiples complicaciones, que condicionan una subnutrición y la consiguiente restricción del crecimiento extrauterino, planteamos que la prematuridad no es en sí misma un factor de riesgo para el retraso de crecimiento en la infancia.

Los recién nacidos prematuros que nacen con un bajo peso para la edad gestacional y/o sufren restricción del crecimiento extrauterino se comportarán de manera similar a la población de recién nacidos a término en lo que a su evolución en el crecimiento durante su infancia respecta.

Se pretende analizar y describir los parámetros de crecimiento de los grandes prematuros supervivientes en un Servicio de Neonatología de nivel terciario en España durante sus cinco primeros años de vida.

4. OBJETIVOS

4.2 OBJETIVOS GENERALES

Evaluar los datos antropométricos del crecimiento (longitud/talla, peso y PC) posnatal de los niños nacidos prematuros de ≤ 32 semanas de gestación y muy bajo peso (< 1.500 g), nacidos en el Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron durante sus primeros 5 años de vida.

Describir si presentan un patrón de crecimiento similar a la población de referencia (Estudio Transversal Español de crecimiento 2010 de Carrascosa et al.²⁹).

4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Observar la evolución del peso, longitud/talla y el perímetro craneal en los prematuros de menos de 1.500 g al nacimiento durante sus primeros 5 años de vida
- b) Analizar el crecimiento de un grupo de pretérminos ≤ 32 semanas de gestación y muy bajo peso al nacer, durante sus primeros 5 años de vida.
- c) Investigar la relación de factores perinatales con el crecimiento en recién nacidos prematuros durante sus primeros 5 años de vida.
- d) Identificar dentro de la población de prematuros de < 1500 g:
 1. Nacidos con peso elevado para la edad gestacional.
 2. Nacidos con bajo peso para la edad gestacional.
 3. Nacidos con peso adecuado para la edad gestacional.
 4. Dentro del grupo de recién nacidos con adecuado peso para la edad gestacional los que desarrollan retraso de crecimiento extrauterino durante la estancia en UCI neonatal.
- e) Estudiar y comparar el crecimiento entre los diferentes grupos durante los primeros 5 años de vida.
- f) Estudiar y comparar el crecimiento de la cohorte con la población de referencia.

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo observacional prospectivo y longitudinal, durante 5 años de seguimiento; en el que se incluyeron los recién nacidos prematuros con edad gestacional ≤ 32 semanas de gestación y muy bajo peso (< 1.500 g) nacidos en el Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron de Barcelona.

Este estudio no ha recibido financiación de ninguna entidad.

Entorno:

Unidad de cuidados intensivos neonatales y consultas externas de neonatología y endocrinología pediátrica del Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona.

Consentimiento informado

Estudio aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Vall d'Hebron. Estudio que respeta los requisitos de confidencialidad y de buena práctica clínica según las normas vigentes (Apéndice 1).

A todos los padres de los niños participantes en el estudio se les explica mediante entrevista y por escrito (Apéndice 2) que van a participar en el presente estudio de investigación respetando su decisión y su intimidad.

Las historias clínicas y datos antropométricos quedarán guardados con la finalidad de preservar su privacidad.

Se pide consentimiento informado a todos los padres de los participantes por escrito (Apéndice 3).

Todas las fotografías mostradas en este documento pertenecientes a recién nacidos fueron tomadas tras la autorización en todos los casos por uno de los padres.

El padre, madre o tutor tras ser informados firmaron un consentimiento informado (Apéndice 4) para autorizar la difusión de la imagen según ordena la regulación del derecho a la propia imagen, reconocido en el artículo 18.1 de la Constitución y desarrollada por la Ley 5/1982, de 5 de mayo, sobre el derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen, así como en las disposiciones de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

5.2 POBLACIÓN

Recién nacidos pretérmino ≤ 32 semanas de gestación y muy bajo peso (< 1500 g) nacidos del 1 enero de 2005 al 1 de enero del 2006, en el Hospital Materno Infantil de la Vall d'Hebron en Barcelona.

El período de seguimiento fue anualmente hasta los 5 años de edad cumplidos estando los niños prepuberales.

A todos los participantes se les entregó hoja informativa del estudio y se les pidió autorización mediante consentimiento informado que fue firmado por padre/madre/tutor del niño/a.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los niños nacidos durante el período del 1 enero 2005 al 1 enero 2006 que cumplan todos los siguientes criterios:

- Nacidos en el Hospital Materno Infantil de la Vall d'Hebron en Barcelona
- Pretérmino ≤ 32 semanas de gestación
- Peso al nacer < 1500 g

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Éxitus
- Recién nacidos trasladados a otro centro durante su ingreso en UCIN
- Niños que presenten discapacidad neurológica y/o enfermedad sistémica grave
- Negación familiar para entrar o decisión de abandonar el estudio
- Domicilio actual fuera de Cataluña
- Imposibilidad de localizar/revisar historia clínica o al paciente
- Recién nacidos con enfermedades que afectan el patrón de crecimiento como son las malformaciones congénitas mayores, cardiopatías, errores innatos del metabolismo, síndrome colestásico, síndrome de intestino corto, síndrome nefrótico y alteraciones cromosómicas: síndrome de Down y síndrome de Turner. Infección congénita activa por

toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes 1 y 2. Isoinmunización materno fetal (ABO o Rh).

5.5 MUESTRA

La cohorte del estudio que cumplía todos los criterios de inclusión fue de 131 recién nacidos prematuros de ≤ 32 semanas de gestación y muy bajo peso.

En la muestra encontramos 61 (46,6%) varones y 70 (53,4%) mujeres.

Tras aplicar los criterios de exclusión la muestra final estudiada fue de 86 pacientes, 37 (43%) varones y 49 (57%) mujeres.

5.6 HISTORIAL CLÍNICO

Se recogen los datos de filiación y se les asigna un número con el fin de mantener la privacidad de los datos.

A cada familia se le realiza una entrevista para evaluar antecedentes patológicos y familiares.

Cada miembro del estudio tiene su número de asignación en el estudio y su hoja de recogida de datos que se irá rellenando durante las diferentes visitas (Apéndice 5).

En ella se detallarán de forma estructurada los datos perinatales, características de salud, complicaciones y tratamientos más significativos de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

Variables que se obtienen:

❖ *Datos de la historia clínica y/o entrevista padre/madre/tutor*

Datos generales:

- Identificación numérica. Dirección y teléfono
- Fecha nacimiento: día/mes/año
- Sexo: Varón / Mujer

Datos familiares de la madre:

- Edad de la madre durante la gestación: en años
- Número de gestación: Primípara/ secundípara/ tercípara/ otras

- Antecedentes patológicos maternos: Fumadora/ Consumidora de drogas/ Diabetes Mellitus/ Diabetes gestacional/ HTA/ Eclampsia/ VIH/ Otras infecciones/ Otras enfermedades maternas
- Procedencia: España/ Europa comunitaria/ Europa no comunitaria/ Magreb/ África subsahariana/ China/ Asia/ India / Norteamérica/ Latinoamérica

Datos familiares del padre:

- Edad del padre: en años
- Antecedentes patológicos
- Procedencia: España/ Europa comunitaria/ Europa no comunitaria/ Magreb/ África subsahariana/ China/ Asia/ India / Norteamérica/ Latinoamérica

❖ *Datos perinatales del sujeto a estudio*

- Semanas de gestación al nacimiento: con un decimal para los días
- RCIU por ECO: Sí /No
- Gestación múltiple: No/ 2 niños/ 3 niños/ >3 niños
- Número de gemelo: Primero/ Segundo/ Tercero/ Otro
- Corticoides periparto: No/ 1 dosis/ 2 dosis/ 3 dosis
- Complicaciones neonatales: Ninguna/ enfermedad membrana hialina (EMH)/ enterocolitis necrotizante (ECN)/ displasia broncopulmonar (DBP)/ hemorragia cerebral/ persistencia ductus arterioso (PDA)/ sepsis
- Ventilación mecánica: Si/No
- Días de O2: en días
- Días hospitalización: en días
- Leche: Lactancia materna (LM)/ Lactancia artificial (LA)/ Lactancia mixta
- Enfermedades repetición:
 - Otitis media aguda (OMA) cuando existen 3 o más episodios de OMA en 6 meses, o 4 o más episodios en un año
 - Faringitis: presencia de 7 infecciones documentadas con pruebas objetivas en un año o 5 anuales en dos años o 3 en 3 años consecutivos
 - Bronquitis de repetición
- Patología crónica que precise tratamiento: Si/No
 - Asma crónico: 1 crisis cada 2 meses

- Epilepsia
- Alteraciones tiroides
- Otras

❖ *Datos antropométricos (Obtenidos de historia clínica y exploración física)*

- NACIMIENTO
- Peso NACER: en g y DE
- Longitud: en cm con dos decimales y en DE
- Perímetro cefálico: en cm con dos decimales y en DE
- IMC: en kg/ m²
- ALTA DE UCIN
- Fecha de alta
- Días vida al alta
- Edad gestacional corregida: en semanas con un decimal para los días
- Peso alta: en g con dos decimales y en DE
- Talla alta: en cm con dos decimales y en DE
- PC alta: en cm con un decimal y en DE
- IMC: en kg/ m²
- PARA 1 AÑO/ 2 AÑOS/ 3 AÑOS/ 4 AÑOS/ 5 AÑOS
- Fecha de visita
- Edad en años y decimales para definir los meses
- Peso g y DE
- Talla cm y DE
- PC cm y DE
- IMC y DE

5.7 METODOLOGÍA

Al nacimiento y durante su estancia en la unidad de Neonatología del Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, se obtuvieron a partir de la historia clínica y la entrevista con los padres los datos personales, antecedentes perinatales, variables de gravedad durante el ingreso, datos antropométricos (peso, longitud y PC), mediciones realizadas en el momento de ingreso y alta hospitalaria.

No se ha corregido la edad de gestación, para comparar los datos de forma homogénea con los recién nacidos a término, al cumplir las 40 semanas se considera como un recién nacido a término.

Al nacer, según el peso de nacimiento se clasifican a los recién nacidos en dos grupos:

- 1) Pretérminos con un bajo peso para su edad de gestación BPEG: aquellos nacidos con un peso al nacer menor a -2 DE.
- 2) Pretérminos con un adecuado peso para su edad gestacional APEG: aquellos nacidos con un peso al nacer mayor o igual a -2 DE.

Al alta de la unidad hospitalaria dentro del grupo 2 (APEG) se clasifica un subgrupo, los retrasos de crecimiento extrauterino (RCEU).

- ✓ Pretérminos con un peso al nacimiento apropiado mayor o igual a -2 DE pero que al alta de la Unidad de Neonatología tienen un peso menor a -2 DE.

Para determinar las DE del peso y longitud se calculan con los datos de los estudios de Carrascosa et al.²⁹ Estudio Transversal Español de crecimiento 2010 (Anexo 1) y el perímetro cefálico con el Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta de Ferrández et al.²¹⁸ (Anexo 2).

Al alta del hospital obtenemos los tres grupos a estudio (Tabla 3):

Grupo 1: BPEG

Grupo 2A: APEG

Grupo 2B: RCEU

Tabla 3. Muestra según sean BPEG, APEG o RCEU al alta

Número de casos	BPEG	APEG	RCEU
86	Grupo1	Grupo 2A	Grupo 2B
Al nacer	11	75	0
Al alta	11	51	24

A los 12 y 24 meses de vida se realizaron visitas programadas en consultas externas de Neonatología donde se realiza exploración física y recogida de peso, talla y PC.

Posteriormente, a partir de los 3 años fueron seguidos en consultas de endocrinología anualmente desde los 3 años hasta los 5 años de edad cumplidos. A partir de una entrevista con los padres se recogieron los datos socio-sanitarios de interés, ocurridos durante la infancia. Durante las visitas se realizaba un examen físico completo al niño/a anual que incluía recogida de las medidas antropométricas.

Para la interpretación de los datos recogidos se comparan las medidas con los patrones de referencia o estándares poblacionales para cada edad y sexo^{29,218}, donde figuran los valores de la media, mediana y DE.

Interpretamos los datos haciendo uso de la puntuación típica (P.T. o Z score), entendido como el número de desviaciones estándar que un dato está por encima o por debajo de la media para la edad y el sexo. Obtenida a partir de una determinación antropométrica respecto a los valores de las medias o medianas y de las DE de los datos de referencia o estándares, según la fórmula: $P.T. (Z \text{ score}) = (\text{Dato obtenido} - \text{Media o mediana}) / \text{Desviación estándar}$.

El puntaje z permite comparar, con alta sensibilidad, la evolución ponderal de grupos de estudio y es válido utilizarlo en mayores de 27 semanas con estos datos²⁶⁵.

Las tablas y las gráficas poblacionales suelen presentar los datos antropométricos para cada edad y sexo, Carrascosa et al. publicaron el Estudio Transversal Español de crecimiento 2010 que aporta unas nuevas curvas de crecimiento. Los datos de dicho estudio quedan representados con valores de media, desviación típica y percentiles, y en forma de gráficas percentiladas, para su mejor uso clínico^{27,214}. Los datos de este estudio junto con los datos de perímetro cefálico de Ferrandez et al.²¹⁸ han sido utilizados como referencia poblacional.

5.7.1 Metodología de la evaluación antropométrica

Se distribuye el estudio en la recogida de los siguientes parámetros antropométricos durante 5 años.

-Peso

-Longitud/talla

-Perímetro cefálico (PC)

-Cálculo IMC

La toma de medidas el cálculo del IMC y las desviaciones estándar de cada parámetro, entre el nacimiento y durante los 5 años, se realizan en el momento de la visita tras la exploración.

Exceptuando los datos del nacimiento y momento del alta hospitalaria que son tomados por enfermería de la UCIN, el resto de mediciones durante el seguimiento al año, 2, 3, 4 y 5 años de vida, fueron tomadas siempre por las dos mismas personas con un entrenamiento previo para recoger los parámetros con la máxima fiabilidad y poderlos comparar con los modelos de referencia.

- **Peso:**

El peso al nacimiento fue obtenido dentro de las 12 primeras horas de vida, antes de que fueran alimentados para evitar la pérdida ponderal fisiológica. Se obtuvo por enfermería de la unidad, de acuerdo a las técnicas adecuadas, tras el parto y al llegar a la UCIN.

Para pesar a los lactantes se utilizó la báscula Seca® modelo 334 pesabebés electrónica, precisa fracciones de 10 g, el lactante está desnudo y en el centro de la báscula.

Para los niños mayores de 2 años se utilizó una báscula de adultos de la misma marca que discrimina hasta 100 g, el niño debe estar descalzo y desnudo.

El resultado será en valor absoluto redondeando al valor más próximo a 5 g, se expresa en gramos y DE.

- **Longitud/Talla:**

La longitud al nacimiento fueron obtenidos dentro de las primeras 24-48 horas de vida con objeto de evitar errores de medición relacionadas con la dificultad de efectuar la extensión máxima de las extremidades inferiores en las primeras horas de vida.

Se ha utilizado un estadiómetro Masia® con rango de lectura de 0 a 70 cm y precisión de 0,5 cm.

Fueron tomados por enfermería de la unidad de cuidados intensivos de acuerdo a las técnicas de toma de longitud.

Para los lactantes menores de 2 años se realiza en posición horizontal, con un tallímetro de aluminio de la marca Seca® que discrimina hasta 1 mm colocado sobre la camilla de exploraciones. El lactante debe estar colocado en decúbito supino, cabeza en plano Frankford y las piernas bien extendidas con los pies en ángulo recto.

Los niños mayores de 2 años fueron medidos en un tallímetro horizontal de precisión marca Holtain Limited®, adaptado a la pared en un plano vertical. El niño apoyado sobre la pared, descalzo, desnudo, los brazos extendidos, pies juntos y cabeza en plano de Frankford.

Se expresa como valor absoluto en centímetros (cm) con 2 decimales y DE.

- **Perímetro cefálico (PC)**

Se obtuvo con una cinta inextensible con precisión de 0,1 mm por la parte inferior del frontal, sobre los arcos ciliares y por detrás, por la parte más saliente del occipital, de manera que se determine la circunferencia máxima (glabella y el opistocráneo). Expresado en valor absoluto en centímetros (cm) con 2 decimales y en DE.

La medición fue realizada en las primeras 24-48 horas de vida tras remitir el posible edema de cuero cabelludo y/o cefalohematomas que pudiesen sobreestimar la lectura en las primeras horas de vida.

- **Índice de Masa Corporal (IMC)**

Se calculó mediante la siguiente fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$.

Se expresa como valor absoluto en kg/m^2 y DE.

Todas las medidas antropométricas fueron transformadas en desviaciones estándar y reportadas como valor DE, según edad y sexo. Estudiamos en DE la diferencia en los datos antropométricos entre los distintos grupos.

5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cada sujeto del estudio tiene una ficha propia y anónima con los datos recogidos, posteriormente se almacenan en una base de datos Excel diseñada para el estudio.

Como sistema de búsqueda bibliográfica para obtener información científica previamente al inicio del estudio, se eligió la base de datos PubMed con su acceso a Medline.

Para la organización bibliográfica se utilizó el programa gestor de referencias bibliográficas Mendeley.

El análisis de distribución de las variables cuantitativas a estudio se comprueba que siguen una distribución normal mediante la realización de la prueba Kolmogorov- Smirnov.

Los resultados de las variables cuantitativas que siguen una distribución normal se resumen mediante estadística descriptiva; como media, \pm desviación estándar, máximo y mínimo. Las que no siguen una distribución normal con la Mediana y los Cuartiles (Mediana, p25- p75).

Las variables cualitativas se resumen mediante estadística de frecuencias: número de casos y porcentaje.

El análisis comparativo entre las variables cuantitativas de dos grupos se ha utilizado como prueba estadística la T-Student o la U de Mann Whitney según la distribución de la variable sea normal o no, respectivamente.

El Análisis de la Varianza (ANOVA) se ha utilizado para evaluar la posible igualdad de medias de la variable cuantitativa que presenta una distribución normal, entre los 3 grupos, así evitar el problema de las múltiples comparaciones.

Si la variable no presenta una distribución normal la prueba de Kruskal Wallis (prueba no paramétrica) ha sido la elegida para el estudio.

Para determinar las correlaciones estadísticamente significativas entre los parámetros cuantitativos se ha aplicado un análisis de regresión simple lineal.

La frecuencia de presentación de una variable cualitativa dicotómica en los diferentes grupos se resume en tablas cruzadas y para su comparación se utiliza la prueba chi-cuadrado de Pearson o de Spearman, dependiendo de si la distribución es normal o no, respectivamente.

Se ha elegido la prueba de comparaciones múltiples post-hoc de Scheffé después de aplicar ANOVA para controlar la tasa de error al efectuar varios contrastes utilizando las mismas medias.

En todos los contrastes de hipótesis se ha considerado que existen diferencias estadísticamente significativas cuando el nivel de significación estadística es $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows versión 23.

6. RESULTADOS

6.1 MUESTRA

Durante el período de tiempo que duró la recogida de la muestra del 1 de enero 2005 al 1 enero 2006, nacieron en el Hospital Materno-Infantil de la Vall d'Hebron de Barcelona, 131 prematuros entre 24 y 32 semanas de gestación con un peso al nacer inferior a 1.500 g. Ingresaron en la UCIN 61 (46,6%) varones y 70 (53,4%) mujeres.

Durante el ingreso se excluyeron del estudio 2 recién nacidos por estar afectados de enfermedades cromosómicas que alteran el crecimiento en sí mismas. Las afectaciones eran Síndrome de Alagille y Klinefelter 47 XXY.

Éxitus fueron 5 de ellos y 8 se negaron a entrar en el estudio.

Durante los 5 años de seguimiento 12 vivían fuera de Cataluña con la dificultad para su seguimiento debido al desplazamiento, 15 no se localizaron o abandonaron los controles y 1 inició a los 4 años tratamiento con GH al ser diagnosticado de déficit de hormona de crecimiento. Total de casos excluidos 45.

Finalmente después de aplicar los criterios de exclusión (Figura 14), la población resultante a estudio de prematuros con una edad gestacional igual o inferior a las 32 semanas y menos de 1.500 g de peso al nacimiento, queda en 86 pacientes 37 (43%) varones y 49 (57%) mujeres.

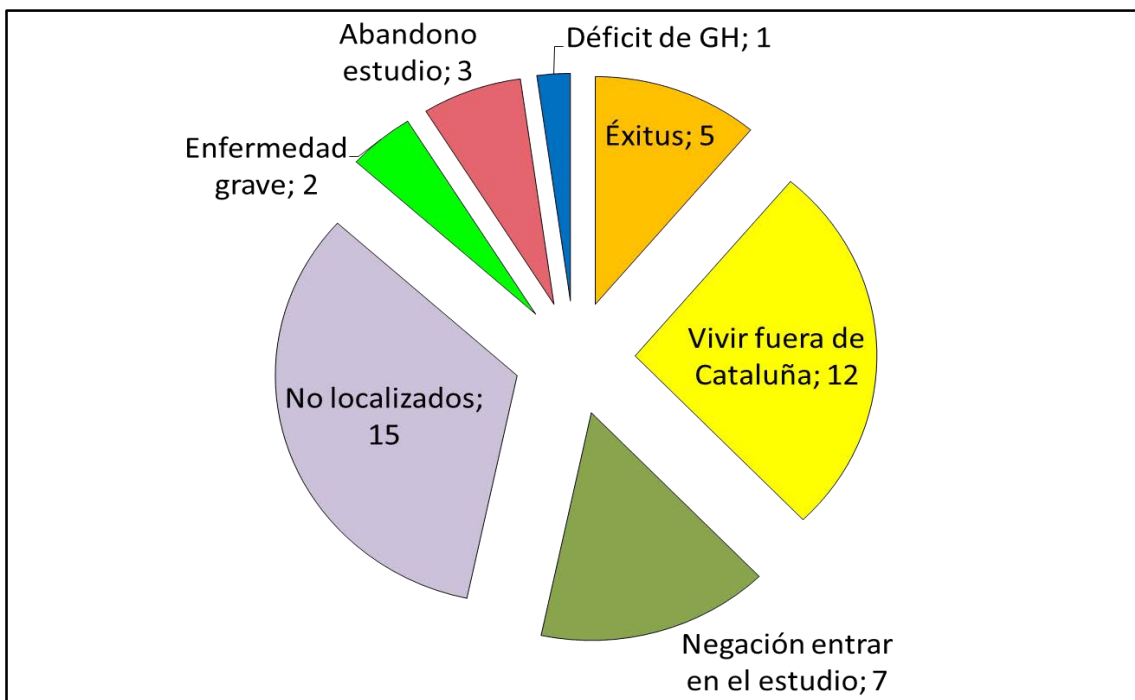


Figura 14: Criterios de exclusión. Excluidos: 45.

6.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

6.2.1 Descripción de la muestra al nacer

La distribución de la muestra por edades de gestación queda representada en el siguiente gráfico siendo el prematuro más pequeño de 24+4 semanas y el mayor 32 semanas de gestación (Figura 15).

La edad gestacional más frecuente con una mayor cantidad de sujetos son los prematuros de 30 semanas con una muestra de 19 pacientes, un 22% de la cohorte. La edad gestacional media en la cohorte fue de 28+5 semanas de gestación (Tabla 4).

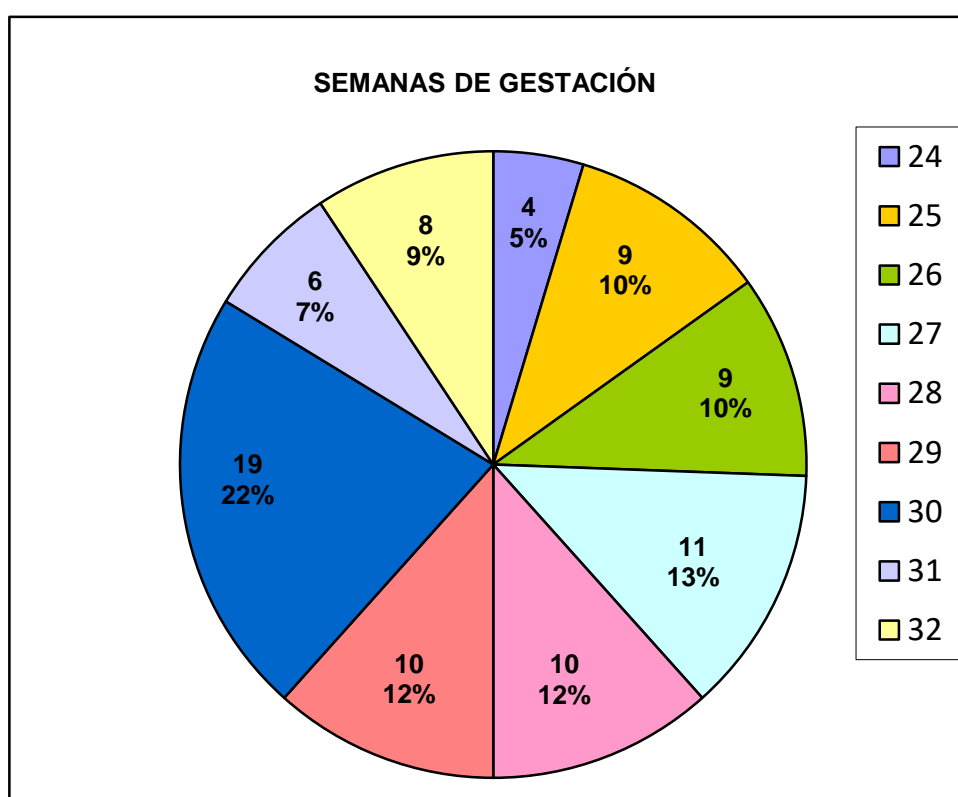


Figura 15: Semanas de gestación

Tabla 4. Edad gestacional al nacer

EDAD GESTACIONAL AL NACER					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EG semanas	86	24,4	32,0	28,55	2,24

Respecto al género de los 86 pacientes, 37 (43%) son hombres y 49 (57%) mujeres.

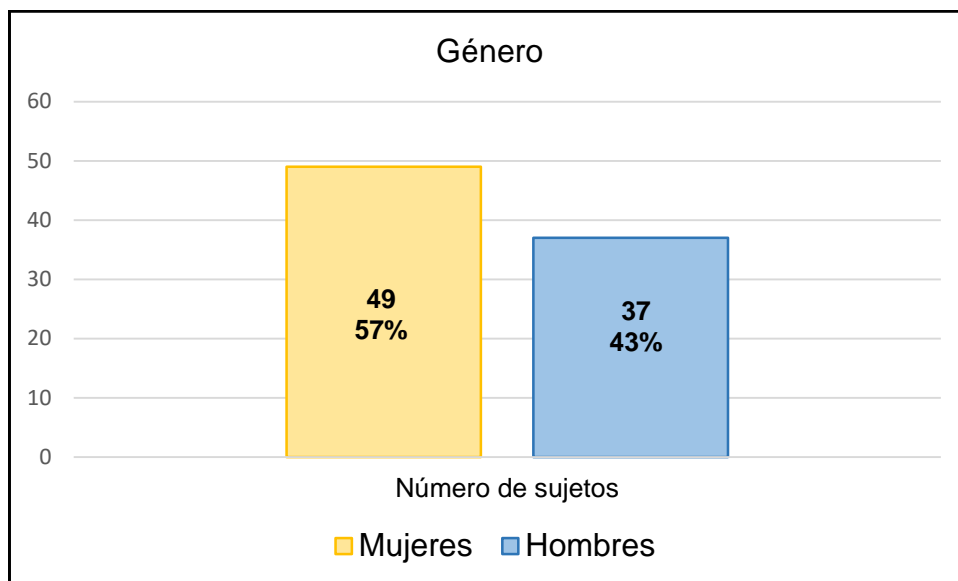


Figura 16: Género

La media del peso al nacimiento fue de 1.050 g y -0,32 DE siendo el prematuro superviviente con menos peso de 450 g (-4,42 DE) y el de máximo peso con 1.490 g (+3,06 DE).

Dado que sólo se detecta un paciente con un peso al nacimiento de mayor de +2 DE se decide incluirlo dentro del grupo 2 (APEG).

En la siguiente tabla (Tabla 5) se describe el peso, talla y PC al nacimiento de la cohorte.

Tabla 5. Peso, talla y PC al nacimiento de la muestra

NACER N: 86	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PESO g	450,00	1490,00	1050,34	298,50
PESO DE	-4,42	3,06	-0,32	1,31
LONGITUD cm	29,00	43,00	36,63	3,60
LONGITUD DE	-5,01	2,92	-0,39	1,79
PC cm	20,50	33,00	26,02	2,94
PC DE	-5,36	6,25	-0,42	2,10

Ajustando los datos de peso al nacimiento, basándonos en las desviaciones estándar y según la edad gestacional se identifican 2 poblaciones al nacer (Figura 17):

- GRUPO 1: Bajo peso para la edad gestacional (BPEG) con una incidencia del 12,8% (n: 11).
- GRUPO 2: Peso adecuado para la edad gestacional (APEG) con una incidencia del 87,2% (n: 75). Este se dividirá al alta en GRUPO 2A si no presentan RCEU y GRUPO 2B si presentan RCEU durante su hospitalización.

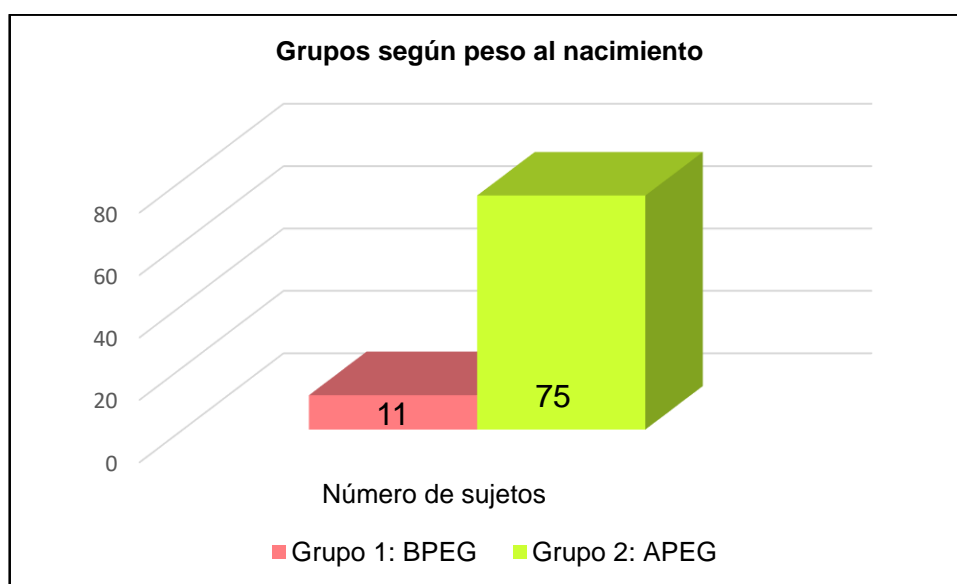


Figura 17: Grupos a estudio según el peso al nacimiento

6.2.2 Descripción de la muestra al alta

Los recién nacidos prematuros fueron dados de alta con una edad gestacional corregida (EGc) media de 39 +1semanas.

Tabla 6. Edad gestacional corregida al alta

N:86	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EG corregida al alta	34,1	57,3	39,15	4,58

El recién nacido prematuro con menos edad gestacional que fue dado de alta tenía 34+1 semana de EGc y el más tardío a las 57 +3 semanas. Debe tenerse en cuenta que una vez cumplen las 40 semanas de gestación corregidas dejamos de corregir la edad y sus datos antropométricos son comparados con las gráficas de recién nacidos a término.

En la siguiente tabla (Tabla 7) se describe el peso, talla, PC e IMC al alta hospitalaria de la muestra de 86 prematuros de ≤ 32 semanas de gestación y con un peso al nacer < 1.500 g.

Tabla 7. Descripción del peso, talla, PC e IMC al alta hospitalaria

AL ALTA N: 86	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PESO g	1790,00	4790,00	2491,62	612,01
PESO DE	-4,81	0,99	-1,60	1,35
LONGITUD cm	34,00	60,00	45,10	3,66
LONGITUD DE	-7,49	1,12	-2,24	1,74
PC cm	28,50	47,00	33,73	2,98
PC DE	-6,90	4,92	-1,39	2,27
IMC	8,79	20,48	12,25	2,09
IMC DE	-7,03	5,28	-1,53	1,64

Al alta del hospital identificamos una tercera población dentro del grupo 2 o de APEG (peso al nacer $\geq -2DE$) ajustando los datos de peso basándonos en las desviaciones estándar del peso al alta del centro hospitalario, aparece el tercer grupo a estudio (peso $< -2DE$).

- **GRUPO 2B:** Retraso de crecimiento extrauterino (RCEU) con una incidencia del 27,9 % (n: 24)

Obtenemos así las 3 poblaciones a estudio con el siguiente tamaño de muestra por grupos (Tabla 8 y Figura 18).

Tabla 8. Grupos según el peso al alta

AL ALTA	N: 86	Porcentaje %
Grupo 1: BPEG	11	12,8
Grupo 2A: APEG	51	59,3
Grupo 2B: RCEU	24	27,9

APEG N: 75 / P: 87,2%	↙	↘
---------------------------------	---	---

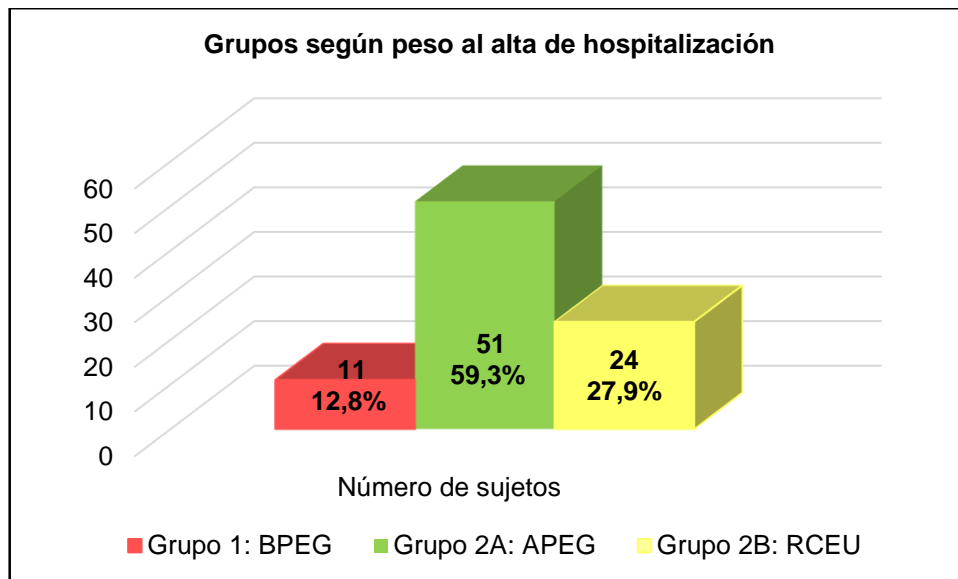


Figura 18: Grupos según el peso al alta

Los 11 prematuros del grupo 1 al alta permanecen a -2 DE de peso respecto a la población de referencia. Sin recuperación de peso durante su estancia hospitalaria.

No se encuentran diferencias significativas entre la edad gestacional al nacimiento del grupo RCEU con la edad gestacional del grupo APEG, este resultado nos hace pensar que no por tener menos semanas de gestación tienen más riesgo de presentar RCEU.

Se aplica Chi cuadrado para comparar medias de peso al nacer entre grupo 2A y grupo 2B obteniéndose una $p = 0,405$, no se establecen diferencias significativas entre las medias del peso al nacer entre estos dos grupos, aunque no haya diferencia significativa entre las medias podemos visualizar en la figura 33 como es inferior la media del z score de peso al nacimiento de los RCEU (-0,18 DE) respecto a los del Grupo2A (0,11 DE).

6.2.3 Descripción y estudio comparativo por género en los diferentes grupos de estudio

El número de mujeres y hombres que integran los 3 grupos respectivamente se describen en la Tabla 9 y Figura 19.

Las medias y DE para peso, talla y PC según el género y dentro de cada grupo a estudio, vienen descritas en las tablas 10, 11 y 12.

En la cohorte al nacer no encontramos diferencias significativas en la media del peso ($p = 0,57$), ni en la media de longitud ($p = 6,78$) ni en el PC ($p = 0,76$) entre hombres y mujeres.

Tabla 9. Género según el peso al nacer

	Género	
	Varón N: 37	Mujer: N: 49
BPEG N: 11	4	7
APEG N: 51	21	30
RCEU N: 24	12	12

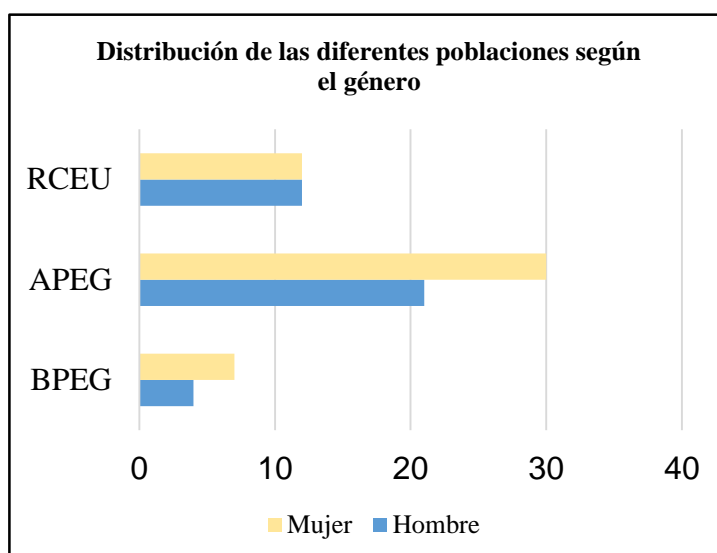


Figura 19: Distribución de los diferentes grupos según el género

Tabla 10. Descripción según grupos de la media y DE del peso, longitud y PC en el grupo 1

Grupo 1: BPEG	Hombres N:4	Mujeres N:7
Peso M±DE	622,50 (224,70)	652,85 (110,56)
Longitud M±DE	32,12 (3,06)	32,64 (2,21)
PC M±DE	23,87 (2,59)	23,21 (1,84)

Tabla 11. Descripción según grupos de la media y DE del peso, longitud y PC en el grupo 2A

Grupo 2A : APEG	Hombres N: 21	Mujeres N: 30
Peso M±DE	1131,42 (205,65)	1154,83 (279,84)
Longitud M±DE	37,50 (2,48)	37,75 (3,52)
PC M±DE	26,97 (3,11)	26,68 (2,63)

Tabla 12. Descripción según grupos de la media y DE del peso, longitud y PC en el grupo 2B

Grupo 2B: RCEU	Hombres N: 12	Mujeres N:12
Peso M±DE	1045,41 (292,53)	1026,66 (298,46)
Longitud M±DE	36,66 (3,77)	36,16 (3,81)
PC M±DE	25,90 (2,59)	25,20 (3,22)

Dentro del grupo de hombres si comparamos, las medias de peso y longitud e IMC al nacimiento entre los tres grupos mediante la prueba estadística ANOVA y aplicando un sistema de comparaciones múltiples (Scheffe) se mantienen las diferencias

estadísticamente significativas entre los prematuros varones con BPEG y APEG-RCEU. No se encuentran diferencias significativas respecto al PC (Tabla 13).

Tabla 13. Diferencias entre las medias antropométricas de los hombres de cada grupo

Diferencias Hombres	Peso g p	Longitud cm p	PC cm p	IMC p
Grupo 1 vs Grupo 2	0,00	0,01	0,16	0,03
Grupo 2A vs Grupo 3	0,61	0,74	0,59	0,58
Grupo 2B vs Grupo 1	0,01	0,04	0,49	0,18

Dentro de la muestra de mujeres las del grupo 1 (BPEG) muestran diferencias significativas en todos los datos antropométricos al nacer comparadas con las de los grupos APEG- RCEU (Tabla 14).

Tabla 14. Diferencias entre las medias antropométricas de las mujeres de cada grupo

Diferencias Mujeres	Peso g p	Longitud cm p	PC cm p	IMC p
Grupo 1 vs Grupo 2	0,00	0,00	0,01	0,06
Grupo 2A vs Grupo 3	0,38	0,41	0,28	0,85
Grupo 2B vs Grupo 1	0,02	0,11	0,30	0,23

Al alta hospitalaria no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a la media de sus parámetros antropométricos (Tabla 15).

Tabla 15. Diferencias entre las medias antropométricas de hombres y mujeres al alta hospitalaria

Género		Peso g	Longitud cm	PC cm	IMC
Hombres N 37	M	2587,02	45,43	34,59	12,73
	DE	602,34	3,58	3,47	2,57
Mujeres N 49	M	2419,59	44,84	33,08	11,89
	DE	615,51	3,74	2,39	1,56
	p	0,21	0,46	0,02	0,06

6.3 DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

6.3.1 A LOS 12 MESES

Tabla 16. Descripción antropométrica con 1 año de vida

1 AÑO n: 86	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PESO g	5.250	10.800	8138,31	1208,32
PESO DE	-5,37	0,38	-1,71	1,09
LONGITUD cm	50,00	78,90	70,47	3,99
LONGITUD DE	-9,30	1,07	-1,71	1,49
PC cm	36,00	50,00	45,16	1,94
PC DE	-7,55	2,97	-0,85	1,66
IMC	12,57	20,41	16,24	1,55
IMC DE	-7,10	2,68	-0,98	1,24

Al año de vida (media 13 meses $\pm 2,23$ DE), la media de peso en nuestra cohorte es de 8.115 g (± 1.281 DE), la media de longitud 70,47 cm ($\pm 3,98$ DE) y para el PC 45,16 cm ($\pm 1,9$ DE), descrito en la tabla 16.

Tabla 17. Descripción antropométrica según género con 1 año de vida

Género		Peso g	Longitud cm	PC cm	IMC
Hombres	M	8466,62	71,44	45,49	16,43
	DE	1499,28	5,01	2,12	1,64
Mujeres	M	7849,59	69,74	44,90	16,09
	DE	1027,34	2,83	1,76	1,48
	P	0,02	0,04	0,16	0,32

En la población de referencia²¹⁷ nacidos a término la media de peso para las mujeres es 9,73 g ($\pm 1,08$ DE) y 10,37 g ($\pm 1,12$ DE) para los hombres. Comparando con los datos de la Tabla 17, se observa que las mujeres de nuestra cohorte presentan una diferencia de peso inferior de 1.880 g y los hombres de 1.534 g respecto a la población de referencia. Para la longitud la diferencia en hombres (75,88 cm) y mujeres (74,27 cm) es 4,5 cm inferior en nuestra muestra.

6.3.2 A LOS 2 AÑOS

Tabla 18. Descripción antropométrica con 2 años de vida

2 AÑOS n: 86	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PESO g	7.400	14.700	10701,86	1459,57
PESO DE	-3,78	1,27	-1,37	1,03
TALLA cm	70,90	91,00	83,19	4,16
TALLA DE	-5,16	3,13	-1,34	1,41
PC cm	43,20	54,00	47,70	1,69
PC DE	-4,20	3,85	-0,64	1,50
IMC	11,28	23,87	15,43	1,64
IMC DE	-3,02	5,34	-0,80	1,20

A los dos años de vida (media 24 meses $\pm 2,03$ DE), la media de peso en nuestra cohorte es de 10.700 g (± 1.460 DE), la media de talla 83,19 cm ($\pm 4,16$ DE) y para el PC 47,7 cm ($\pm 1,69$ DE), el IMC es de 15,4 ($\pm 1,64$) descrito en la tabla 18.

Tabla 19. Descripción antropométrica según género con 2 años de vida

Género		Peso g	Longitud cm	PC cm	IMC
Hombres N 37	M	11098,38	84,25	48,08	15,63
	DS	1498,22	5,08	1,69	1,83
Mujeres N 49	M	10402,45	82,38	47,42	15,28
	DS	1369,78	3,12	1,66	1,49
p		0,02	0,03	0,07	0,34

En la población de referencia²¹⁷ nacidos a término la media de peso para las mujeres es 12,49 g ($\pm 1,4$ DE) y 12,89 g ($\pm 1,42$ DE) para los hombres. Comparando con los datos de la Tabla 19, se observa que las mujeres de nuestra cohorte presentan una diferencia de peso inferior de 2.088 g y los hombres de 1.792g respecto a la población de referencia. Para la longitud la diferencia con los patrones de referencia en hombres (88,21cm) es inferior 4 cm y en las mujeres (86,63 cm) es 4,4 cm inferior en nuestra muestra.

6.3.3 A LOS 3 AÑOS

Tabla 20. Descripción antropométrica con 3 años de vida

3 AÑOS n: 86	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PESO kg	9,600	18,230	13,149	1,87
PESO DE	-8,78	2,21	-1,01	1,36
TALLA cm	82,60	101,50	92,03	4,12
TALLA DE	-3,98	2,29	-1,18	1,20
PC cm	18,00	55,20	48,25	3,72
PC DE	-3,50	3,81	-0,86	1,31
IMC	12,21	19,66	15,46	1,50
IMC DE	-2,80	2,92	-0,39	1,11

A los tres años de vida (media 36 meses $\pm 0,97$ DE), la media de peso en nuestra cohorte es de 13,149 kg ($\pm 1,87$ DE), la media de talla 92 cm ($\pm 4,12$ DE) y para el PC 48,25 cm ($\pm 3,72$ DE), el IMC es de 15,4 ($\pm 1,5$) descrito en la tabla 20.

Tabla 21. Descripción antropométrica según género con 3 años de vida

Género		Peso kg	Talla cm	PC cm	IMC
Hombres N 37	M	13,326	92,74	48,19	15,43
	DS	1,71	4,35	5,35	1,18
Mujeres N 49	M	13,015	91,49	48,29	15,48
	DS	1,99	3,90	1,75	1,72
	p	0,44	0,16	0,90	0,87

En la población de referencia²¹⁷ nacidos a término la media de peso para las mujeres es 14,5 kg ($\pm 1,69$ DE) y 15,37 kg (± 2 DE) para los hombres. Comparando con los datos de la Tabla 21, se observa que las mujeres de nuestra cohorte presentan una diferencia de peso inferior de 1,5 kg y los hombres de 2 kg respecto a la población de referencia. Para la longitud la diferencia con los patrones de referencia en hombres (97,16 cm) es inferior 4,4 cm y en las mujeres (95,58 cm) es 4 cm inferior en nuestra muestra.

6.3.4 A LOS 4 AÑOS

Tabla 22. Descripción antropométrica con 4 años de vida

4 AÑOS n: 86	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PESO kg	11,000	23,500	15,396	2,13
PESO DE	-2,41	2,92	-0,60	0,91
TALLA cm	90,00	109,00	99,53	3,96
TALLA DE	-3,38	1,25	-0,93	0,96
PC cm	46,00	55,50	49,50	1,56
PC DE	-3,36	3,60	-0,71	1,29
IMC	12,19	22,81	15,49	1,57
IMC DE	-2,10	4,38	-0,17	0,95

A los cuatro años de vida (media 48 meses $\pm 0,79$ DE), la media de peso en nuestra cohorte es de 15,396 kg ($\pm 2,13$ DE), la media de talla 99,53 cm ($\pm 3,96$ DE) y para el PC 49,50 cm ($\pm 1,56$ DE), el IMC es de 15,4 ($\pm 1,5$) descrito en la tabla 22.

Tabla 23. Descripción antropométrica según género con 4 años de vida

Género		Peso kg	Talla cm	PC cm	IMC
Hombres N 37	M	15,444	100,04	49,75	15,40
	DS	1,77	4,51	1,55	1,18
Mujeres N 49	M	15,359	99,14	49,31	15,56
	DS	2,38	3,50	1,56	1,83
p		0,855	0,304	0,204	0,632

En la población de referencia²¹⁷ nacidos a término la media de peso para las mujeres es 16,65 kg ($\pm 2,34$ DE) y 17,34 kg ($\pm 2,57$ DE) para los hombres. Comparando con los datos de la Tabla 23, se observa que las mujeres de nuestra cohorte presentan una diferencia de peso inferior de 1,3 kg y los hombres de 1,9 kg respecto a la población de referencia. Para la longitud la diferencia con los patrones de referencia en hombres (103,86 cm) es inferior 3,8 cm y en las mujeres (103,07 cm) es 3,9 cm inferior en nuestra muestra.

6.3.5 A LOS 5 AÑOS

Tabla 24. Descripción antropométrica con 5 años de vida

5 AÑOS n: 86	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PESO kg	12,800	30,600	17,776	2,748
PESO DE	-1,99	3,90	-0,47	0,88
TALLA cm	95,40	114,90	107,33	4,31
TALLA DE	-3,33	1,04	-0,62	0,94
PC cm	46,50	58,00	50,46	1,73
PC DE	-3,08	3,66	-0,34	1,25
IMC	12,09	24,88	15,37	1,81
IMC DE	-1,68	5,20	-0,20	0,98

A los cinco años de vida (media 61 meses $\pm 1,55$ DE), la media de peso en nuestra cohorte es de 17,776 kg ($\pm 2,74$ DE), la media de talla 107,33 cm ($\pm 4,31$ DE) y para el PC 50,46 cm ($\pm 1,73$ DE), el IMC es de 15,37 ($\pm 1,5$) descrito en la tabla 24. El IMC se mantiene igual durante los 5 años.

Tabla 25. Descripción antropométrica según género con 5 años de vida

Género		Peso kg	Longitud cm	PC cm	IMC
Hombres N 37	M	17,862	107,73	50,50	15,35
	DS	2,27	5,23	1,51	1,37
Mujeres N 49	M	17,711	107,03	50,43	15,40
	DS	3,07	3,48	1,89	2,10
P		0,80	0,45	0,85	0,90

En la población de referencia²¹⁷ nacidos a término la media de peso para las mujeres es 19,08 kg ($\pm 2,95$ DE) y 19,38 kg ($\pm 3,30$ DE) para los hombres. Comparando con los datos de la Tabla 25, se observa que las mujeres de nuestra cohorte presentan una diferencia de peso inferior de 1,3 kg y los hombres de 1,5 kg respecto a la población de referencia. Para la longitud la diferencia con los patrones de referencia en hombres (110,24 cm) es inferior 2,5 cm y en las mujeres (109,94 cm) es 2,6 cm inferior en nuestra muestra

6.4 VARIABLES

6.4.1 Antecedentes maternos

- Procedencia materna

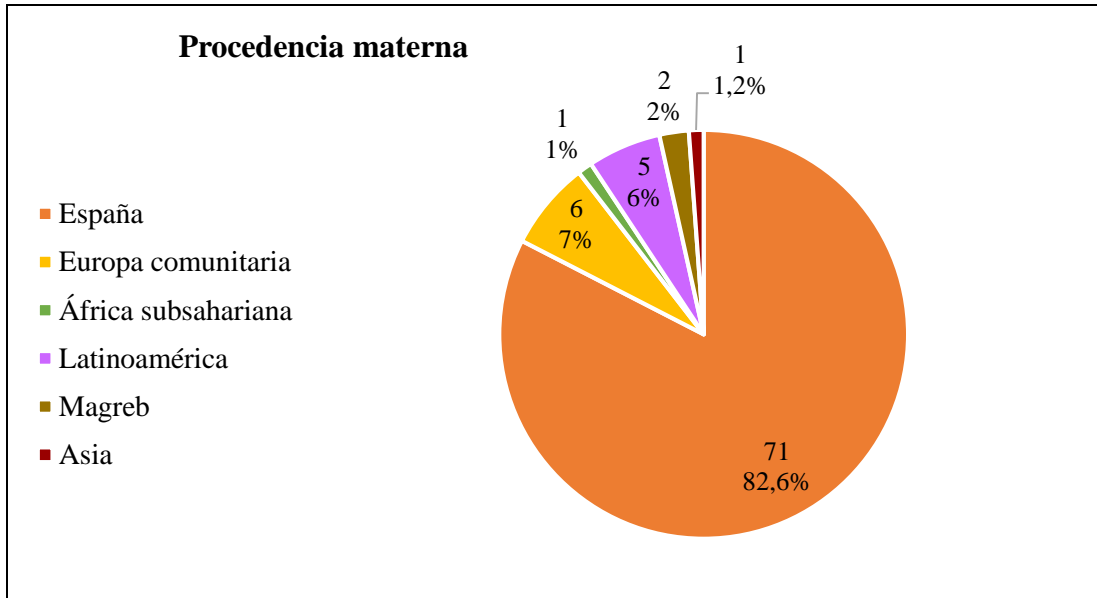


Figura 20: Origen materno

La mayoría de las madres de prematuros extremos son de origen español, le siguen las madres de otros países europeos y latinoamericanas.

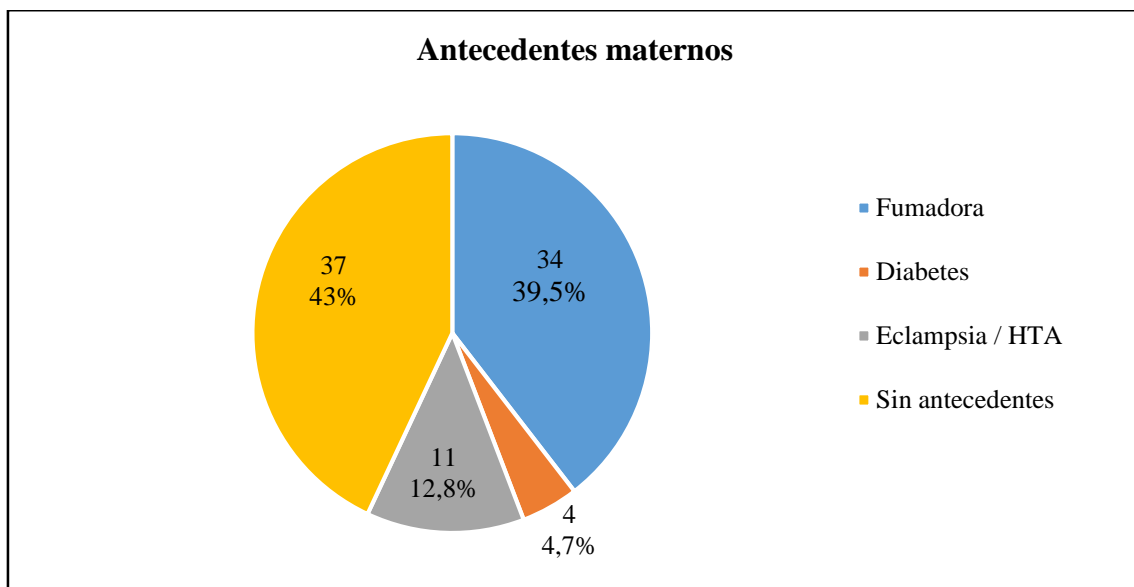


Figura 21: Porcentaje de patología materna y consumo de tabaco

El 43% no presentaban antecedentes de riesgo, un alto porcentaje eran fumadoras (39,5%) y un 12,8% presentaban hipertensión durante la gestación ambos factores relacionados en la literatura con la prematuridad y el bajo peso en recién nacidos²⁶⁶⁻²⁶⁸.

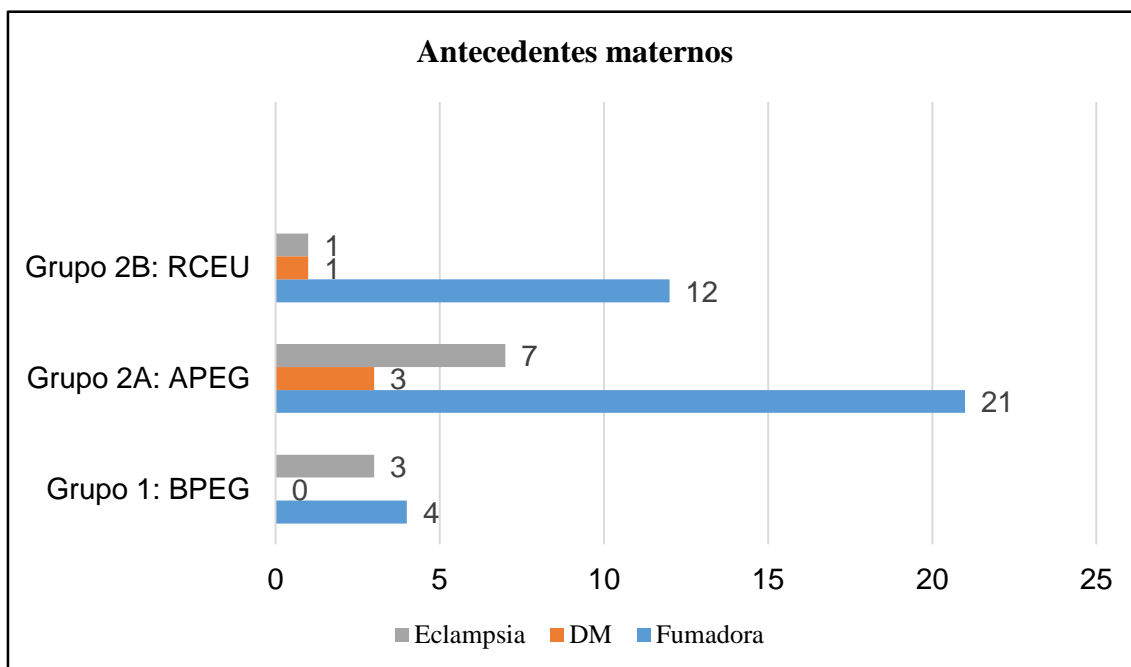


Figura 22: Antecedentes maternos según los diferentes grupos de estudio

- Hipertensión arterial y tabaco
- *HTA /Eclampsia*

El análisis gráfico de la asociación entre 2 variables categóricas, como son “BPEG, RCEU y APEG” condicionada a madre hipertensa o no, se representa con frecuencias relativas condicionadas, pues así se elimina el efecto del posible distinto tamaño de los subgrupos. El diagrama de rectángulos partidos obtenido a partir de las frecuencias relativas condicionadas se ha utilizado para evaluar esa asociación.

De las 11 madres que presentaron eclampsia/HTA durante el embarazo 3 tuvieron prematuros con BPEG el resto fueron APEG. No se encuentra significación estadística entre HTA materna y BPEG ($p= 0,14$) en nuestro estudio.

El Riesgo Relativo obtenido es de 3, es decir, es 3 veces más probable encontrar un BPEG al nacer en los hijos de madres con Eclampsia durante la gestación, que en los hijos de madres sin esta patología.

Razón de ventaja para BPEG es de 3, es decir en los hijos de madres con eclampsia la probabilidad de encontrar BPEG al nacer es 3 veces mayor que la de encontrar APEG.

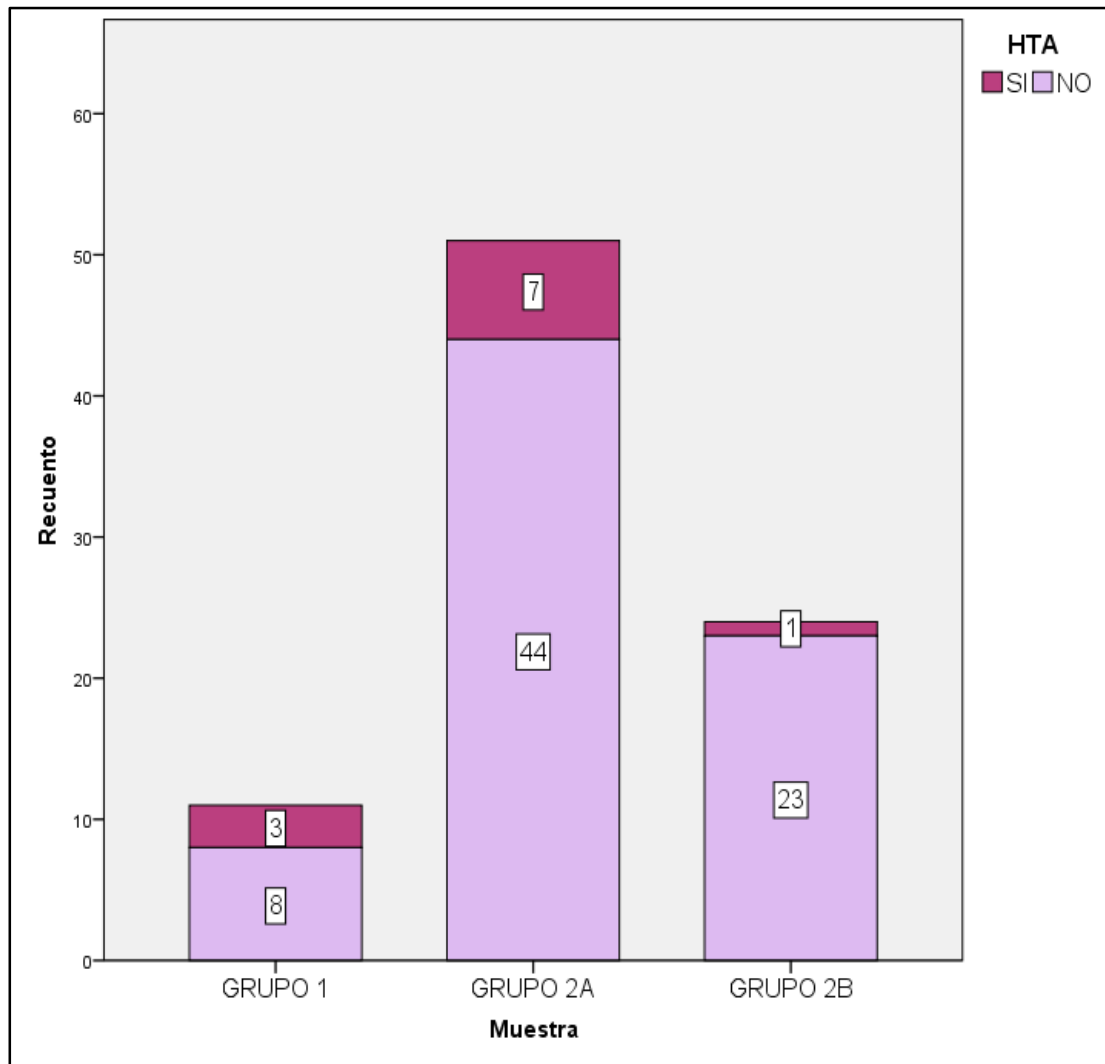


Figura 23: Diagrama de rectángulos partidos con frecuencias relativas (%) condicionada.

APEG, BPEG, RCEU condicionada a HTA

- *Tabaco*

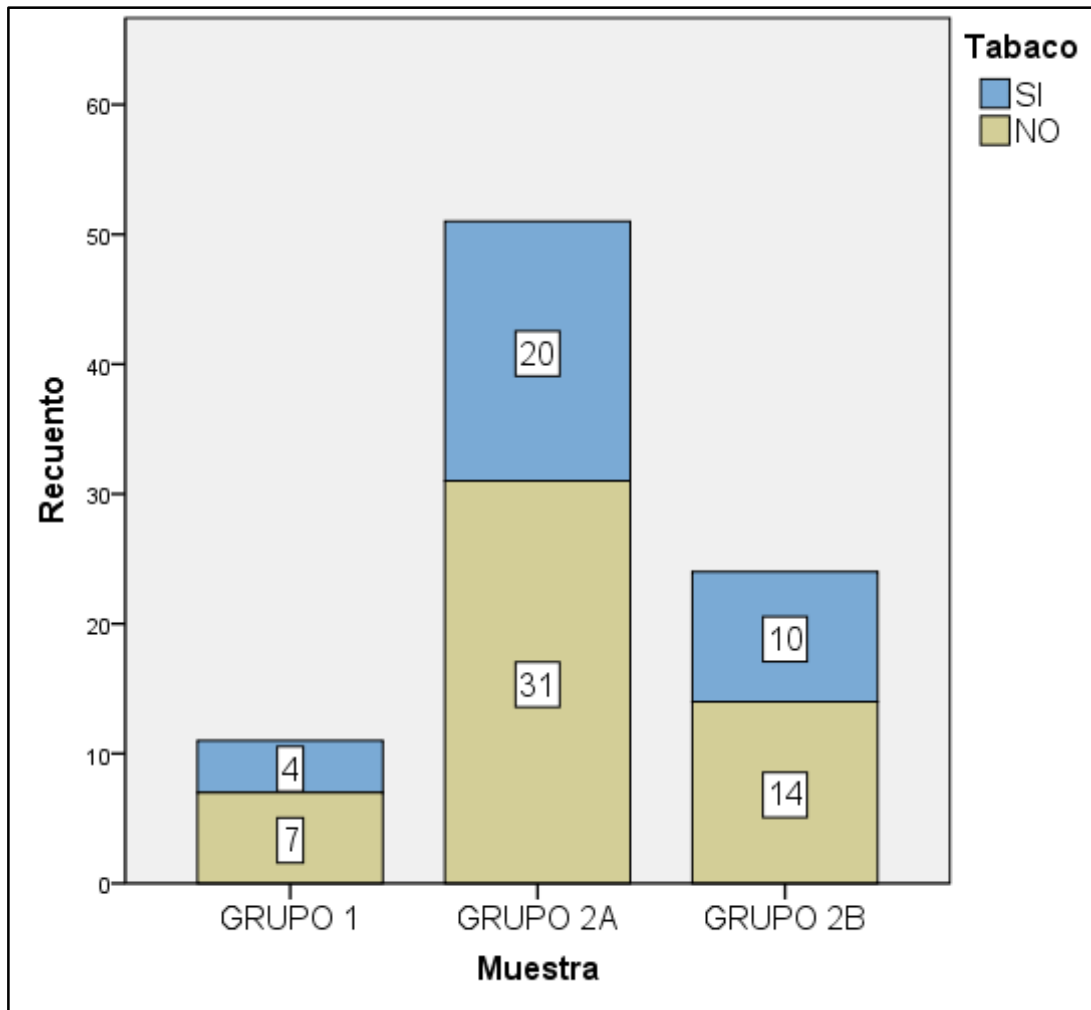


Figura 24: Diagrama de rectángulos partidos con frecuencias relativas (%) condicionada. APEG, BPEG, RCEU condicionada a madre fumadora

De las 34 madres fumadoras 4 tuvieron hijos de BPEG, el resto de madres fumadoras (n: 30) tuvieron hijos con APEG. No se objetiva significación estadística ($p= 0,54$) entre fumar y tener un hijo prematuro con BPEG.

Hay que recordar que toda la muestra son niños pretérminos de menos o igual a 32 semanas y casi un 40% de las madres son fumadoras, no podemos verificar en este estudio si hay relación entre el tabaco y la prematuridad pero si vemos que hay un alto porcentaje de madres fumadoras.

6.4.2 Antecedentes perinatales

▪ Embarazo múltiple

En la muestra hay 5 (17,4%) partos de trillizos, 13 (29.1%) partos gemelares (uno de los gemelos fue éxitus), en total hay 40 prematuros nacidos de embarazo múltiple. Gestaciones con feto único fueron 46 un 53.5% del total de la muestra. Es decir, la mitad de la cohorte son recién nacidos que provienen de una gestación múltiple.

Todos los trillizos (n: 15) son del grupo 2A (APEG) y sólo 5 de ellos presentaron RCEU. De los prematuros gemelos 5 fueron BPEG, 14 nacieron con peso adecuado y 6 hicieron RCEU.

▪ RCIU por ecografía

Ecografías de control prenatal sin RCIU en 62 de los casos. Mostraban RCIU por ecografía el 27,9% (24) de la muestra.

De los 24 prematuros con RCIU hay 10 (41,6%) que nacieron con BPEG y 14 (58,3%) nacieron con APEG.

Dentro del grupo 2A con RCIU fueron 4 los que presentaron RCEU.

Existen diferencias significativas ($p=0,00$) entre el RCIU y el bajo peso al nacer, en esta muestra de los 11 niños con BPEG hay 10 que tenían ecografía patológica con RCIU.

Aunque el perfeccionamiento de las técnicas ultrasonográficas durante los últimos 25 años ha permitido elaborar mediciones seriadas longitudinales del peso fetal estimado (PFE), algunos estudios han encontrado en el prematuro un peso que difiere al predicho por dichas estimaciones^{269,270}.

El Riesgo Relativo es de 43, es 43 veces más probable encontrar un BPEG al nacer en los diagnosticados prenatalmente de RCIU por ecografía que en los no diagnosticados.

Razón de ventaja para BPEG es de 43, es decir en los RCIU la probabilidad de encontrar BPEG al nacer es 43 veces mayor que la de encontrar APEG.

- **Corticoide prenatal**

Tabla 26. Administración de corticoide prenatal

Corticoides	Frecuencia n (%)	BPEG n	APEG n	RCEU n
No	9 (10,5)	0	7	2
1 dosis	6 (7,0)	0	1	5
2 dosis	71 (82,6)	11	43	17

Prenatalmente no recibieron tratamiento con corticoides 9 de los prematuros, la mayoría un 82%, fueron bien madurados para prevenir la EMH con dos dosis de corticoides (Tabla 26). A pesar de estar correctamente tratados el porcentaje de EMH en la muestra es elevado (Tabla 31).

6.4.3 Variables clínicas durante la infancia

- **Enfermedades de repetición**

Tabla 27. Frecuencia y porcentaje en la cohorte de enfermedades de repetición

Enfermedad de repetición n: 86	Frecuencia n	Porcentaje %
Ninguna	47	54,7
OMA	10	11,6
Bronquitis	24	27,9
Faringitis	1	1,2

Como enfermedades de repetición se han recogido las faringitis, bronquitis y OMA.

No han presentado enfermedad de repetición 47 (54,6%) de los prematuros, frente a 39 (45,3%) que si lo hicieron (Tabla 27).

Dentro grupo1 (BPEG) hay 5 (45%) niños que han presentado alguna enfermedad de repetición durante sus 5 años de vida. Dentro del grupo 2A (APEG) fueron 22 (43%) los que presentaron alguna de las enfermedades de repetición y dentro del grupo 2B (RCEU) fueron 12 (50%).

Al comparar el riesgo de padecer enfermedades repetición entre los diferentes grupos no hay significación estadística ($p= 0,856$).

- **Patología crónica**

Como enfermedades crónicas se han recogido asma, epilepsia y alteraciones hormonales (excepto el déficit de GH que hubo un prematuro y fue excluido de la muestra por recibir tratamiento con GH).

En total hay 10 niños (11.6%) que tienen algún tipo de patología crónica.

En el grupo 1 no hay niños que presenten patología crónica, es decir no hay ninguno que sea bajo peso para la edad gestacional y tenga patología crónica.

En el grupo 2A hay 7 niños con algún tipo de patología crónica y en el grupo 2B son 3.

Ninguno que presenta patología crónica tiene -2 DE en el PC a los 5 años.

Al comparar el presentar patología crónica entre los diferentes grupos no se encuentra relación estadísticamente significativa ($p= 0,44$).

6.4.4 Variables clínicas durante la hospitalización

Se describen las características de la muestra presentadas durante su estancia hospitalaria.

- **Ventilación mecánica y oxigenoterapia**

Tabla 28. Ventilación mecánica y oxigenoterapia

	Ventilación mecánica		Oxigenoterapia	
	si	no	si	no
BPEG n	6	5	9	2
APEG n	25	26	36	15
RCEU n	14	10	17	7
APEG vs BPEG p	0,740		0,449	
APEG vs RCEU p	0,451		0,983	
BPEG vs RCEU p	0,833		0,490	

No hay diferencias significativas en el uso de ventilación mecánica y oxigenoterapia entre los tres grupos (Tabla 28).

- **Tipo de lactancia**

Tabla 29. Tipo de lactancia

Tipo de leche	Frecuencia n	Porcentaje %
LM	34	39,5
LA	29	33,7
Mixta	23	26,7

Nota: LM: Lactancia materna/ LA: Lactancia Artificial/ Mixta: LM+LA

Un 40% de los prematuros tomaron LM exclusiva (Tabla 29).

Tabla 30. Descriptivo del consumo de lactancia materna según los grupos

	Lactancia materna	
	SI	NO
BPEG n	7	4
APEG n	37	14
RCEU n	16	8
APEG vs BPEG p	0,555	
APEG vs RCEU p	0,602	
BPEG vs RCEU p	0,861	

No existen diferencias significativas entre el tipo de leche administrada durante la lactancia y el presentar BPEG, APEG o RCEU (Tabla 30).

- **Complicaciones perinatales**

Tabla 31. Frecuencia y porcentaje de complicaciones perinatales

Complicaciones perinatales	Frecuencia n	Porcentaje %
Ninguna	20	23,3
EMH	44	51,16
DBP	12	13,9
PDA	32	37,2
ECN	5	5,8
Sepsis	37	43
Hemorragia cerebral	2	2,3

Nota: EMH: Enfermedad Membrana Hialina/ DBP: Displasia Broncopulmonar/ PDA: Persistencia Ductus Arterioso/ ECN: Enterocolitis Necrotizante

Sólo un 23% de la muestra no presenta complicaciones perinatales, el 66 (76,7%) en algún momento de su ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales y durante su desarrollo extrauterino presentan algún tipo de complicación perinatal, la más frecuente la EMH con algo más de la mitad de los prematuros que precisan tratamiento con surfactante (Tabla 31).

Le sigue la sepsis con un 43% de los niños presentan alguna infección durante su hospitalización la mayoría causante por el uso de vías durante periodos prolongados de tiempo. LA PDA es otra de las complicaciones frecuentes en un 37,2% de la muestra.

- **Hospitalización**

Los prematuros dada su elevada morbimortalidad precisan de estancias prolongadas en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, los pacientes que más tiempo permanecen ingresados son los que presentan un bajo peso para la edad gestacional con una media de estancia hospitalaria de 118 días y un máximo de 226 días. El grupo de prematuros con menos días de ingreso son los que presentan un APEG con una media de 57 días y un máximo de 137 (Tabla 32).

Encontramos diferencias significativas en los días de hospitalización entre el grupo BPEG vs APEG ($p= 0,00$) y APEG vs RCEU ($p= 0,00$), pero no hay diferencias significativas entre BPEG vs RCEU ($p: 0,081$).

Tabla 32. Días de hospitalización en UCIN

Días de hospitalización				
Muestra	Media Días	Desv. Típ	Mínimo Días	Máximo Días
BPEG	118,09	52,37	62	226
APEG	57,55	25,09	20	137
RCEU	87,13	44,83	23	184
Total	73,55	41,22	20	226

6.4.5 Variables relacionadas con el catch up a los 5 años

A los 5 años de edad encontramos que del total de la muestra estudiada hay 6 niños que no han presentado un crecimiento recuperador, a los 5 años tienen una talla inferior a -2 DE respecto a la población de referencia.

De los 6 niños hay 2 del grupo 1, 2 del grupo 2A y 2 del grupo 2B.

Los niños no recuperadores del crecimiento, al nacer tenían una EG media de 26+4 semanas ($\pm 1,90$ DE) y su media de longitud al nacer era de 34,5 cm ($\pm 3,79$ DE) y la media del peso al nacimiento fue 805 g ($\pm 343,78$ DE).

A los 5 años se observan diferencias significativas para la edad gestacional al nacer, entre los que no han hecho catch up a los 5 años y los que sí presentan crecimiento recuperador. Tienen una edad gestacional inferior los que no hicieron el catch up que los que sí lo hicieron ($p= 0,01$).

Encontramos diferencias significativas ($p= 0,036$) respecto al peso al nacimiento entre los que no han presentado catch up a los 5 años con los que sí lo hicieron. Los que pesan menos al nacer tienen mayor riesgo de no presentar un crecimiento recuperador antes de los 5 años de vida.

Respecto a la longitud al nacer no hay diferencias significativas ($p= 0,133$) entre los que presentaron crecimiento recuperador y los que no lo hicieron.

De los 6 que no han presentado crecimiento recuperador a los 5 años, hay 5 que recibieron corticoides prenatales. No existen diferencias significativas ($p: 0,324$) seguramente porque la mayoría ($n: 77$) habían recibido corticoterapia prenatalmente.

Hay 2 sin crecimiento recuperador que prenatalmente habían sido diagnosticados de RCIU por ecografía. No se encuentra significación estadística entre RCIU y no presentar crecimiento recuperador a los 5 años ($p= 0,539$).

A los 5 años de los 6 pacientes con -2 DE de talla, hay 3 que estuvieron con lactancia materna y la otra mitad lactancia artificial.

Todos ($n: 6$) los que no han presentado un crecimiento recuperador a los 5 años, precisaron oxigenoterapia, pero al compararlos con los que sí hicieron su catch up no se encuentran diferencias significativas ($p= 0,13$).

Todos los que no han presentado su recuperación de talla a los 5 años, llevaron ventilación mecánica en su hospitalización al nacer. Al comparar con los que realizaron un correcto catch up y llevaron ventilación mecánica existen diferencias significativas ($p= 0,01$).

Las madres de los 6 niños son españolas y sólo uno es gemelar y BPEG, el resto fueron fetos únicos con APEG al nacer.

De los 6 solo 1 fue un gemelo y BPEG, el resto fetos únicos con APEG al nacer. Recibieron corticoides prenatales 5 de ellos.

Todos los no recuperadores de talla habían sufrido algún tipo de complicación perinatal, todos fueron diagnosticados de EMH, 2 de ellos además se diagnosticaron de sepsis, 3 de PDA, y 1 de DBP.

El único que presentó DBP y que también se diagnosticó de sepsis, EMH y PDA, pertenece al grupo 1 con BPEG y a los 5 años no ha presentado su crecimiento recuperador. No se encuentra relación significativa entre presentar complicaciones perinatales y no presentar recuperación de talla a los 5 años ($p: 0,091$).

En 3 pacientes (1 APEG, 1 RCEU, 1 BPEG) sus madres eran fumadoras y (1 APEG) tiene antecedentes de HTA, el resto no tenían antecedentes patológicos maternos de interés.

6.5 ESTUDIO DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DEL CRECIMIENTO

6.5.1 AL NACER

Tabla 33. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos al nacer

NACER	n=86 (M±DE)	APEG n= 51 (M±DE)	BPEG n=11 (M±DE)	RCEU n=24 (M±DE)	APEG vs BPEG p	APEG vs RCEU p	BPEG vs RCEU p
EG (sem)	28,559 (2,24)	28,73(2,10)	28,68 (1,9)	28,14 (2,67)	0,94	0,30	0,54
Peso (g)	1050,35 (298,50)	1145,19 (249,94)	641,82(150,72)	1036,04 (289,18)	0,00	0,09	0,00
Peso DE	-0,33 (1,32)	0,11 (1,01)	-2,66 (0,69)	-0,18 (0,97)	0,00	0,24	0,00
Longitud (cm)	36,64 (3,60)	37,65 (3,11)	32,45 (2,41)	36,42 (3,71)	0,00	0,13	0,00
Longitud DE	-0,39 (1,79)	0,14 (1,44)	-3,29 (1,459)	-0,22 (1,34)	0,00	0,31	0,00
PC (cm)	26,03 (2,94)	26,80 (2,81)	23,45 (2,04)	25,55 (2,88)	0,00	0,07	0,03
PC DE	-0,43 (2,11)	0,27 (1,91)	-2,94 (6,17)	-0,74 (1,81)	0,00	0,03	0,00
IMC(kg/m ²)	7,83 (1,81)	8,22 (2,04)	1,50 (0,82)	7,74 (1,06)	0,00	0,28	0,00

La p (Tabla 33) mostrada refleja la comparación de los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar un sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante el test de Scheffe), se mantienen las diferencias estadísticamente significativas entre los prematuros con APEG y RCEU con los BPEG al nacer.

Al nacimiento se detectan diferencias en cuanto a las desviaciones de las medidas antropométricas de los grupos APEG vs BPEG y BPEG vs RCEU. No se encuentra significación estadística para las medias de PC entre BPEG y RCEU.

Ya por definición los RCEU es un grupo que al nacimiento tienen un peso adecuado por lo que no se observan diferencias, tampoco para longitud, PC ni IMC comparado con APEG.

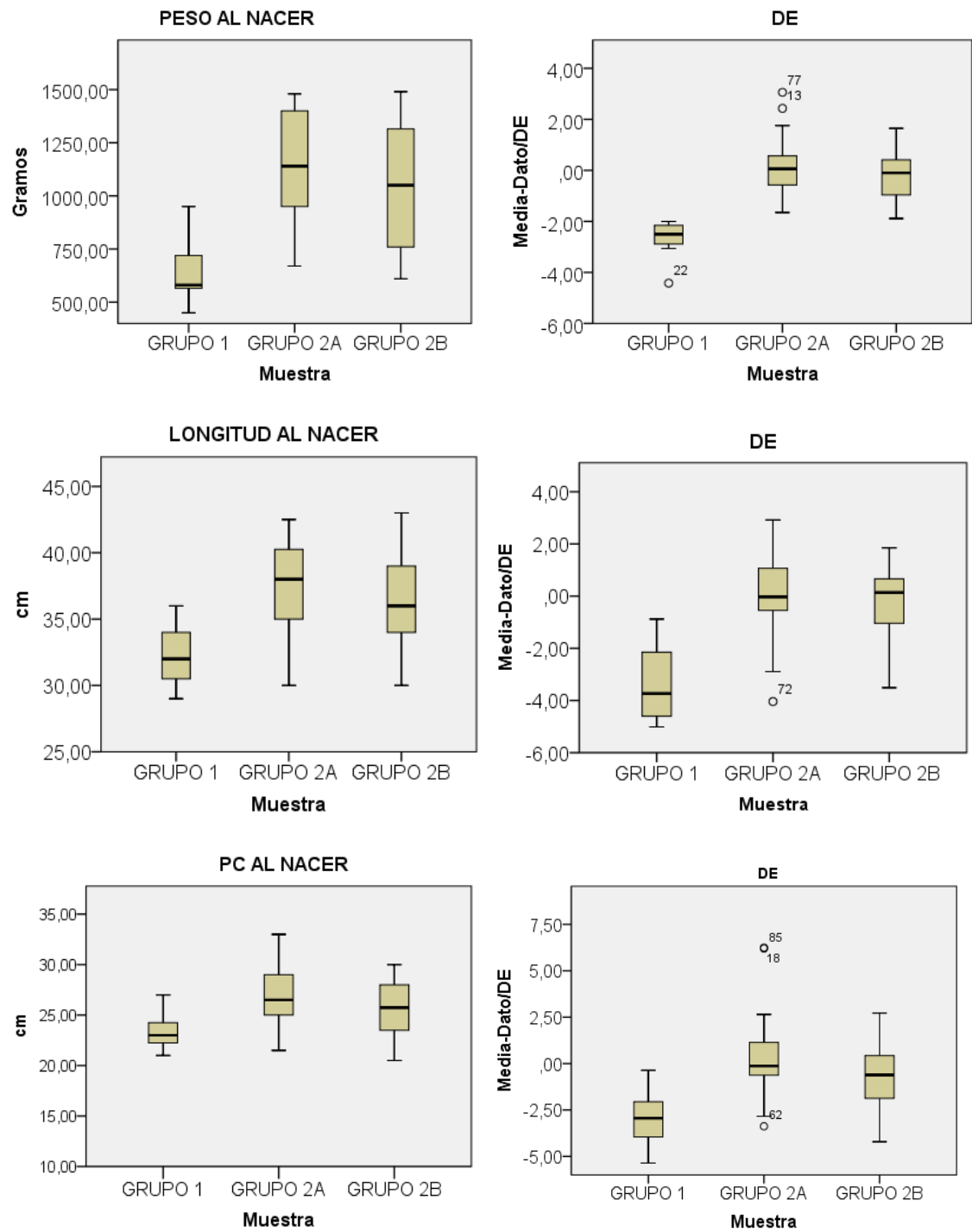


Figura 25: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU al nacer

6.5.2 AL ALTA

Tabla 34. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos al alta hospitalaria

ALTA	n=86 (M±DE)	APEG n= 51 (M±DE)	BPEG n=11 (M±DE)	RCEU n=24 (M±DE)	APEG vs BPEG p	APEG vs RCEU p	BPEG vs RCEU p
EG (sem)	39,15 (4,58)	36,93 (1,97)	45,32 (6,80)	41,03 (4,03)	0,00	0,00	0,02
Días de ingreso	73,55 (41,22)	57,55 (25,09)	118,09 (52,37)	87,13 (44,83)	0,00	0,00	0,08
Peso (g)	2493,95 (629,53)	2419,01 (448,18)	2644,54 (947,96)	2584,17 (778,11)	0,23	0,24	0,84
Peso DE	-1,81 (1,13)	-1,18 (0,78)	-3,58 (0,87)	-2,74 (0,52)	0,00	0,00	0,00
Longitud (cm)	45,10(3,67)	44,76 (2,82)	45,23 (5,77)	45,77 (4,15)	0,68	0,21	0,75
Longitud DE	-2,24(1,75)	-1,24 (1,11)	-4,69 (1,36)	-3,25 (1,28)	0,00	0,00	0,00
PC (cm)	33,73 (2,99)	33,36 (2,86)	35,68 (3,82)	33,63 (2,59)	0,02	0,70	0,07
PC DE	-1,39(2,28)	-0,63 (1,87)	-2,78 (2,63)	-2,38 (2,31)	0,00	0,00	0,65
IMC(kg/m ²)	12,25 (2,09)	12,07 (1,78)	13,30 (2,70)	12,16 (2,34)	0,06	0,85	0,21
IMC DE	-1,51 (1,63)	-1,32 (1,41)	-2,18 (0,97)	-1,61 (2,17)	0,06	0,49	0,41

Tal como indica la Tabla 32 al alta, la estancia media de ingreso de los niños con BPEG es más elevada (118 días) que los RCEU (87 días) siendo dados de alta con una edad corregida de 45 semanas y 41 respectivamente.

En las tres poblaciones comparando con los datos relativos al nacimiento, las desviaciones estándar de peso y de longitud al alta son menores y estadísticamente diferentes entre cada población, siendo los más pequeños los BPEG. Esta población experimenta un crecimiento de PC en contraposición al descenso de desviaciones

respecto al resto de parámetros (Figura 37). No existe diferencia entre BPEG y RCEU respecto al PC al alta (Tabla 34).

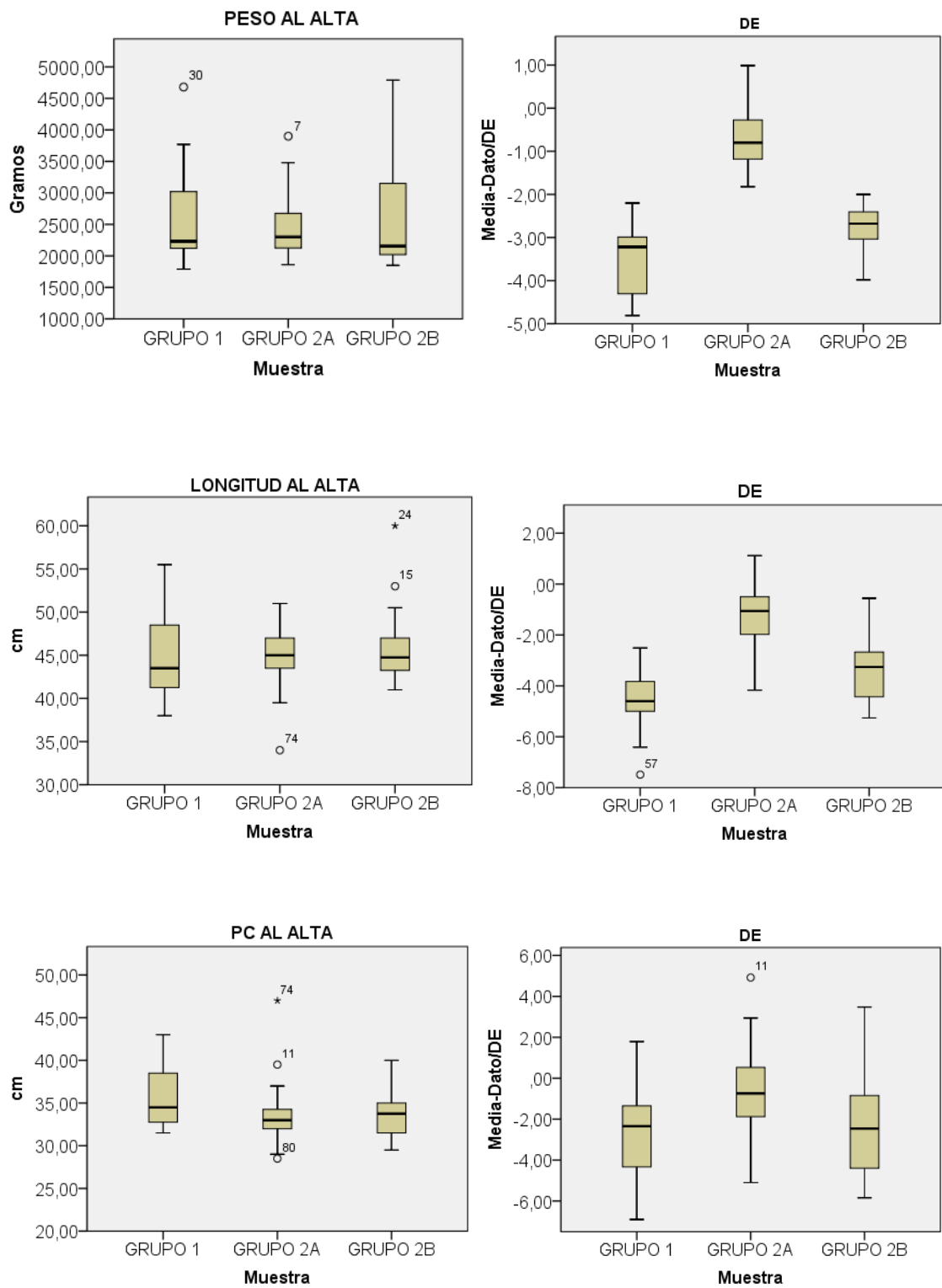


Figura 26: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU al alta

6.5.3 A LOS 12 MESES

Tabla 35. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos al año

12 MESES	n=86 (M±DE)	APEG n= 51 (M±DE)	BPEG n=11 (M±DE)	RCEU n=24 (M±DE)	APEG vs BPEG p	APEG vs RCEU p	BPEG vs RCEU p
Meses	12,97 (2,23)	12,29 (0,96)	12,45 (0,93)	14,62 (9,72)	0,61	0,09	0,46
Peso (g)	8138,06 (1208,32)	8409,41 (1324,57)	6874,55 (903,43)	8058,13 (984,65)	0,00	0,25	0,00
Peso DE	-1,71 (1,09)	-1,40 (1,07)	-2,86 (0,75)	-1,81 (0,88)	0,00	0,10	0,00
Longitud (cm)	70,47 (3,99)	71,03 (4,38)	67,44 (3,37)	70,69 (2,62)	0,01	0,72	0,00
Longitud DE	-1,71 (1,49)	-1,46 (1,62)	-2,87 (1,23)	-1,72 (1,06)	0,00	0,47	0,00
PC (cm)	45,16 (1,94)	45,69 (2,07)	43,82 (1,48)	44,65 (1,36)	0,00	0,02	0,11
PC DE	-0,85 (1,66)	-0,33 (1,72)	-2,26 (1,23)	-1,32 (1,17)	0,00	0,01	0,03
IMC(kg/m ²)	16,24 (1,55)	16,56 (1,64)	15,05 (0,87)	16,08 (1,33)	0,00	0,21	0,02
IMC DE	-0,98 (1,24)	-0,67 (1,11)	-1,74 (0,59)	-1,30 (1,51)	0,00	0,04	0,36

El seguimiento a los 12 meses muestra como en la población con RCEU más de la mitad han recuperado peso y talla no mostrando diferencias significativas con APEG (Figura 32, Figura 34, Figura 35 y Tabla 35); mientras que los BPEG se comportan igual, pero aún se mantienen por debajo de -2 DE de peso y talla, siendo significativa la comparación en desviaciones con APEG y RCEU respecto al peso, pero no para la talla (Tabla 34). El IMC sólo presenta diferencias entre APEG y BPEG.

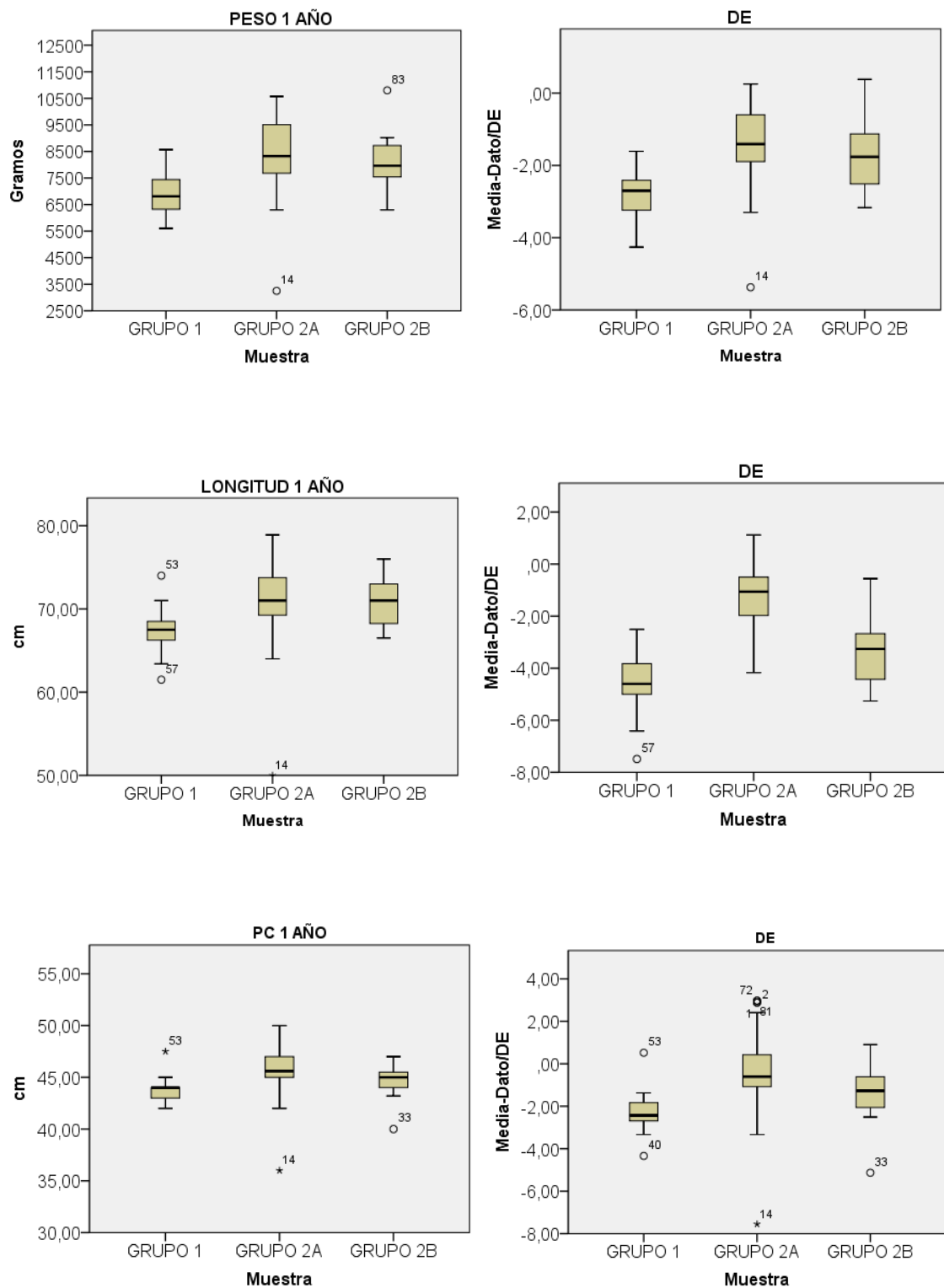


Figura 27: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU al año

6.5.4 A LOS 2 AÑOS

Tabla 36. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos a los 2 años

24 MESES	n=86 (M±DE)	APEG n= 51 (M±DE)	BPEG n=11 (M±DE)	RCEU n=24 (M±DE)	APEG vs BPEG p	APEG vs RCEU p	BPEG vs RCEU p
Meses	24,19 (2,03)	23,96 (2,43)	24,27 (0,90)	24,63 (1,31)	0,67	0,21	0,42
Peso (g)	10701,86 (1459,58)	11018,63 (1393,10)	9251,82 (897,49)	10693,33 (1440,74)	0,00	0,35	0,00
Peso DE	-1,38 (1,03)	-1,18 (0,97)	-2,40 (0,67)	-1,33 (1,06)	0,00	0,54	0,00
Talla (cm)	83,19 (4,16)	83,86 (3,72)	79,78 (3,70)	83,35 (4,64)	0,00	0,61	0,03
Talla DE	-1,35 (1,41)	-1,22 (1,23)	-2,58 (1,40)	-1,05 (1,53)	0,00	0,60	0,00
PC (cm)	47,71 (1,69)	48,26 (1,66)	46,35 (1,23)	47,17 (1,48)	0,00	0,00	0,12
PC DE	-0,64 (1,50)	-0,17 (1,44)	-1,87 (0,96)	-1,07 (1,44)	0,00	0,01	0,10
IMC(kg/m ²)	15,44 (1,65)	15,63 (1,32)	14,51 (0,68)	15,45 (2,36)	0,00	0,67	0,20
IMC DE	-0,80 (1,21)	-0,69 (0,98)	-1,51 (0,50)	-0,71 (1,71)	0,00	0,95	0,13

A los 2 años de igual forma que en el control anual, la población con RCEU se comporta igual sin diferencias respecto al grupo APEG (Tabla 36).

Los BPEG siguen recuperando peso (27%) y talla (45%) pero aún se mantienen a -2DE para esas variables (Tabla 39, Figura 33, Figura 34 y Figura 35), existiendo diferencia con APEG y no mostrando diferencias con RCEU respecto a la talla. No hay diferencias en el IMC para los tres grupos (Tabla 35).

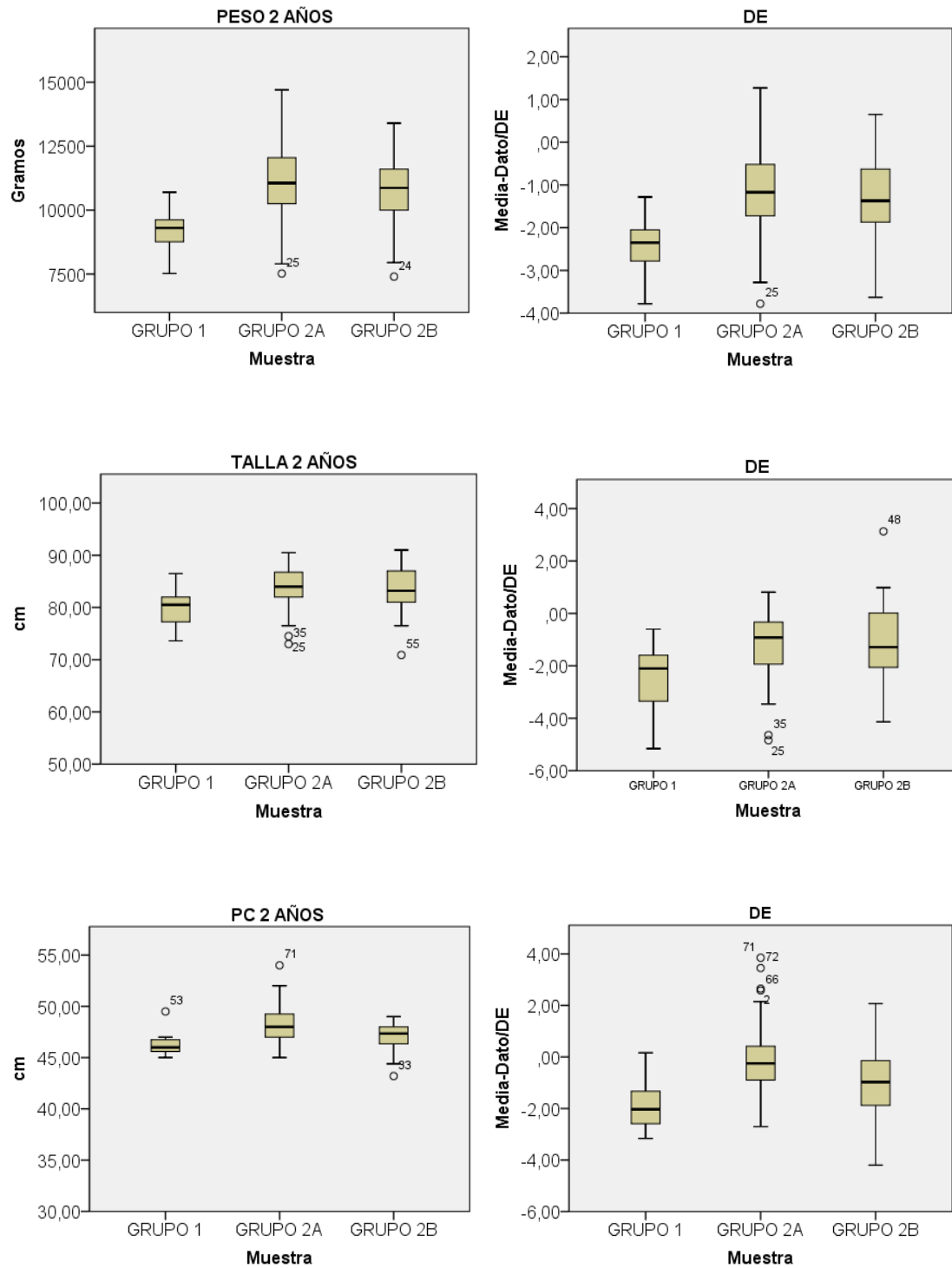


Figura 28: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU a los 2 años

6.5.5 A LOS 3 AÑOS

Tabla 37. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos a los 3 años

3 AÑOS	n=86 (M±DE)	APEG n= 51 (M±DE)	BPEG n=11 (M±DE)	RCEU n=24 (M±DE)	APEG vs BPEG p	APEG vs RCEU p	BPEG vs RCEU p
Meses	36,63 (0,97)	36,63 (0,958)	37,00 (1,18)	36,63 (0,97)	0,26	0,46	0,14
Peso (kg)	13,15 (1,87)	13,66 (1,76)	11,17 (1,30)	13,15 (1,87)	0,00	0,11	0,00
Peso DE	-1,01 (1,36)	-0,79 (1,52)	-2,01 (0,74)	-1,01 (1,36)	0,00	0,53	0,00
Talla (cm)	92,03 (4,13)	92,78 (4,01)	89,20 (3,89)	92,03 (4,13)	0,00	0,29	0,09
Talla DE	-1,17 (1,19)	-0,98 (1,054)	-1,97 (1,26)	-1,17 (1,19)	0,00	0,43	0,11
PC (cm)	48,25 (3, 73)	49,08 (1,78)	47,31 (1,39)	48,25 (3,73)	0,00	0,02	0,84
PC DE	-0,85 (1,31)	-0,41 (1,27)	-1,92 (0,95)	-0,85 (1,31)	0,00	0,00	0,12
IMC(kg/m ²)	15,47 (1,51)	15,83 (1,46)	14,01 (0,82)	15,46 (1,51)	0,00	0,19	0,00
IMC DE	-0,39 (1,11)	-0,04 (1,12)	-1,43 (0,61)	-0,39 (1,11)	0,00	0,07	0,01

A los 3 años las poblaciones APEG y RCEU se mantienen sin diferencias.

Los BPEG han recuperado peso (36%) y talla (55%) (Tabla 40) no existiendo diferencias respecto a la talla y peso con RCEU en esta edad, pero si para el peso respecto a APEG (Tabla 37, Figura 32 - Figura 35). Hay diferencias en el IMC entre APEG y BPEG, no respecto al resto de comparaciones (Tabla 37).

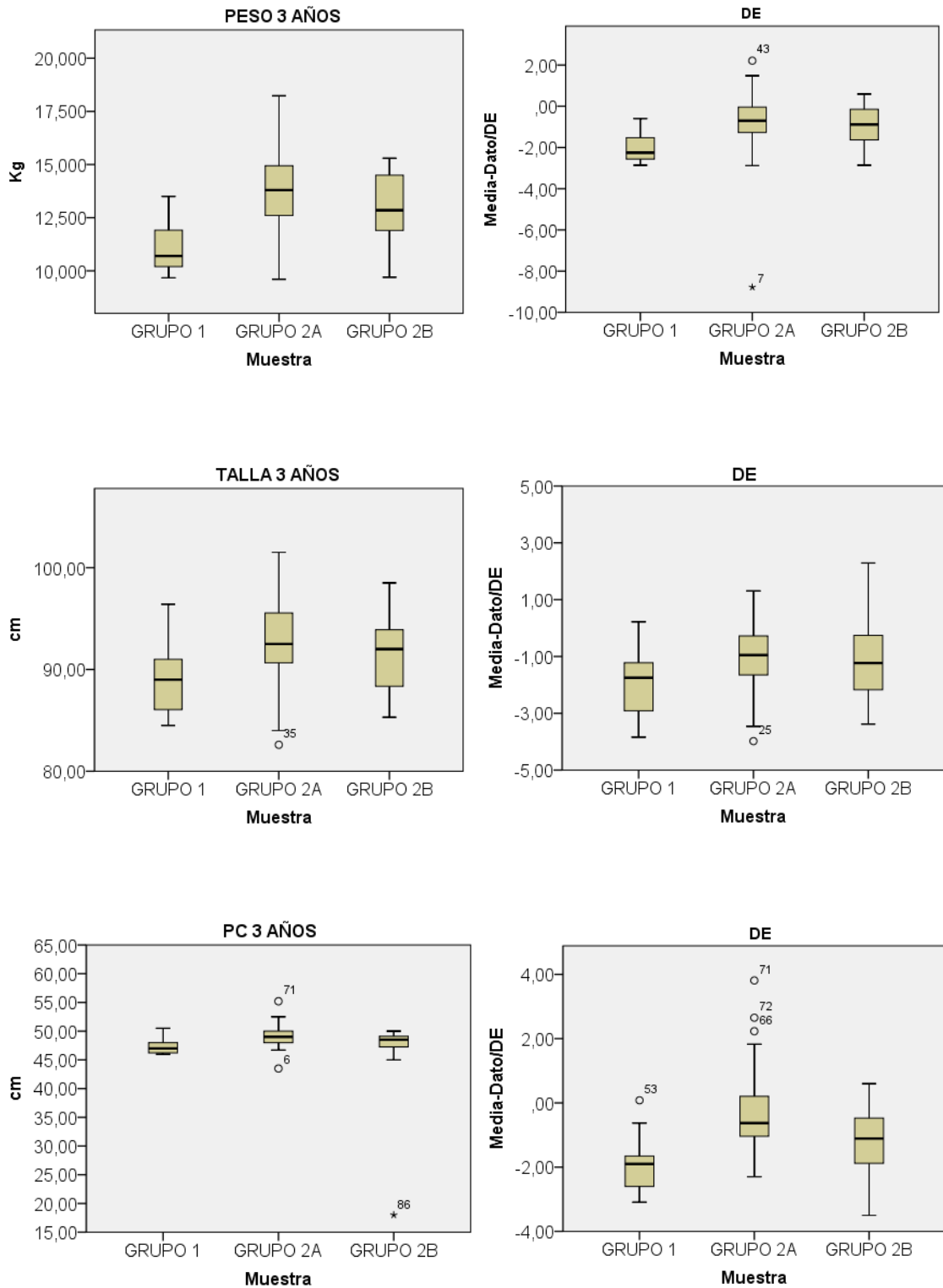


Figura 29: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU a los 3 años

6.5.6 A LOS 4 AÑOS

Tabla 38. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos a los 4 años

4 AÑOS	n=86 (M±DE)	APEG n= 51 (M±DE)	BPEG n=11 (M±DE)	RCEU n=24 (M±DE)	APEG vs BPEG p	APEG vs RCEU p	BPEG vs RCEU p
Meses	48,35 (0,79)	48,31 (0,84)	48,64 (1,12)	48,29 (0,46)	0,28	0,90	0,20
Peso (kg)	15,39 (2,13)	15,90 (2,05)	13,35 (1,65)	15,25 (1,97)	0,00	0,20	0,00
Peso DE	-0,60 (0,916)	-0,37 (0,90)	-1,45 (0,69)	-0,71 (0,80)	0,00	0,12	0,01
Talla (cm)	99,53 (3,97)	101,37 (0,61)	96,47 (4,34)	99,15 (3,64)	0,00	0,18	0,06
Talla DE	-0,93 (0,96)	-0,72 (0,90)	-1,74 (0,97)	-1,01 (0,91)	0,00	0,19	0,03
PC (cm)	49,50 (1,56)	50,06 (1,43)	48,11 (1,35)	48,96 (1,37)	0,00	0,00	0,09
PC DE	-0,72 (1,29)	-0,24 (1,18)	-1,85 (0,95)	-1,19 (1,16)	0,00	0,00	0,11
IMC(kg/m ²)	15,49 (1,57)	15,75 (1,59)	14,32 (1,27)	15,47 (1,48)	0,00	0,46	0,03
IMC DE	-0,17 (0,96)	-0,01 (0,98)	-0,86 (0,78)	-0,21 (0,87)	0,00	0,38	0,04

El seguimiento a los 4 años muestra que la población con BPEG recupera el peso (73%) y talla (64%) por encima de -2 DE (Tabla 40), pero persisten diferencias con los del grupo APEG para todos los valores antropométricos excepto para el IMC.

Comparado con RCEU no muestra diferencias significativas (Tabla 38).

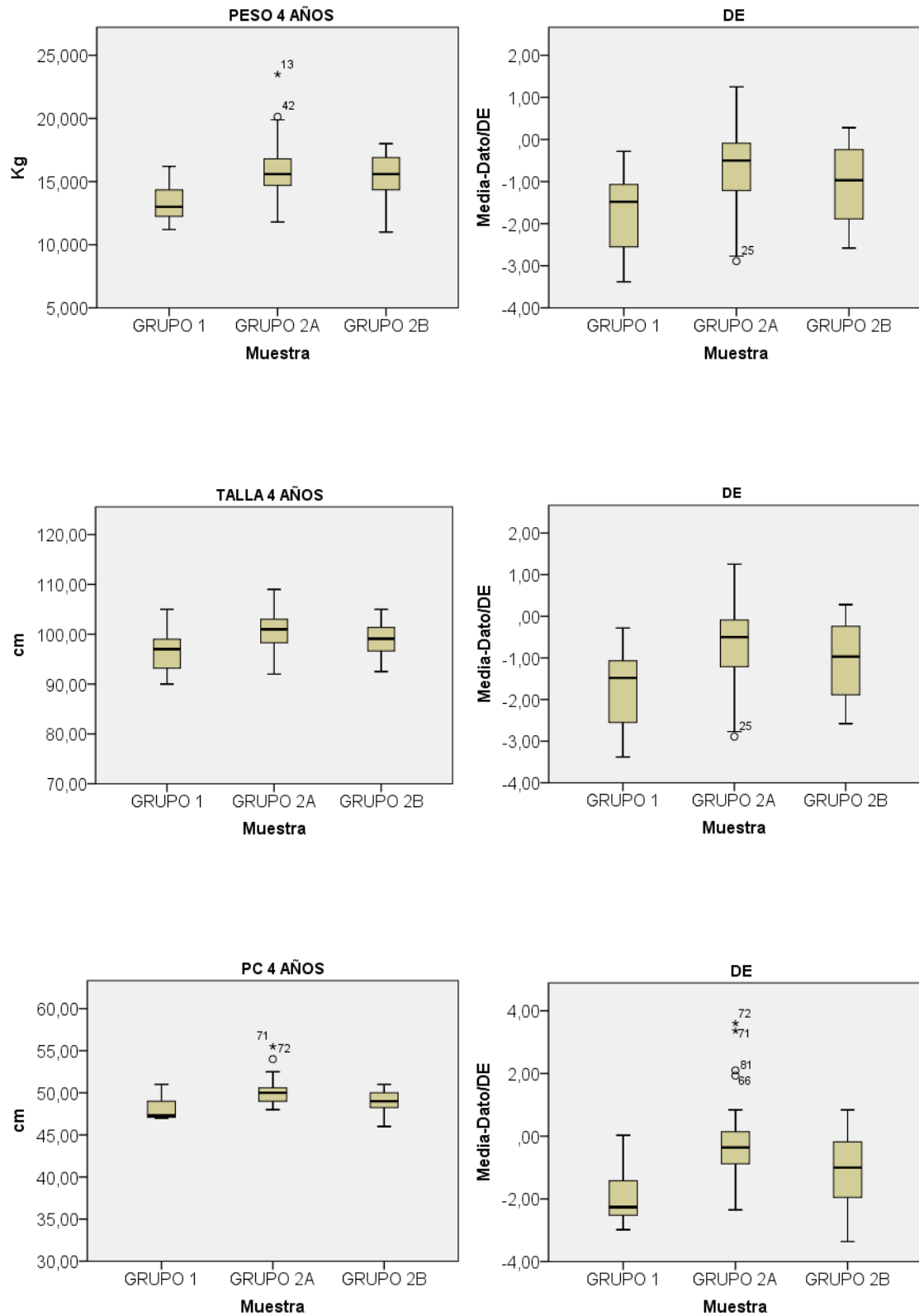


Figura 30: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU a los 4 años

6.5.7 A LOS 5 AÑOS

Tabla 39. Descriptivo y comparativo de parámetros antropométricos a los 5 años

5 AÑOS	n=86 (M±DE)	APEG n= 51 (M±DE)	BPEG n=11 (M±DE)	RCEU n=24 (M±DE)	APEG vs BPEG p	APEG vs RCEU p	BPEG vs RCEU p
Meses	61,37 (1,55)	61,55 (1,55)	61,18 (1,78)	61,08 (1,44)	0,49	0,22	0,86
Peso (kg)	17,77 (2,75)	18,45 (2,79)	15,37 (1,88)	17,43 (2,36)	0,00	0,12	0,01
Peso DE	-0,47 (0,89)	-0,26 (0,93)	-1,17 (0,69)	-0,58 (0,68)	0,00	0,13	0,02
Talla (cm)	107,34 (4,31)	108,25 (3,89)	104,29 (4,93)	106,78 (4,30)	0,00	0,14	0,13
Talla DE	-0,66 (0,95)	-0,46 (0,87)	-1,23 (1,08)	-0,69 (0,96)	0,01	0,31	0,14
PC (cm)	50,46 (1,73)	50,94 (1,35)	49,75 (3,03)	49,78 (1,38)	0,04	0,00	0,96
PC DE	-0,35 (1,26)	0,09 (1,09)	-1,52 (0,91)	-0,74 (1,28)	0,00	0,00	0,08
IMC(kg/m ²)	15,38 (1,81)	15,70 (1,86)	14,10 (1,02)	15,27 (1,77)	0,00	0,34	0,05
IMC DE	-0,20 (0,99)	-0,03 (1,05)	-0,9409 (0,57)	-0,23 (0,86)	0,00	0,42	0,01

Finalmente a los 5 años la población con RCEU no presenta diferencias significativas para las desviaciones estándar de peso, talla y si para PC respecto a APEG (Tabla 39).

Se observan diferencias en todos los parámetros entre BPEG con APEG, mientras que respecto a los RCEU sólo se encuentran diferencias significativas con el peso (Tabla 39).

En consecuencia los prematuros con BPEG a los 5 años de vida presentan un peso inferior al resto de sus semejantes nacidos con peso adecuado y una talla inferior, que si se compara con los que sufrieron RCEU no se encuentra diferencia.

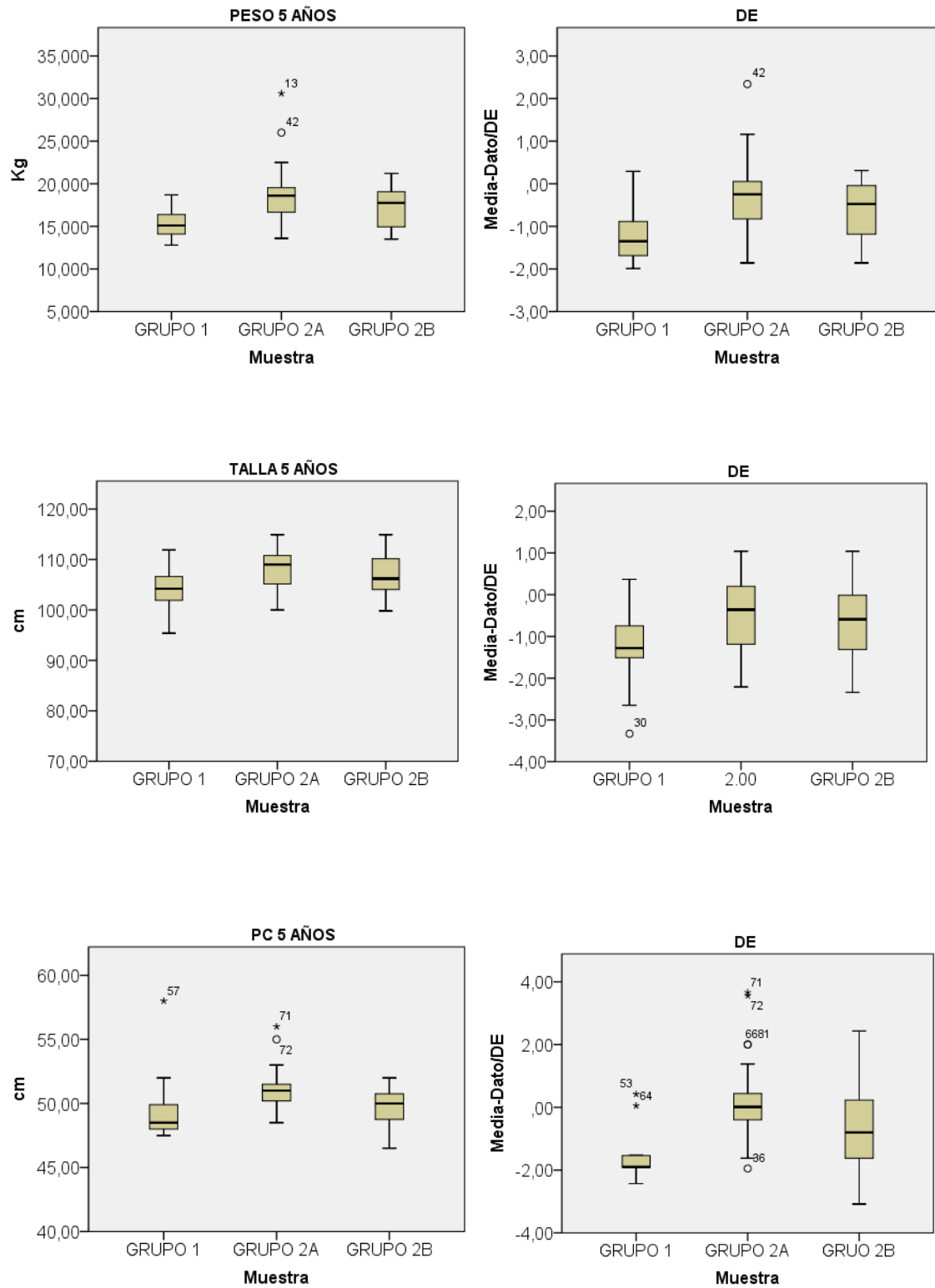


Figura 31: Diagrama de cajas para peso, talla y PC en BPEG, APEG, RCEU a los 5 años

6.6 EVOLUCIÓN GRÁFICA DE PESO Y DE Z-SCORE DE PESO

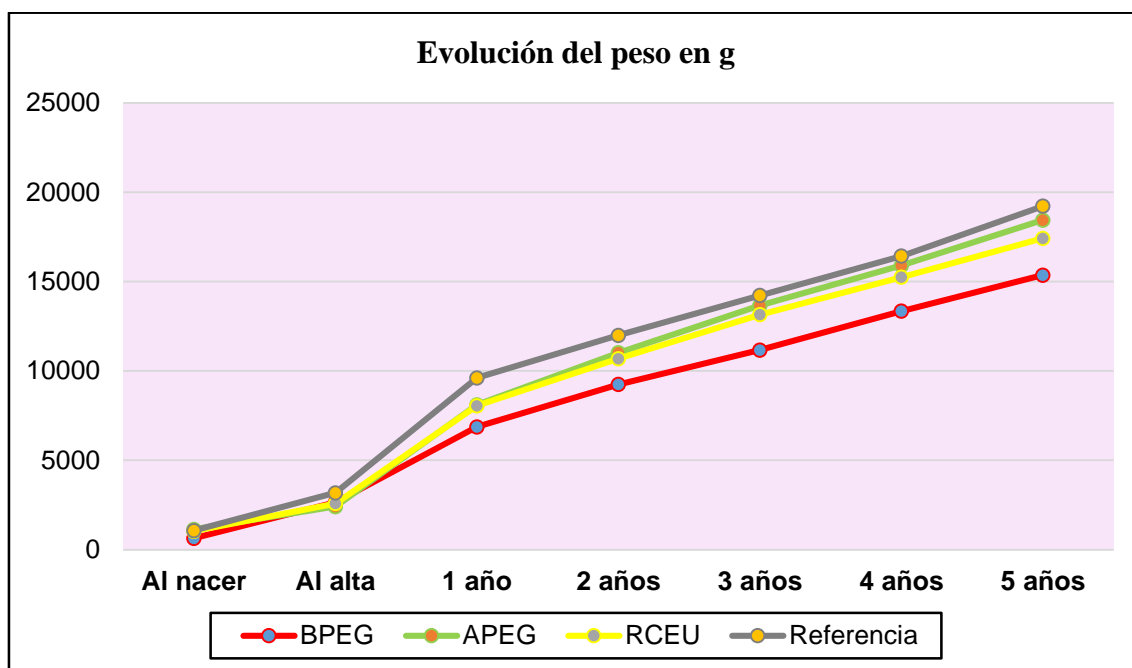


Figura 32: Gráfico de líneas de la evolución del peso en gramos desde el nacimiento hasta los 5 años en los 3 grupos y el de referencia poblacional²⁹

Al evaluar la curva de peso a través del tiempo de estudio, se encontró que fue ascendente, siguiendo el mismo patrón de crecimiento entre los diferentes grupos respecto a la población de referencia, aunque el grupo BPEG por un carril inferior.

APEG y RCEU siguen un mismo patrón de crecimiento muy similar a la población de referencia a partir de los 2 años, desde el alta a los 2 años presentan una ganancia mayor, lo que les permite acercarse más al control de referencia (Figura 32).

Cuando los niños alcanzaron el año de edad tenían un peso en el grupo APEG 8.409 g, BPEG 6.874 g, RCEU 8.058 g. Presentando un aumento de peso durante el primer año de vida de 7.264 g, 6.232 g, 7.021 g en los grupos respectivamente, siendo los prematuros con BPEG los que presentan una menor ganancia de peso.

A los 5 años los prematuros que nacieron con APEG pesaban 18,45 kg con un aumento de peso durante esos 5 años de 17,31 kg, los que hicieron RCEU pesaron 17,43 kg con una ganancia de peso en 5 años de 16,07 kg y los nacidos con BPEG 15,37 kg aumentaron su peso 14,79 kg siendo los que menos peso ganaron en proporción al resto de grupos.

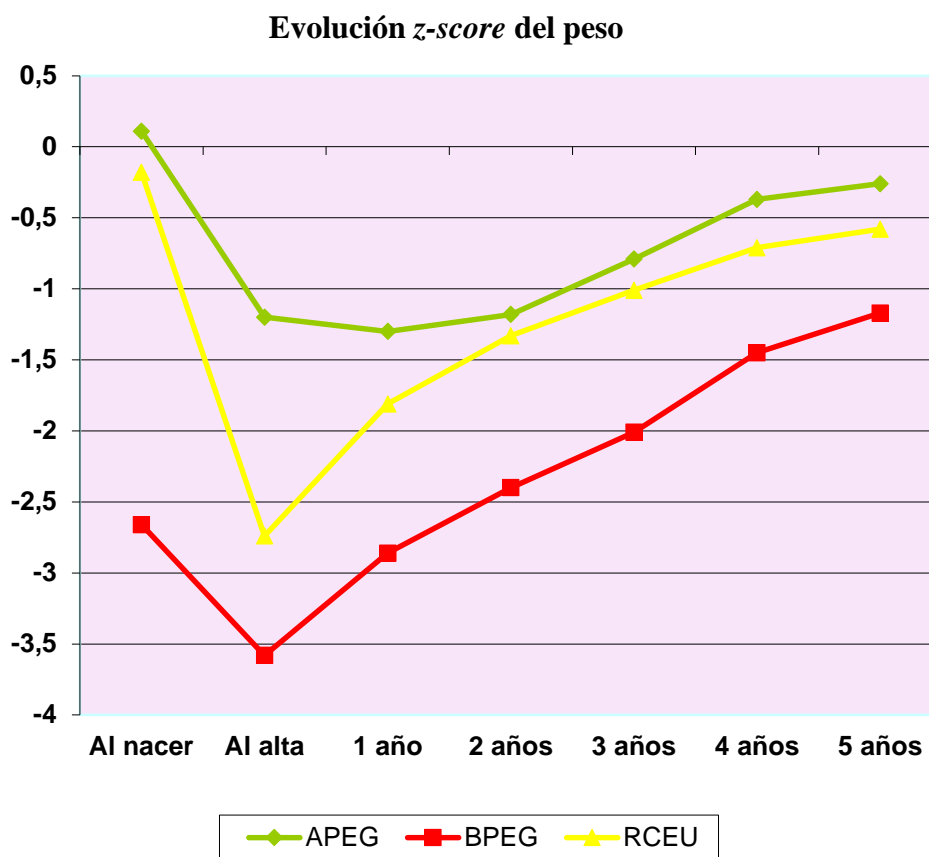


Figura 33: Evolución media de las DE de peso

6.7 EVOLUCIÓN GRÁFICA DE LA TALLA Y DEL Z-SCORE DE TALLA

La talla presentó una evolución similar al peso, igualándose al grupo de referencia poblacional a los 3 años.

Los niños que nacieron con un APEG aunque presentaran al alta RCEU la evolución del crecimiento fue idéntica a los que no habían sufrido RCEU (Figura 34).

Cuando los niños de APEG alcanzaron el año de edad, presentaban una longitud de 71,03 cm en relación a la longitud alcanzada por los del grupo BPEG 67,44 cm y RCEU que era de 70,69 cm. Con una ganancia de 33,38 cm, 34,99 cm, 34,27 cm en los grupos APEG, BPEG y RCEU, siendo el grupo de BPEG los que más incremento de talla tuvieron.

A los 5 años los prematuros que al nacer fueron BPEG median 104,29 cm siendo su incremento de talla durante esos 5 años de 71,84 cm, los que nacieron con un APEG median 108,25 cm incrementando su talla en 70,6 cm y los RCEU median 106,78 cm aumentando en 5 años 70,36 cm.

Jordán²⁷¹ realizó un estudio de crecimiento y desarrollo en 1972 donde refiere que el niño con bajo peso al nacer tiende a crecer a un ritmo más rápido que el niño normal. En nuestro estudio crecen más pero ganan menos peso.

El grupo que más aumento su talla al igual que al año fueron los BPEG, pero a pesar de su mayor aumento de talla, a los 5 años presentan una estatura 4 cm inferior a los APEG (Tabla 39).

Estudiando la cohorte total sin clasificar por el peso al nacimiento, obtenemos que estos prematuros presentan 2,5 cm menos de talla a los 5 años que la población de referencia.

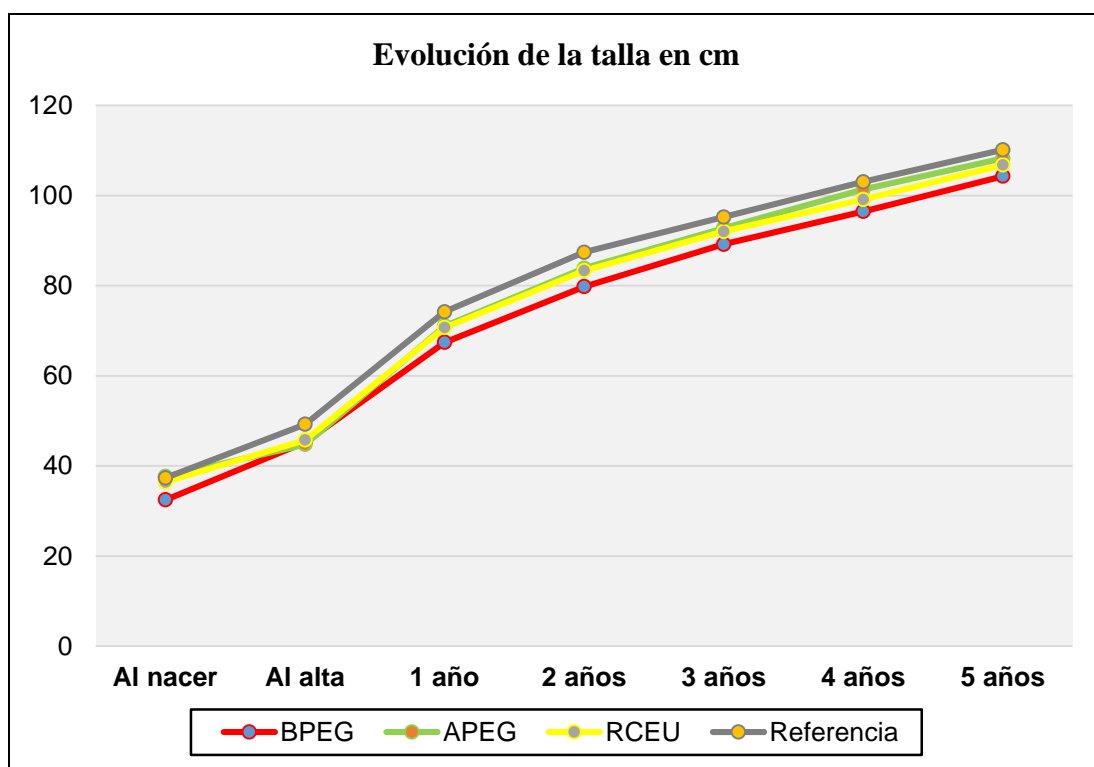


Figura 34: Gráfico de líneas de la evolución de la talla en cm desde el nacimiento hasta los 5 años en los 3 grupos y el de referencia poblacional

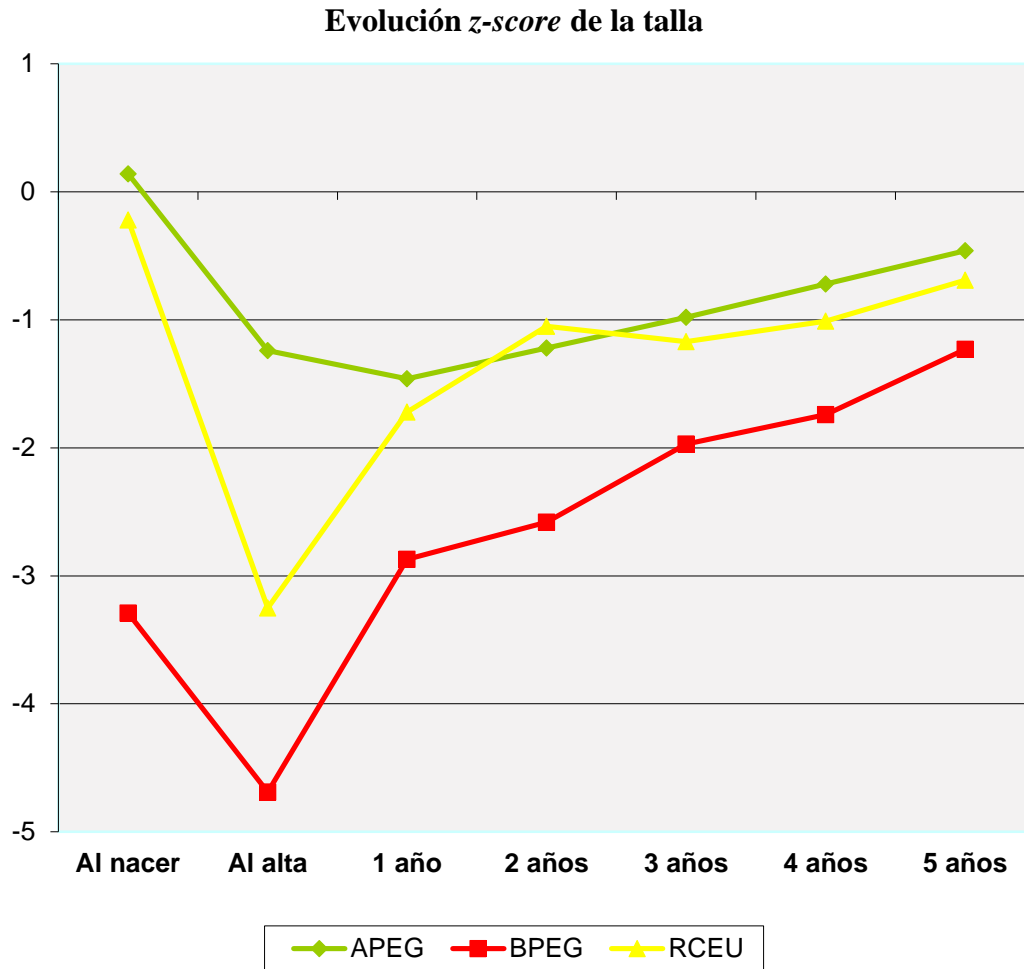


Figura 35: Evolución media de las DE de la talla

6.8 EVOLUCIÓN GRÁFICA DEL PC Y DEL Z-SCORE DEL PC

El aumento de la circunferencia cefálica fue mayor en los prematuros de bajo peso para su edad gestacional que en el resto de grupos. Esto permitió que al año de edad la diferencia entre los APEG y BPEG fuera de 1,8 cm, disminuyendo esta diferencia en 1 cm a los 5 años de vida (Figura 36 y 37).

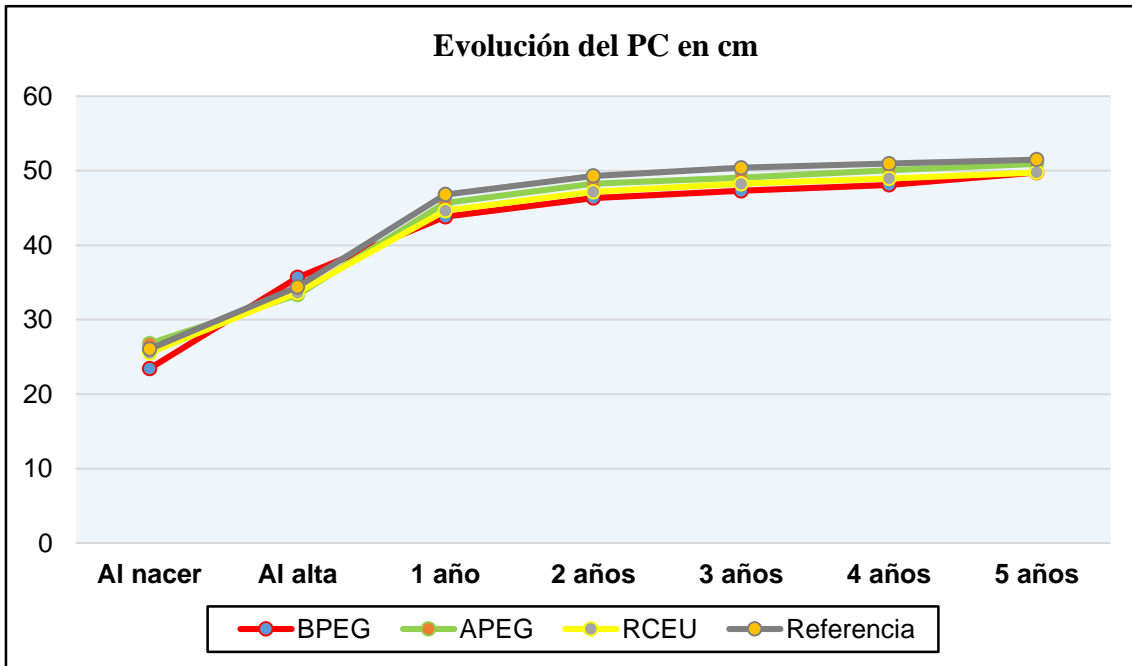


Figura 36: Gráfico de líneas de la evolución del PC en cm desde el nacimiento hasta los 5 años en los 3 grupos y el de referencia poblacional

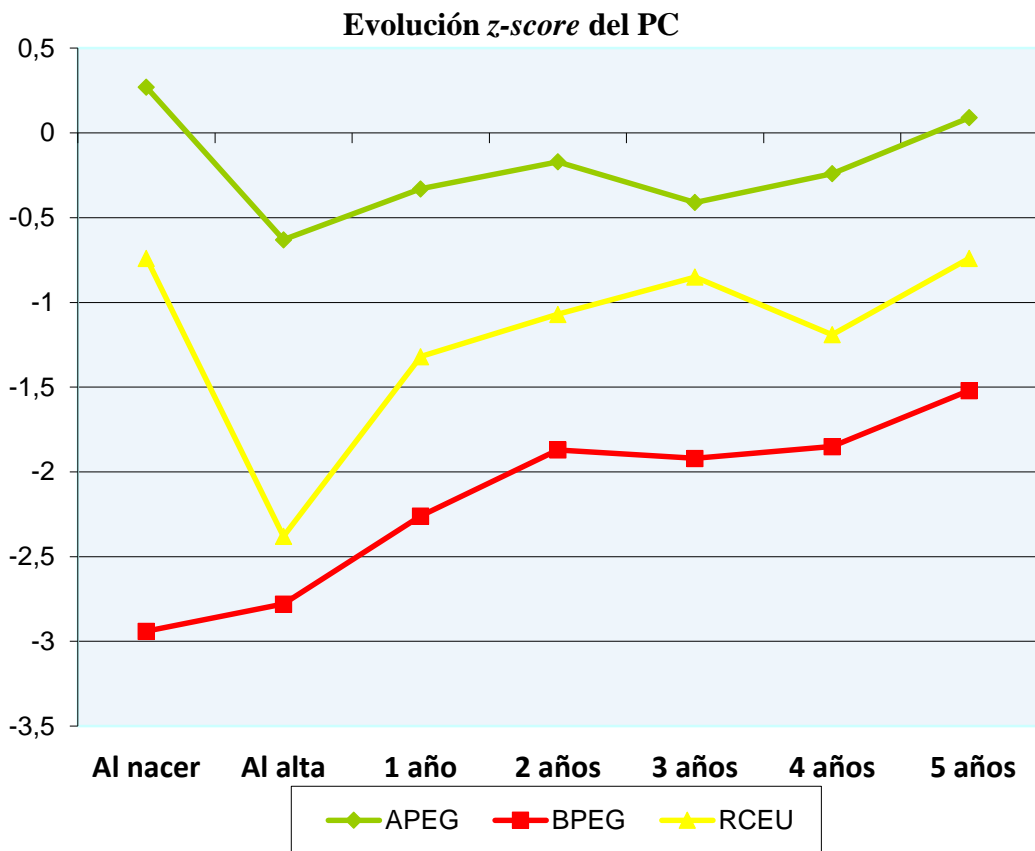


Figura 37: Evolución de la media de las DE del PC

6.9 EVOLUCIÓN GRÁFICA DEL IMC Y DEL Z-SCORE DE IMC

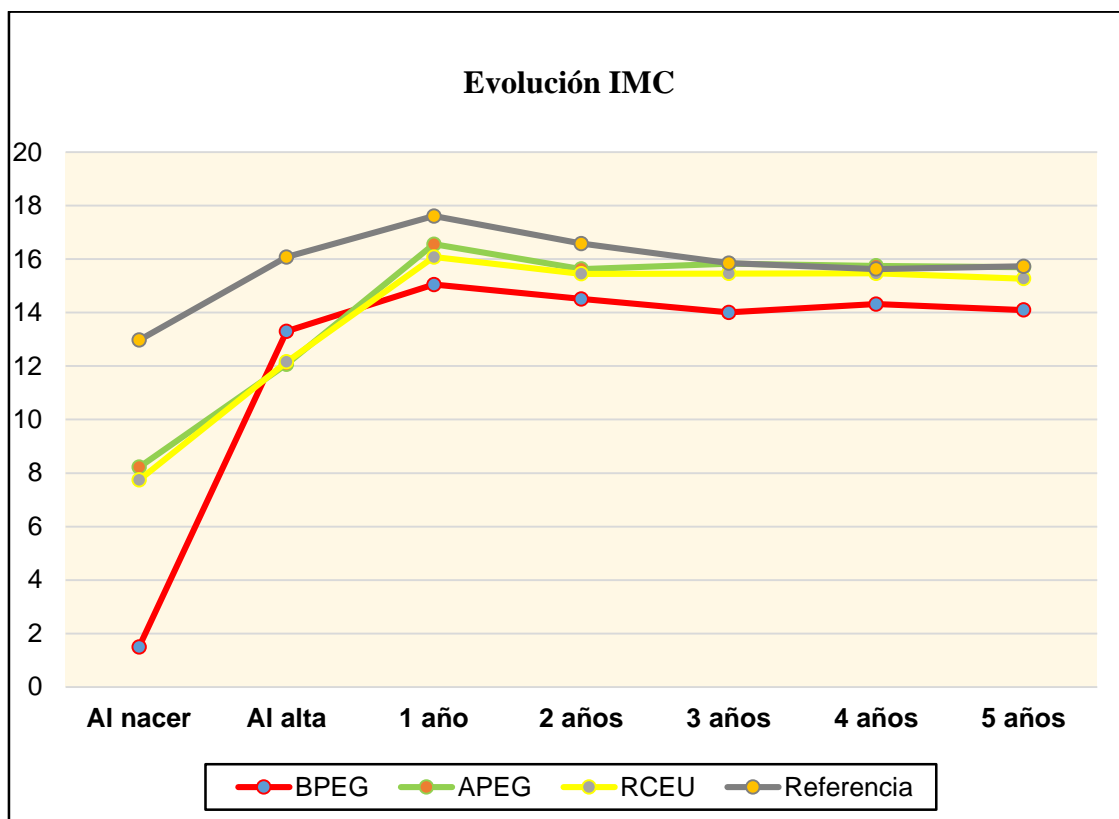


Figura 38: Gráfico de líneas de la evolución del IMC desde el nacimiento hasta los 5 años en los 3 grupos y el de referencia poblacional

Los recién nacidos del grupo 1 BPEG durante su larga estancia en la unidad de cuidados intensivos aumenta su peso en 2.000 g y la talla en 12,78 cm mientras que el resto, al alta presentan un aumento de peso de 1.200 g y de talla 7,1 cm en el grupo 2A (APEG) y en el grupo 2B (RCEU) el aumento es de 1.500 g y talla 9,3cm.

Este incremento importante hace que el IMC entre el nacimiento y el alta sea mayor en el grupo 1, pero esto podría estar justificado por el tiempo que pasan hospitalizados los niños de BPEG que es mayor que en el resto de grupos, es decir tienen más tiempo para crecer antes de tomar los datos antropométricos al alta.

Estando los 3 grupos fuera de la unidad de cuidados intensivos, a partir del año de edad y sucesivo en el resto de edades, el IMC para los BPEG sigue siendo ligeramente inferior que en los niños nacidos con APEG. La diferencia entre el IMC de APEG y BPEG a los 5 años es de -0,5 DE.

Evolución *z-score* del IMC

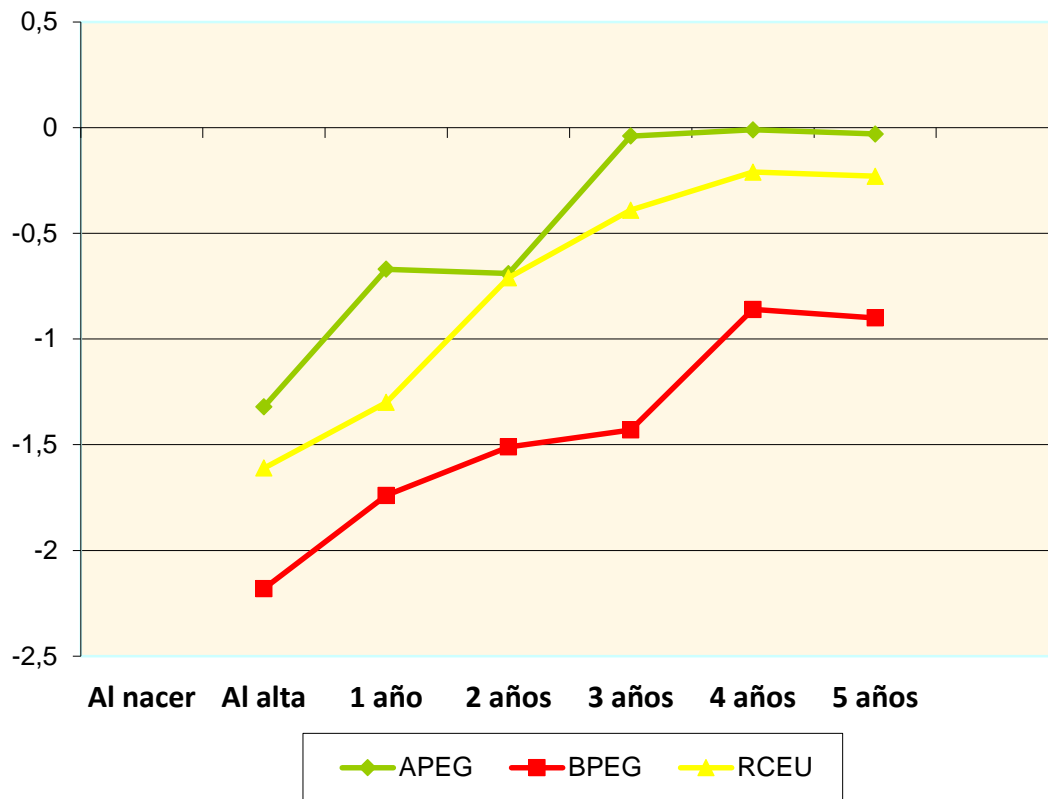


Figura 39: Evolución media de las DE del IMC

6.10 PREMATUROS QUE NO PRESENTAN CRECIMIENTO RECUPERADOR

En la Tabla 40 se representan el número de casos y porcentaje de niños que en cada grupo, en función de la edad y la variable peso, talla o PC no presentan un crecimiento recuperador, es decir persisten por debajo de -2 DE respecto a la población de referencia para su misma edad.

A los 5 años de edad todos los prematuros ≤ 32 semanas de muy bajo peso hayan nacido con un peso adecuado o no, o hayan sufrido o no RCEU, han presentado un crecimiento recuperador de peso, ninguno presenta un peso inferior a -2 DE respecto a la población de referencia de recién nacidos a término al alcanzar los 5 años. Pero la media del peso de los hombres es $1,5$ kg inferior y de las mujeres $1,3$ kg (Tabla 39).

En cambio en los prematuros ≤ 32 semanas de muy bajo peso para la edad gestacional, un 7% y un 5% no presentan un crecimiento recuperador de talla y de PC respectivamente a los 5 años (Tabla 40).

Los prematuros ≤ 32 semanas de muy bajo peso nacidos con un APEG presentan un 4% de talla inferior a -2 DE a los 5 años, manteniendo peso y PC >-2 DE respecto a la población de referencia nacida a término (Tabla 40 y Tabla 42).

Los hombres presentan una talla inferior en 2,5 cm y las mujeres en 2,6 cm respecto a la media de la talla de referencia de niños nacidos a término (Tabla 39).

A los 5 años los BPEG en un 100% han recuperado su peso (>-2 DE) y un 81 % la talla y el PC (Tabla 40 y Tabla 41).

En resumen dentro del grupo de prematuros nacidos con un BPEG el 19% no presentan crecimiento recuperador de talla (inferior a -2 DE) a los 5 años, porcentaje superior al 8% de los RCEU (Tabla 43) y el 4% de los que nacieron con un APEG (Tabla 40 y Tabla 42).

Los 5 años un 12% de los RCEU no presentan crecimiento recuperador de PC (Tabla 43).

Tabla 40. Frecuencia y porcentaje de niños que no presentan un crecimiento recuperador a los 5 años

		1 año		2 años		3 años		4 años		5 años	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BPEG N: 11	Peso	10	90,9	8	72,72	7	63,63	3	27,27	0	0
	Talla	9	81,81	6	54,54	5	45,45	4	36,36	2	18,18
	PC	8	72,72	6	54,54	6	54,54	5	45,45	2	18,18
APEG N: 51	Peso	12	23,52	9	17,64	8	15,68	1	1,96	0	0
	Talla	15	29,41	12	23,52	6	11,76	5	9,8	2	3,92
	PC	5	9,8	5	9,8	4	7,84	1	1,96	0	0
RCEU N: 24	Peso	10	41,66	5	20,83	4	16,66	4	16,66	0	0
	Talla	8	33,33	6	25	8	33,33	3	12,5	2	8,33
	PC	6	25	4	16,66	4	16,66	5	20,83	3	12,5
TOTAL N: 86	Peso	32	37,21	22	25,58	19	22,09	8	9,3	0	0
	Talla	32	37,21	24	27,91	19	22,09	12	13,95	6	7
	PC	19	22,09	15	17,44	14	16,27	11	12,79	5	5,81

Tabla 41: Número de casos que no han presentado un crecimiento recuperador a los 5 años de vida siendo BPEG al nacer

BPEG N: 11	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Peso	10	8	7	3	0
Talla	9	6	5	4	2
PC	8	6	6	5	2

Tabla 42: Número de casos que no han presentado un crecimiento recuperador a los 5 años de vida siendo APEG al nacer

APEG N: 51	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Peso	12	9	8	1	0
Talla	15	12	6	5	2
PC	5	5	4	1	0

Tabla 43: Número de casos que no han presentado un crecimiento recuperador a los 5 años de vida habiendo sufrido un RCEU durante el ingreso UCIN

RCEU N: 24	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Peso	10	5	4	4	0
Talla	8	6	8	3	2
PC	6	4	4	5	3

7. DISCUSIÓN

Suele aceptarse que existen diferencias entre razas en cuanto a los patrones normales de crecimiento²⁷², pero algunos autores consideran más apropiado incluir todas las razas y etnias presentes en la población para que los resultados sean más representativos de la misma¹⁷⁴, en nuestra muestra el 78% eran caucásicos y por el tamaño de la muestra incluimos todas las razas.

No se excluyó a los hijos de madres con enfermedad crónica como diabetes e hipertensión arterial, ni con hábitos tóxicos (uso o abuso de alcohol, tabaco, drogas, etc.), ya que dichas situaciones son relativamente prevalentes y/o son frecuentes en la población, además de constituir un continuo en cuanto a la intensidad de la afectación o el grado de control de dichas afecciones, así como en la frecuencia e intensidad en el uso de sustancias, que hacen muy difícil, si no imposible, separar a los sujetos en los que el marcador está presente de aquellos en los que no lo está.

Dichos recién nacidos, en definitiva, forman parte de la población normal y su exclusión, aparte de poder ser potencialmente imprecisa y/o arbitraria, podría conllevar un sesgo en los resultados, sobrestimando los valores reales de crecimiento en dicha población.

El criterio de clasificación en grupos por peso y no por longitud se ha utilizado por la mayor reproductibilidad de los valores ya que son el primer dato antropométrico obtenido del recién nacido en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y recogido con báscula digital precisa.

Analizando los resultados de las DE de la talla al nacimiento, el 82,5% de los niños pretérminos ≤ 32 semanas, tenían la talla normal para su edad gestacional, al año el 62% presentaba un crecimiento recuperador de talla, a los dos años era del 72%, a los 3 años del 78%, a los 4 años del 86% y a los 5 años el 93% mostraban una talla dentro del considerado rango normal para su edad.

La disparidad entre el resultado al nacimiento con la evolución progresiva durante los siguientes años favorece la decisión de clasificar en grupos por el peso al nacimiento obtenido con mayor veracidad y no por la longitud.

Muchas veces el estado clínico y la morbilidad de los pacientes conlleva a que el registro de la longitud y del perímetro cefálico se realice en un tiempo algo más diferido y por personal diferente durante la hospitalización. En cambio para el control del seguimiento

es el valor de la talla en el que nos basaremos a la hora de valorar el crecimiento, dato recogido por el mismo personal durante todo el estudio y educado para tal función.

Para una mejor visualización de la evolución de z score de los datos antropométricos desde el nacimiento y durante 5 años, se exponen los resultados de la Figura 32 a la 39.

Con respecto al género, existen estudios que refieren un predominio de los hombres sobre las mujeres y lo explican por un mayor número de nacimientos de hombres que de mujeres²⁷³ lo que no coincide con nuestra muestra, en nuestra cohorte predominó el sexo femenino similar a otros reportes²⁷⁴.

En cuanto a la influencia del género en el crecimiento posnatal hay autores que describen una discreta mejor evolución en las niñas¹²³ y otros no encuentran diferencias²⁷⁵. Estos no coincidirían con nuestro estudio ya que al comparar ambos sexos no hubo diferencias significativas en cuanto a longitud, peso, ni perímetro cefálico.

La población del grupo 1 BPEG está definida según los valores de la desviación estándar como peso inferior a -2 DE, con la finalidad de incluir en este grupo los recién nacidos más pequeños constitucionalmente; este criterio es el que se utiliza también para definir RCEU una vez dados de alta de la UCIN.

En el estudio se observa que en nuestro medio un 28% de la población que nace con un peso adecuado desarrolla durante la estancia en UCIN un retraso del crecimiento extrauterino.

Comparando con APEG que comparten la misma edad gestacional se ve que al nacimiento el grupo con RCEU ya presenta una desviación estándar de peso, talla y PC inferior sin llegar a ser significativa la diferencia (Figura 33), este dato nos orienta a que los recién nacidos con un APEG en el límite bajo de la normalidad se encuentran en más riesgo de desarrollar RCEU.

Hay autores que aplican el término de RCEU para toda la población de APEG y BPEG, sin identificar una población concreta evaluando la magnitud del retraso de crecimiento en forma de descensos de percentiles desde el nacimiento al alta.

Otros investigadores²⁷⁶⁻²⁷⁸ recogen que los recién nacidos con RCIU sufren afectación de la talla desde el nacimiento y al llegar al año de vida presentan una talla inferior en

relación a los niños nacidos a término. En nuestro estudio el 8% de los que fueron diagnosticados por ecografía de RCIU no han presentado un crecimiento recuperador de talla a los 5 años de vida.

Nuestro estudio llevado a cabo con una pequeña muestra representativa de nuestro hospital, muestra que, pese a los avances en los cuidados perinatales y las mejoras teóricas introducidas en la nutrición del gran prematuro, el crecimiento en las primeras semanas de vida fuera del útero materno es más lento que dentro del mismo.

Las curvas representativas del z score (Figura 33, Figura 35, Figura 37 y Figura 39) para los datos antropométricos, siguen un patrón sinusoidal. Este efecto podría tener una explicación clínica ya que durante las primeras semanas de vida se observa una ganancia ponderal y de estatura lenta, que podría corresponderse al cambio del medio intrauterino al ambiente extrauterino. Hecho que supone un cambio importante para el prematuro que exige la puesta en marcha de múltiples mecanismos de adaptación con el consiguiente aumento del gasto metabólico y coste energético, al que hay que añadir la propia patología de la prematuridad que puede complicar el inicio y la continuidad de la alimentación tanto enteral como parenteral²⁷⁹.

Un hallazgo interesante de nuestro estudio fue que la restricción en el crecimiento longitudinal posnatal fue mayor que la del peso y el PC, este patrón de cambios antropométricos ha sido también observado en otros estudios^{280,281}.

Este patrón es diferente del clásico observado con la desnutrición en que el peso se altera más que la talla y el PC. Este dato es importante ya que toda vez que el crecimiento longitudinal refleja el incremento de masa magra y la acreción proteica, es un índice del crecimiento de los órganos, entre ellos el cerebro, en el que dicho incremento se asocia a un aumento de la velocidad de procesamiento en recién nacidos prematuros²⁸².

Aunque el patrón de crecimiento longitudinal óptimo tampoco es completamente conocido, existen evidencias recientes de que su restricción se asocia a peores resultados cognitivos a largo plazo^{280,283,284}.

Si comparamos el peso, la longitud y el perímetro craneal al nacimiento y al alta el hallazgo principal es la constatación de un enlentecimiento del crecimiento posnatal, puesto de manifiesto por la disminución de las puntuaciones Z para los 3 parámetros estudiados.

La restricción fue más acusada para la longitud con un descenso de -1,85 DE, seguida del peso con -1,48 DE y el PC con -0,96 DE. Este hallazgo fue encontrado por Krauel et al.³ al estudiar una cohorte de prematuros ≤ 32 semanas de EG y muy bajo peso, nacidos en 55 unidades neonatales españolas durante los años 2002 y 2003.

Otro estudio español llevado a cabo por García Muñoz et al. en 2015, con 5.470 recién nacidos de 22-26 semanas de EG²⁷⁹, compararon los resultados en 2 periodos (2002-2006 vs. 2007-2011). En el segundo período encontraron un incremento en la supervivencia y una disminución de la morbilidad, además mostró un incremento significativo en el peso al nacimiento, así como en los supervivientes a los 28 días y a las 36 semanas de edad gestacional corregida. Estos datos indicarían una posible mejoría en el control prenatal, así como en los cuidados generales de los neonatos y en las prácticas nutricionales tras su ingreso en las unidades neonatales.

Uhing²⁸⁵ realizó una revisión que cuestiona el papel que se otorga al valor del peso como factor predictor de acontecimientos a largo plazo en cuanto a que este parámetro antropométrico no refleja la composición corporal. Todo y esto teniendo en cuenta que diversos estudios demuestran que a mayor ganancia ponderal durante la infancia mayor es la asociación con el riesgo de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y mortalidad por arteriosclerosis coronaria en la edad adulta³², Uhing y colaboradores señalan la importancia de encontrar un equilibrio entre la tendencia actual de forzar una nutrición agresiva para favorecer el desarrollo cognitivo (reflejado en el crecimiento del PC) versus el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares a largo plazo.

En nuestro estudio no se han encontrado diferencias significativas respecto al IMC en las distintas poblaciones a los 5 años y ninguna con el rango de obesidad, pero sí se observan diferencias en las desviaciones estándar de PC entre APEG y BPEG.

Es esperable que los recién nacidos con BPEG tengan un ingreso más prolongado, hecho que traduciría la coexistencia de otras patologías que condicionan que el desarrollo del crecimiento sea más lento, asumiendo también que no se han encontrado diferencias significativas respecto al peso al alta con los RCEU hecho que indicaría que la población con BPEG experimenta también un retraso de crecimiento extrauterino durante el ingreso.

Para los RCEU el descenso en las desviaciones de peso, longitud y PC al alta son mucho más marcadas que en el resto de grupos (Figura 33, Figura 35, Figura 37) y son más inferiores que al nacimiento. En cambio, para el grupo de BPEG mientras que las desviaciones estándar del peso y talla al alta son más inferiores respecto al ingreso, la media del PC es mayor, hecho que traduce una recuperación de PC durante el ingreso (una vez interrumpida la noxa intrauterina) tal y como se refleja en la Figura 37. Dicho fenómeno lo explicamos por el crecimiento compensatorio, dado por la aceleración del crecimiento que ocurre en niños que han tenido retraso del crecimiento por alguna noxa, una vez que ésta desaparece, el organismo trata de recuperar lo perdido²⁷¹.

De forma global el perímetro cefálico fue el parámetro antropométrico que menos se alteró en todos los grupos, como ya ha sido referido con anterioridad^{255,286} y aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos a los 5 años hay un 6% de prematuros ≤ 32 semanas que presentan un PC inferior a <-2 DE, dato que debe ser valorado, ya que el escaso crecimiento cerebral se asocia con deterioro cognitivo, como refiere el grupo Epicure²⁵⁸.

En nuestra muestra de prematuros a los 2 años el 75% han recuperado su carril de crecimiento. Estos resultados son similares a los que se describen en un meta-análisis publicado² en el que se concluye que aproximadamente el 80% de los prematuros recuperan peso, talla y PC en los primeros dos años de vida, todo y que posteriores aceleraciones de crecimiento durante la infancia y adolescencia también están descritas.

Al año de vida el 60% de la población con RCEU tienen un percentil de peso, talla y PC superior a -2 DE, a los 2 años es del 80% y sucesivamente se aprecia una mejoría progresiva hasta los 5 años.

Por el contrario nuestra población con BPEG no consigue un peso y una talla superior a -2 DE hasta pasados los 3 años. La mayoría presentan un crecimiento recuperador de los 3 años a los 4 años donde el porcentaje de niños que presentan el catch up, aumenta de 36% a 72,7% respectivamente.

Este resultado difiere del publicado en varios estudios con cohortes de niños españoles prematuros de muy bajo peso al nacer que reportan una recuperación peor y más tardía en los niños prematuros con RCIU o bajo peso para su edad de gestación, estos igualan la puntuación Z de peso y talla más tarde que los de peso adecuado a su edad de gestación,

pero se equiparan a los 2 años^{255,287}, en nuestro estudio se iguala a partir de los 3-4 años de vida. Sí coincide con el estudio publicado por Jordan et al., muestran que los prematuros de muy bajo peso nacidos con RCIU, presentan una mejor recuperación de peso y talla a los 3 años que los prematuros de muy bajo peso con peso adecuado para la edad de gestación²⁵⁶.

En la cohorte estudiada por Jordan et al. la somatometría al nacer y la displasia broncopulmonar son los principales factores predictores de la evolución del crecimiento a los 3 años. Varios autores han relacionado también estos dos factores con los problemas de crecimiento²⁸⁷⁻²⁸⁹. En nuestra muestra coincide el resultado con la somatometría al nacer pero no encontramos relación significativa para las enfermedades perinatales. Sí encontramos relación significativa en la necesidad de ventilación mecánica respecto a los que recuperan el crecimiento a los 5 años con los que no han presentado un catch up de talla.

La evaluación del crecimiento de los prematuros incluidos en el estudio EPICURE revela que a los 30 meses de edad corregida presentan peso, talla, IMC y perímetro craneal por debajo de la media; los niños con peor patrón de crecimiento son aquéllos con problemas de alimentación y los que necesitaron oxígeno suplementario durante más tiempo²⁵⁸. En nuestra muestra no se objetiva esta relación.

Trebar et al¹³⁶ hicieron un seguimiento estatal durante 5 años a 1.322 prematuros con peso al nacer < 1.500 g subdividieron la población en BPEG 55% y APEG 45% detectando que un 16% de la población afecta de BPEG presentaba retraso de crecimiento a los 5 años de vida. Similar resultado presenta nuestro estudio con un 18% de retraso de crecimiento a los 5 años en el grupo de BPEG. Los factores que Trebar relacionó con este retraso fueron, el percentil de altura de los progenitores, el percentil de peso al nacimiento (coincide en nuestro estudio) y el percentil de talla y peso al año de vida, de forma que una escasa ganancia ponderal y de longitud durante el primer año son factores predictivos de retraso de crecimiento a los 5 años.

La evaluación del crecimiento de los prematuros incluidos en el estudio EPICURE muestra como a los 6 años han experimentado cierto catch up pero siguen teniendo todos los parámetros antropométricos más bajos que sus compañeros de clase¹²⁸. En nuestro

estudio a los 5 años tienen una media de peso 1,5 kg inferior, 2,5 cm menos de talla y 1 cm menos de PC, sólo el 7% no han presentado el catch up de talla y el 6% de PC.

El estudio Finken¹³¹ en el que se detectó que un paciente con talla baja a la edad de 5 años tenía un 90% de probabilidad de persistir con retraso de crecimiento para la talla hasta la edad adulta podemos concluir, reforzando estos datos, que según nuestro estudio el 7 % de los recién nacidos prematuros ≤ 32 semanas con muy bajo peso tienen riesgo de presentar talla baja en la edad adulta, si a esto se suma que al nacer presente un BPEG las probabilidades aumentan en un 18%. Con esto la normativa europea actual de esperar hasta los 4 años para iniciar tratamiento con hormona de crecimiento podría ser discutida y en estos pacientes valorar su inicio antes.

La literatura describe que la respuesta al tratamiento con GH en prematuros es comparable con la obtenida en nacidos a término²⁹⁰. La respuesta a la GH expresada por el incremento en DE de talla, es mayor cuanto menor es la edad de inicio²⁹¹⁻²⁹³.

A pesar de que el tratamiento está autorizado a partir de los 4 años, la media de edad de comienzo en España es sobre los 7 años²⁹⁴⁻²⁹⁷, nuestra creencia es que aún no se ha generalizado la práctica, dentro del seguimiento de los prematuros, de remitir a las unidades de endocrinología pediátrica a todos aquellos que no recuperan el crecimiento en los primeros años.

El estrecho control del crecimiento longitudinal y del PC es fundamental para la valoración nutricional y probablemente más importante que el peso para la detección de pacientes de riesgo respecto al crecimiento y neurodesarrollo a largo plazo.

Un adecuado seguimiento de los niños prematuros con BPEG desde su nacimiento permitiría comenzar el tratamiento y normalizar la talla a edades más tempranas²⁹⁸.

Se subraya la importancia de iniciar precozmente el tratamiento con hormona de crecimiento con el objetivo de normalizar la talla de los pacientes con BPEG. El niño BPEG con un perfil clínico de longitud al nacer más afectada que el peso, padres bajos y nacer prematuro deberían tener un seguimiento estrecho durante los primeros 3 años, para iniciar el tratamiento con prontitud si no hay recuperación espontánea de la talla.

También hay que observar que en nuestro estudio anualmente se objetiva una tendencia ascendente y progresiva para la recuperación de la talla en estos prematuros, por esta

razón se propone extender el estudio hasta la pubertad y a poder ser hasta la edad adulta y así valorar su crecimiento definitivo.

Existen estudios donde la etapa de crecimiento recuperador o catch up se sitúa en momentos diferentes según las cohortes estudiadas, pero varios autores coinciden en situarlo entre los 8 y los 14 años para prematuros, etapa en la que mejoran sus puntuaciones Z de peso, talla y perímetro cefálico^{124,137}. Aunque a esa edad todavía continúan siendo más bajos y más delgados que sus contemporáneos a término, hay una menor proporción de niños con peso y/o talla por debajo de -2 DE. En nuestro estudio a los 5 años sólo el 7% son más bajos que la población de referencia nacidos a término pero no sabemos cómo estarán en la pubertad.

8. LIMITACIONES

Una limitación inherente a la metodología del presente estudios es, precisamente, la selección de una población exclusivamente local con la consiguiente dificultad para extrapolar los datos a otras comunidades y regiones, además de la dificultad de conseguir un número mayor de pacientes en las edades más extremas, lo que impide detectar diferencias potencialmente relevantes, como es el dimorfismo sexual encontrado en otros trabajos desde las 23 semanas de gestación²⁹⁹.

Una limitación de nuestro estudio, y general a los estudios poblacionales de crecimiento, es la relacionada con la precisión y la fiabilidad de los resultados en función de los instrumentos de medida y con el amplio número de investigadores que llevan a cabo las mediciones al nacimiento. Aunque en condiciones experimentales la homogeneidad en los instrumentos y el hecho de que hayan sido uno o dos los investigadores que han realizado las mediciones a partir del año de vida en este estudio, mejora la precisión de los resultados.

9. CONCLUSIONES

- 1- Existe una elevada incidencia en el número de niños con un crecimiento menor al esperable durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. En el estudio se detecta que un 27,9% de los prematuros < 1.500 g se encuentran afectados de RCEU, incidencia superior a la población afecta de BPEG que es del 12,8%.
- 2- El riesgo de presentar una talla baja a largo plazo es bajo para esta población ya que el 72% de estos niños a los 2 años y el 86% a los 5 años de vida, han presentado un crecimiento recuperador que los sitúa por encima de -2 DE de talla respecto a la población de referencia.
- 3- A los 5 años esta cohorte muestra una talla 2,5 cm inferior a la población de referencia nacida a término.
- 4- Los prematuros de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas a los 5 años de vida el 100% han recuperado su peso, hasta no mostrar diferencias significativas con el peso de la población de referencia nacida a término. Aun así presentan una media de peso 1,5 kg inferior a sus semejantes.
- 5- Los niños más afectados de no haber presentado un crecimiento recuperador de talla a los 5 años son los nacidos con BPEG con un 18%, respecto al 8% de los RCEU y el 4% de los nacidos con APEG. Tienen 4 veces más riesgo los BPEG de no presentar un crecimiento recuperador en 5 años respecto a los nacidos con APEG.
- 6- En la población prematura que presenta BPEG al nacer, el riesgo de no presentar un crecimiento recuperador de talla a los 3 años es del 45%, a los 4 años del 36% y a los 5 años del 18%, con este dato podría valorarse la selección de aquellos pacientes con tallas inferiores a partir de los 4 años (como dicta la normativa europea actual) tributarios de ser tratados con hormona de crecimiento, siendo importante la anticipación en la remisión a consultas de endocrinología pediátrica para su seguimiento y valoración.

- 7- La menor edad gestacional, un inferior peso al nacer, y el uso de ventilación mecánica se han visto correlacionados con el retraso de crecimiento a los 5 años. Al contrario, no se ha objetivado relación con hipertensión materna, madre fumadora, RCIU, enfermedades de repetición durante la infancia, necesidades de oxigenoterapia, tipo de leche tomada durante el período de lactancia, el uso de corticoides perinatales y el sufrir complicaciones perinatales.
- 8- Durante el seguimiento hasta los 5 años de vida el patrón de crecimiento de los diferentes grupos (APEG, BPEG, RCEU) ha sido similar. Consiguiendo una mejoría de peso y talla para los RCEU más rápida, al año de vida, mientras que los BPEG lo presentan entre los 3-4 años.
- 9- No se encuentran diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a los parámetros antropométricos en el estudio.
- 10- A los 5 años el 100% de los APEG han presentado un crecimiento recuperador del PC, en cambio el 18% de los BPEG no han presentado un crecimiento recuperador de PC ni el 12% de los RCEU.

PROPUESTAS TRAS LAS CONCLUSIONES:

La población de recién nacidos pretérmino está aumentando tanto en número como en supervivencia, con la consiguiente aparición y/o aumento de la incidencia de patologías, tales como el retraso de crecimiento. El seguimiento de estos niños es un importante instrumento para aprender a entender y hablar de problemas que puedan ocurrir a largo plazo. Conociendo su desarrollo y los factores que influyen en él, podríamos establecer medidas de prevención y guías de seguimiento para ofrecer una mejor atención y control en estos pacientes.

Con este estudio se demuestra la existencia de una población nada despreciable de niños con RCEU planteando la necesidad de realizar estudios sobre el cuidado nutricional y su desarrollo ponderal y de estatura, con el fin de fomentar como disminuir esa incidencia en las UCIN. Los pacientes de la muestra nacieron durante el 2005, se plantea la realización de un estudio comparativo para ver la posible mejoría en el control prenatal, así como en los cuidados generales de los neonatos y en las prácticas nutricionales tras su ingreso en las unidades neonatales actualmente, 10 años después.

A pesar de todas las adversidades, la mayoría de los niños prematuros alcanzan su potencial de crecimiento aún con la influencia negativa principal de la prematuridad sobre el crecimiento ^{137,300,301}. En nuestro estudio anualmente se ha objetivado una tendencia ascendente y progresiva para la recuperación de la talla en estos prematuros, por esta razón se propone extender el estudio de la muestra hasta la edad adulta y valorar si finalmente todos consiguen un crecimiento equiparable al de la población de referencia (nacidos a término) o por el contrario precisan la valoración de actuaciones previas para su consecución.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Clark, R. H., Thomas, P. & Peabody, J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 111, 986–990 (2003).
2. Euser, A. M., de Wit, C. C., Finken, M. J. J., Rijken, M. & Wit, J. M. Growth of preterm born children. *Horm. Res.* 70, 319–328 (2008).
3. Krauel Vidal, X. et al. [Reduced postnatal growth in very low birth weight newborns with GE < or = 32 weeks in Spain]. *An. Pediatr* 68, 206–212 (Barcelona, 2008).
4. Cooke, R. J., Ford, A., Werkman, S., Conner, C. & Watson, D. Postnatal growth in infants born between 700 and 1,500 g. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 16, 130–135 (1993).
5. Dinerstein, A. et al. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J. Perinatol.* 26, 436–442 (2006).
6. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 75, 976–986 (1985).
7. Martin, C. R. et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 124, 649–657 (2009).
8. Greer, C. F. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation, by Lula O. Lubchenco et al, *Pediatrics*, 1963;32:793-800. *Pediatrics* 102, 237–239 (1998).
9. Sparks, J. W., Girard, J. R. & Battaglia, F. C. An estimate of the caloric requirements of the human fetus. *Biol. Neonate* 38, 113–119 (1980).
10. Zamorano-Jiménez, C. Pérdida de peso corporal y velocidad de crecimiento postnatal en recién nacidos menores de 1,500 gramos durante su estancia en un hospital de tercer nivel. *Perinatol* 26, 187–193 (2012).
11. Grandi, C., Luchtenberg, G. & Rojas, E. ¿Es adecuado el uso de curvas de peso neonatales para el diagnóstico de retardo del crecimiento en recién nacidos prematuros? *Rev. Chil. Pediatr.* 76, 322–323 (2005).
12. González P, et al. Curva nacional de distribución de peso al nacer según edad gestacional. Chile, 1993 a 2000. *Rev. Med. Chil.* 132, 1155–1165 (2004).
13. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series 854, (1995).
14. Dancis, J., O'Connell, J. R. & Holt, L. E. J. A grid for recording the weight of

- premature infants. *J. Pediatr.* 33, 570–572 (1948).
15. Wright, K., Dawson, J. P., Fallis, D., Vogt, E. & Lorch, V. New postnatal growth grids for very low birth weight infants. *Pediatrics* 91, 922–926 (1993).
 16. Gordon B. Avery, Anderson M, H. W. Retardo del crecimiento intrauterino y el neonato pequeño para la edad gestacional, neonatología fisiopatología y manejo del recién nacido. Cap 25. (ed. Panamericana) 411-441. (2001).
 17. Lubchenco, L. O., Hansman, C., Dressler, M. & Boyd, E. Intrauterine growth as estimated from liverborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 32, 793–800 (1963).
 18. Lubchenco, L. O., Hansman, C. & Boyd, E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 37, 403–408 (1966).
 19. Usher, R. & McLean, F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J. Pediatr.* 74, 901–910 (1969).
 20. Brosius, K. K., Ritter, D. A. & Kenny, J. D. Postnatal growth curve of the infant with extremely low birth weight who was fed enterally. *Pediatrics* 74, 778–782 (1984).
 21. Williams, R. L. et al. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet. Gynecol.* 59, 624–632 (1982).
 22. Shaffer, S. G., Quimiro, C. L., Anderson, J. V & Hall, R. T. Postnatal weight changes in low birth weight infants. *Pediatrics* 79, 702–705 (1987).
 23. JRW., Y. in *Fetal and neonatal growth. Vol5.* (ed. Sons, J. W. &) 1–10. (1988).
 24. EM., W. Changes in body composition during growth. *Paediatrics.* 330–42 (1981).
 25. B.W. in *IIº Workshop neonatal: ‘Metabolismo, nutrición y alimentación del prematuro y recién nacido de bajo peso’* 163 (1990).
 26. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, S. E. Estudios españoles de crecimiento 2008. Nuevos patrones antropométricos. *Endocrinol Nutr*;55:484-506. (2008).
 27. Carrascosa Lezcano, A. et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood]. *An. Pediatr. (Barc).* 68, 552–569 (2008).
 28. Lopez de Lara, D. et al. [Evaluation of weight, height and BMI in children,

- adolescents and young adults from the Community of Madrid]. *An. Pediatr. (Barc)*. 73, 305–319 (2010).
29. A.Ferrández, A. Carrascosa, E. Sanchez, A Ferrández, J. P. L.-S. Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2 (Suppl) 59-62 (2010).
 30. Lee, P. A., Kendig, J. W. & Kerrigan, J. R. Persistent short stature, other potential outcomes, and the effect of growth hormone treatment in children who are born small for gestational age. *Pediatrics* 112, 150–162 (2003).
 31. Alberry, M. & Soothill, P. Management of fetal growth restriction. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 92, F62-7 (2007).
 32. Hack, M. et al. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* (2003). doi:10.1542/peds.112.1.e30
 33. Robertson, C. Catch-up growth among very-low-birth-weight preterm infants: a historical perspective. *The Journal of pediatrics* 143, 145–146 (2003).
 34. Horbar, J. D. et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. NIC/Q Project Investigators of the Vermont Oxford Network. *Pediatrics* 107, 14–22 (2001).
 35. Moore, T. et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 345, e7961 (2012).
 36. Cortes Castell, E., Rizo-Baeza, M. M., Aguilar Cordero, M. J., Rizo-Baeza, J. & Gil Guillen, V. Maternal age as risk factor of prematurity in Spain; Mediterranean area. *Nutr. Hosp.* 28, 1536–1540 (2013).
 37. Morof, D. F. et al. Neonatal survival in complex humanitarian emergencies: setting an evidence-based research agenda. *Confl. Health* 8, 8 (2014).
 38. Chan, K. et al. Survival, morbidity, and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185, 220–226 (2001).
 39. Marco, D., Latorra, D. C., Andina, E. & Marco, D. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91222107>. (2003).
 40. Bourlieu, C. et al. Specificity of infant digestive conditions: some clues for developing relevant in vitro models. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 54, 1427–1457 (2014).
 41. Berry, M. A., Abrahamowicz, M. & Usher, R. H. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics* 100, 640–

- 646 (1997).
42. Embleton, N. E., Pang, N. & Cooke, R. J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 107, 270–273 (2001).
 43. Knops, N. B. B. et al. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. *BMC Pediatr.* 5, 26 (2005).
 44. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr. Suppl.* 450, 56–65 (2006).
 45. Sguassero, Y. et al. [Field testing of new WHO growth standards: assessment of anthropometric outcomes of children from 0 to 5 years from Rosario city, Argentina]. *Arch. Argent. Pediatr.* 106, 198–204 (2008).
 46. (WHO), W. H. O. Preterm birth. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
 47. Rodríguez, S. R., Ribera, C. G. De & Garcia, M. P. A. El recién nacido Prematuro 68–77 (2008). doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.05.022
 48. Mireia Jané Checa, M^aJosé Vidal Benedé, Zoa Tomás Bonodo. Indicadors de salut perinatal a Catalunya. Any, 2014. Informe executiu Agència de Salut Pública. Edita Agència de Salut Pública de Catalunya. 1a edició Barcelona (2015). URL http://salutpublica.gencat.cat/ca/vigilancia_salut_publica/monitoratge_perinatal/.
 49. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedad y Problemas relacionados con la Salud. CIE-10, O. M. Definiciones. ed. 3 Panamericana. Vol. 3.1169–1172 (2003)
 50. Rantakallio, P. Groups at risk in low birth weight infants and perinatal mortality. *Acta Paediatr. Scand.* 193, Suppl 193:1+ (1969).
 51. Andrews, B. F., Lorchirachoonkul, V. & Shott, R. J. Small-for-date babies. *Pediatr. Clin. North Am.* 17, 185–198 (1970).
 52. Ounsted, M. K., Moar, V. A. & Scott, A. Small-for-dates babies at the age of four years: health, handicap and developmental status. *Early Hum. Dev.* 8, 243–258 (1983).
 53. Kimberly G.L, C. J. P. in *Manual de Cuidados Neonatales*. Edt Choherty J P, Eichenwald E.C., Stark A.R. 4 Ed (Barc) 3 :50-66 (2005).
 54. Perkin, E. Nacimiento prematuro. Retos y oportunidades de la predicción y la prevención. *PerkinElmer Life Anal. Sci.* 80 (2009).

55. Ballabriga A, C. A. in *Nutricion en la infancia y adolescencia* 1–51. Capitulo 6. 245. (2001).
56. Lemus Lago Elia Rosa, Lima Enríquez Elba, Batista Moliner Ricardo, O. L. de la R. Bajo peso al nacer, crecimiento y desarrollo en el primer año de vida. *Rev Cuba. Med Gen Integr* [Internet]. 13(2), 150–158
57. Unceta-barrenechea, A. A. & Conde, A. A. Recién nacido de peso elevado. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología* Cap.10, 85-90 (2008).
58. Toda, L. I. Niño Pequeño Para La Edad Gestacional Recomendaciones Para El Seguimiento Clínico. 1–23. *Anales de Pediatría (Barc)*. 2012; 76 (2): 104.e1-104.e7.
59. Lee, P. A., Chernausek, S. D., Hokken-Koelega, A. C. S. & Czernichow, P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 111, 1253–1261 (2003).
60. de Zegher, F. et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2816–2821 (2000).
61. Chatelain, P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr. Regul.* 34, 33–36 (2000).
62. Jorge Flores A, Jaime Alarcón R. Recién nacido pequeño para la edad gestacional. Disponible en: http://200.72.129.100/hso/guiasclinicasneo/12_RN_Pequeno_para_edad_gestacional.pdf
63. Ballabriga A, Carrascosa. A. *Nutrición en la infancia y adolescencia*. Tomo 1. Cap. 1. Madrid: Editorial Ergon, 1-53 (2006).
64. Carrascosa, A. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino. *An. Pediatría* 58, 55–73 (2003).
65. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, R. F. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Edimsa. Madrid 890-910 (2000).
66. Sánchez González, E. et al. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An. Pediatr.* 74, (2011).
67. C.G. Redondo Figuero, A. Santamaría Pablos, J. Mazaira Salcedo, M. R. O. O. & P.M. De Rufino Rivas. Crecimiento fetal, nutrición de la embarazada y teoría del

- programming fetal. *Bol Pediatr* 53, 2–12 (2013).
68. Lampl, M., Veldhuis, J. D. & Johnson, M. L. Saltation and stasis: a model of human growth. *Science* 258, 801–803 (1992).
 69. Lampl, M. & Johnson, M. L. Infant growth in length follows prolonged sleep and increased naps. *Sleep* 34, 641–650 (2011).
 70. Hermanussen, M. Tempo and amplitude in growth. *Georgian Med. News* 83–88 (2011).
 71. Rolland-Cachera, M. F. et al. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 39, 129–135 (1984).
 72. Rolland-Cachera, M. F., Deheeger, M., Maillot, M. & Bellisle, F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int. J. Obes. (Lond)*. 30 Suppl 4, S11-7 (2006).
 73. Brisbois, T. D., Farmer, A. P. & McCargar, L. J. Early markers of adult obesity: a review. *Obes. Rev.* 13, 347–367 (2012).
 74. Waddington, C. H. Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters. *Nature* 183, 1654–1655 (1959).
 75. Salazar-Ciudad, I. On the origins of morphological variation, canalization, robustness, and evolvability. *Integr. Comp. Biol.* 47, 390–400 (2007).
 76. Lehner, B. Genes confer similar robustness to environmental, stochastic, and genetic perturbations in yeast. *PLoS One* 5, e9035 (2010).
 77. Hermanussen, M., Largo, R. H. & Molinari, L. Canalisation in human growth: a widely accepted concept reconsidered. *Eur. J. Pediatr.* 160, 163–167 (2001).
 78. Lampl, M. et al. Downward percentile crossing as an indicator of an adverse prenatal environment. *Ann. Hum. Biol.* 35, 462–474 (2008).
 79. Prader, A., Tanner, J. M. & von Harmack, G. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J. Pediatr.* 62, 646–659 (1963).
 80. Batista, R. F. L., Silva, A. A. M., Barbieri, M. A., Simoes, V. M. F. & Bettioli, H. Factors associated with height catch-up and catch-down growth among schoolchildren. *PLoS One* 7, e32903 (2012).
 81. Zeltser, L. M. Increased adiposity programmed by catch-up growth: requirement for leptin signals? *Endocrinology* 152, 337–339 (2011).
 82. Miller, B. S. et al. Determinants of catch-up growth in international adoptees from

- eastern europe. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2010, 107-252 (2010).
83. Fustinana CA, Ceriani Cernadas JM, L. H. Influencia de la morbilidad neonatal severa y el retardo de crecimiento intrauterino sobre el crecimiento y la morbilidad postalta de niños con muy bajo peso al nacer. *Arch Arg Pediatr.* (85): 223-32 (1987).
 84. Boersma, B. & Wit, J. M. Catch-up growth. *Endocr. Rev.* 18, 646–661 (1997).
 85. West-Eberhard, M. J. Developmental plasticity and the origin of species differences. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102 Suppl, 6543–6549 (2005).
 86. Tzoulaki, I. et al. Relation of immediate postnatal growth with obesity and related metabolic risk factors in adulthood: the northern Finland birth cohort 1966 study. *Am. J. Epidemiol.* 171, 989–998 (2010).
 87. Larnkjaer, A. et al. Effect of growth in infancy on body composition, insulin resistance, and concentration of appetite hormones in adolescence. *Am. J. Clin. Nutr.* 91, 1675–1683 (2010).
 88. Gillman, M. W. The first months of life: a critical period for development of obesity. *The American journal of clinical nutrition* 87, 1587–1589 (2008).
 89. Botton, J., Heude, B., Maccario, J., Ducimetiere, P. & Charles, M.-A. Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am. J. Clin. Nutr.* 87, 1760–1768 (2008).
 90. Gabory, A., Attig, L. & Junien, C. Epigenetic mechanisms involved in developmental nutritional programming. *World J. Diabetes* 2, 164–175 (2011).
 91. Godfrey, K. M. & Barker, D. J. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 4, 611–624 (2001).
 92. Jones, J. H. Fetal programming: adaptive life-history tactics or making the best of a bad start? *Am. J. Hum. Biol.* 17, 22–33 (2005).
 93. Lucas, A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found. Symp.* 156, 35–38 (1991).
 94. Barker, D. J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition* 13, 807–813 (1997).
 95. J. Martín Calama, M. Martín, Ballester, A. Cribado clínico en el niño con talla baja. 119–154. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/documentos/publicaciones/2002TIEF/Cap06.pdf>
 96. Fustiñana, C. Patrón de crecimiento de niños con bajo peso de nacimiento, para

- asegurar un buen futuro en cuanto a la salud y la nutrición. Impacto del Crecim. y Desarrollo. Tempr. sobre la salud y bienestar la población. Perspect. y reflexiones desde el Cono Sur. 85–101 (2009).
97. Karlberg, J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 350, 70–94 (1989).
 98. Finozzi, R. & Mendoza, B. El paciente con talla baja. Enfoque clínico y terapéutico. *Rev. Tendencias en Medicina* • Octubre 2013; Año XXI N° 43: 138-1422–4 (2013).
 99. Regnault, T. R. H., de Vrijer, B. & Anthony, R. V. The IGF-II-deficient placenta: aspects of its function. *Trends Endocrinol. Metab.* 13, 410–412 (2002).
 100. Cresswell, J. L. et al. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet (London, England)* 350, 1131–1135 (1997).
 101. Whitaker, R. C. & Dietz, W. H. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J. Pediatr.* 132, 768–776 (1998).
 102. Iwamoto, H. S., Murray, M. A. & Chernausek, S. D. Effects of acute hypoxemia on insulin-like growth factors and their binding proteins in fetal sheep. *Am. J. Physiol.* 263, E1151-6 (1992).
 103. DT., H. Maternal factors, fetal size and placental ratio at 18 weeks: their relationship to final size. *Early fetal growth and development.* (1994).
 104. Godfrey, K., Robinson, S., Barker, D. J., Osmond, C. & Cox, V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ* 312, 410–414 (1996).
 105. Fowden, A. L. & Forhead, A. J. Endocrine regulation of feto-placental growth. *Horm. Res.* 72, 257–265 (2009).
 106. Backeljauw, P. F., Dattani, M. T., Cohen, P., & Rosenfeld, R. G. (2014). Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In *Pediatric Endocrinology: Fourth Edition* Elsevier Inc.. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4858-7.00019-6.
 107. Juul, A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm. IGF Res.* 13, 113–170 (2003).
 108. Grandi, C., Tapia, J. L. & Marshall, G. [An assessment of the severity, proportionality and risk of mortality of very low birth weight infants with fetal growth restriction. A multicenter South American analysis]. *J. Pediatr. (Rio. J.)* 81,

- 198–204 (2005).
109. Hediger, M. L., Scholl, T. O., Schall, J. I., Miller, L. W. & Fischer, R. L. Fetal growth and the etiology of preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* 85, 175–182 (1995).
 110. Ehrenkranz, R. A. et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 104, 280–289 (1999).
 111. Pauls, J., Bauer, K. & Versmold, H. Postnatal body weight curves for infants below 1000 g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. *Eur. J. Pediatr.* 157, 416–421 (1998).
 112. Aguilar Cordero¹, M. J., Sánchez López², A. M., Villar³, N. M., Hermoso Rodríguez⁴, E. & Latorre García⁵, J. Efecto de la nutrición sobre el crecimiento y el neurodesarrollo en el recién nacido prematuro; revisión sistemática Effect of nutrition on growth and neurodevelopment in the preterm infant: a systematic review. *Nutr. Hosp.* 31, 716–729 (2015).
 113. Nutrition Committee, C. P. S. Feeding the lowbirth-weight infants. *Can Med Assoc J.* 124, 1301–1331 (1981).
 114. Ziegler, E. E., Carlson, S. J. & Nelson, S. E. Interventional strategies to promote appropriate growth. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 74, 181–192 (2013).
 115. Kalhan, S. C. & Wilson-Costello, D. Prematurity and programming: contribution of neonatal Intensive Care Unit interventions. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 4, 121–133 (2013).
 116. Ditzenberger, G. Nutritional support for premature infants in the neonatal intensive care unit. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 26, 181–198 (2014).
 117. De Curtis, M. & Rigo, J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 93, 1563–1568 (2004).
 118. Vinall, J. et al. Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Sci. Transl. Med.* 5, 168ra8 (2013).
 119. Hochberg, Z. & Albertsson-Wikland, K. Evo-devo of infantile and childhood growth. *Pediatr. Res.* 64, 2–7 (2008).
 120. Amador-Licona, N. et al. Catch-up growth in infants born small for gestational age--a longitudinal study. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 20, 379–386 (2007).
 121. Itabashi, K. et al. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum. Dev.* 83, 327–333 (2007).
 122. Casey, P. H., Kraemer, H. C., Bernbaum, J., Yogman, M. W. & Sells, J. C. Growth

- status and growth rates of a varied sample of low birth weight, preterm infants: a longitudinal cohort from birth to three years of age. *J. Pediatr.* 119, 599–605 (1991).
123. Ernst, J. A., Bull, M. J., Rickard, K. A., Brady, M. S. & Lemons, J. A. Growth outcome and feeding practices of the very low birth weight infant (less than 1500 grams) within the first year of life. *J. Pediatr.* 117, S156-66 (1990).
 124. Saigal, S. et al. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatr. Res.* 60, 751–758 (2006).
 125. Roberts, G. et al. Growth of extremely preterm survivors from birth to 18 years of age compared with term controls. *Pediatrics* 131, e439-45 (2013).
 126. Euser, A. M. et al. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am. J. Clin. Nutr.* 81, 480–487 (2005).
 127. Kytnarova, J. et al. Post-natal growth of 157 children born as extremely premature neonates. *J. Paediatr. Child Health* 47, 111–116 (2011).
 128. Bracewell, M. A., Hennessy, E. M., Wolke, D. & Marlow, N. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 93, F108-14 (2008).
 129. Hack, M., Fanaroff, A.A. Growth patterns in the ICN graduate. in: R.A. Ballard (Ed.) *Pediatric Care of the ICN Graduate*. WB Saunders, Philadelphia; 1988:33.
 130. Hack, M. et al. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N. Engl. J. Med.* 325, 231–237 (1991).
 131. Finken, M. J. J., Dekker, F. W., de Zegher, F. & Wit, J. M. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 118, 640–643 (2006).
 132. Fenton, T. R., McMillan, D. D. & Sauve, R. S. Nutrition and growth analysis of very low birth weight infants. *Pediatrics* 86, 378–383 (1990).
 133. Philip, A. G. Neonatal mortality rate: is further improvement possible? *J. Pediatr.* 126, 427–433 (1995).
 134. Fabre, E. et al. Perinatal mortality in term and post-term births. *J. Perinat. Med.* 24, 163–169 (1996).

135. Horbar, J. D., Wright, E. C. & Onstad, L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. The Members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 92, 191–196 (1993).
136. Trebar, B., Traunecker, R., Selbmann, H.-K. & Ranke, M. B. Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW): results of a study of 1,320 children in Germany. *Pediatr. Res.* 62, 209–214 (2007).
137. Ford, G. W., Doyle, L. W., Davis, N. M. & Callanan, C. Very low birth weight and growth into adolescence. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 154, 778–784 (2000).
138. Strauss, R. S. & Dietz, W. H. Effects of intrauterine growth retardation in premature infants on early childhood growth. *J. Pediatr.* 130, 95–102 (1997).
139. Cutfield, W. S. et al. The endocrine consequences for very low birth weight premature infants. *Growth Horm. IGF Res.* 14 Suppl A, S130-5 (2004).
140. Qvigstad, E. et al. Prediction of height achievement at five years of age in children born very preterm or with very low birth weight: continuation of catch-up growth after two years of age. *Acta Paediatr.* 82, 444–448 (1993).
141. Elliman, A., Bryan, E., Elliman, A., Walker, J. & Harvey, D. The growth of low-birth-weight children. *Acta Paediatr.* 81, 311–314 (1992).
142. Latal-Hajnal B., von Siebenthal, K., Kovari, H., Bucher, H. U. & Largo, R. H. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J. Pediatr.* 143, 163–170 (2003).
143. Forrester, T. E. et al. Fetal growth and cardiovascular risk factors in Jamaican schoolchildren. *BMJ* 312, 156–160 (1996).
144. Eriksson, J. G. et al. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 318, 427–431 (1999).
145. Barker, D. J. P., Eriksson, J. G., Forsen, T. & Osmond, C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int. J. Epidemiol.* 31, 1235–1239 (2002).
146. Hofman, P. L., Regan, F. & Cutfield, W. S. Prematurity--another example of perinatal metabolic programming? *Horm. Res.* 66, 33–39 (2006).
147. Forsen, T., Eriksson, J. G., Tuomilehto, J., Osmond, C. & Barker, D. J. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease:

- longitudinal study. *BMJ* 319, 1403–1407 (1999).
148. Ravelli, A. C. et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* (London, England) 351, 173–177 (1998).
 149. Loui, A. et al. Growth in high risk infants <1500 g birthweight during the first 5 weeks. *Early Hum. Dev.* 84, 645–650 (2008).
 150. Kan, E., Roberts, G., Anderson, P. J. & Doyle, L. W. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children. *Early Hum. Dev.* 84, 409–416 (2008).
 151. Bertino, E. et al. Weight growth velocity of very low birth weight infants: role of gender, gestational age and major morbidities. *Early Hum. Dev.* 85, 339–347 (2009).
 152. Morgan C, B. I. Improving early protein intake for very preterm infants using a standardised concentrated parenteral nutrition formulation. *Eur. e-journal Clin. Nutr. Metab.* 4, e324–e328 (2009).
 153. Román., J. P. Talla baja. Vol. num.6. *Pediatría Integr.* XV, 544–567 (2011).
 154. 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* 320, 967–971 (2000).
 155. Grupo de trabajo PEG, Sociedad española de endocrinología pediátrica. De Arriba Muñoz, Antonio; Bosch Muñoz, Jordi; Cabanas Rodríguez, Paloma; Cañete Estrada, Ramón; íez Lopez, I. Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG.ed. aula Médica.5-33 (2012).
 156. Haas, J. E. et al. Relationship between epidemiologic risk factors and clinicopathologic findings in the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 91, 106–112 (1993).
 157. Anderson MS, H. W. J. in *Pathophysiology and management of the newborn*. (ed. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, E.) 411–44 (Lippincott Williams and Wilkins., 1999).
 158. de Onis, M., Blossner, M. & Villar, J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur. J. Clin. Nutr.* 52 Suppl 1, S5-15 (1998).
 159. Morales-Rosello, J. Physiologic restriction versus genetic weight potential: study in normal fetuses and in fetuses with intrauterine growth retardation. *J. Ultrasound Med.* 18, 343–347 (1999).

160. Metcalf, J. Clinical assessment of nutritional status at birth. Fetal malnutrition and SGA are not synonymous. *Pediatr. Clin. North Am.* 41, 875–891 (1994).
161. Goldenberg, R. L. et al. Intrauterine growth retardation: standards for diagnosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 271–277 (1989).
162. José Manuel Rial Rodríguez, M. R. P. *Peso al nacer, Nutrición Infantil y Patología Del Adulto.* Universidad Internacional Menendez Pelayo UIMP. I.S.B.N 978-84-613-5130-5. 7-83 (2008).
163. Piper, J. M. et al. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet. Gynecol.* 87, 169–174 (1996).
164. Lackman, F., Capewell, V., Richardson, B., daSilva, O. & Gagnon, R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 946–953 (2001).
165. Bukowski, R., Gahn, D., Denning, J. & Saade, G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185, 463–467 (2001).
166. Newnham, J. Consequences of fetal growth restriction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 10, 145–149 (1998).
167. Vik, T. et al. Body proportions and early neonatal morbidity in small-for-gestational-age infants of successive births. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 165, 76–81 (1997).
168. Barker, D. J. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* (London, England) 341, 938–941 (1993).
169. Paz, I. et al. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am. J. Dis. Child.* 147, 337–339 (1993).
170. Karlberg, J. & Albertsson-Wikland, K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr. Res.* 38, 733–739 (1995).
171. Clayton, P. E. et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 804–810 (2007).
172. Bobinski, R., Mikulska, M., Mojska, H., Ulman-Wodarz, I. & Sadowska, P. Assessment of the diet components of pregnant women as predictors of risk of preterm birth and born baby with low birth weight. *Ginekol. Pol.* 86, 292–299

- (2015).
173. 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.* 103, 498–503 (2014).
 174. Olsen, I. E., Groveman, S. A., Lawson, M. L., Clark, R. H. & Zemel, B. S. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 125, e214-24 (2010).
 175. Shan, H. M., Cai, W., Cao, Y., Fang, B. H. & Feng, Y. Extrauterine growth retardation in premature infants in Shanghai: a multicenter retrospective review. *Eur. J. Pediatr.* 168, 1055–1059 (2009).
 176. Reaven, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595–1607 (1988).
 177. Ortiz-Espejo, M. et al. Changes in plasma adipokines in prepubertal children with a history of extrauterine growth restriction. *Nutrition* 29, 1321–1325 (2013).
 178. Bacchetta, J. et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int.* 76, 445–452 (2009).
 179. Sakurai, M., Itabashi, K., Sato, Y., Hibino, S. & Mizuno, K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks. *Pediatr. Int.* 50, 70–75 (2008).
 180. Garite, T. J., Clark, R. & Thorp, J. A. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191, 481–487 (2004).
 181. Yu, V. Y. H. Extrauterine growth restriction in preterm infants: importance of optimizing nutrition in neonatal intensive care units. *Croat. Med. J.* 46, 737–743 (2005).
 182. Radmacher, P. G., Looney, S. W., Rafail, S. T. & Adamkin, D. H. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J. Perinatol.* 23, 392–395 (2003).
 183. Coverston, C. R. & Schwartz, R. Extrauterine growth restriction: a continuing problem in the Nicu. *Mcn. Am. J. Matern. Child Nurs.* 30, 101–108 (2005).
 184. Chen, J., Stahl, A., Hellstrom, A. & Smith, L. E. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* 23, 173–178 (2011).
 185. Casey, P. H. Growth of low birth weight preterm children. *Semin. Perinatol.* 32,

- 20–27 (2008).
186. Ortiz Espejo, M., Gil Campos, M., Muñoz Villanueva, M. C. & Pérez Navero, J. L. Alteraciones metabólicas en prepúberes con retraso del crecimiento extrauterino. *An. Pediatr.* 77, 247–253 (2012).
 187. Pampanini, V. et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. *Eur. J. Pediatr.* 174, 33–41 (2015).
 188. Ong, K. K. et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 1145–1148 (1999).
 189. de Beer, M., van Eijnsden, M., Vrijkotte, T. G. M. & Gemke, R. J. B. J. Early growth patterns and cardiometabolic function at the age of 5 in a multiethnic birth cohort: the ABCD study. *BMC Pediatr.* 9, 23 (2009).
 190. Karlberg, J. P., Albertsson-Wikland, K., Kwan, E. Y., Lam, B. C. & Low, L. C. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm. Res.* 48 Suppl 1, 17–24 (1997).
 191. Albertsson-Wikland, K., Wennergren, G., Wennergren, M., Vilbergsson, G. & Rosberg, S. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr.* 82, 438–443 (1993).
 192. Albertsson-Wikland, K. & Karlberg, J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr. Suppl.* 423, 193–195 (1997).
 193. Saenger, P., Czernichow, P., Hughes, I. & Reiter, E. O. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr. Rev.* 28, 219–251 (2007).
 194. Hokken-Koelega, A. C. et al. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr. Res.* 38, 267–271 (1995).
 195. Singhal, A. & Lucas, A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet (London, England)* 363, 1642–1645 (2004).
 196. de Onis, M. & Habicht, J. P. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am. J. Clin. Nutr.* 64, 650–658 (1996).
 197. Cárdenas-lópez, D. C., Haua-navarro, D. K. & Suverza-fernández, D. A. Anthropometric assessment in newborns. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 62, 6–8 (2005).
 198. González, M. & Pino, J. Estudio comparativo de las curvas de crecimiento

- NCHS/OMS: Evaluación del estado nutricional e implicancias en un centro de salud familiar. *Rev. Chil. Nutr.* 37, 169–177 (2010).
199. Domínguez Ortega, F., Cidras Pidre, M. & González Azpeitia, G. Crecimiento postnatal de los recién nacidos de muy bajo peso: Valoración mediante un nuevo índice somatométrico. *An Esp Pediatr* 47, 508–514 (1997).
 200. Hermanussen, M. Auxology: an update. *Horm. Res. Paediatr.* 74, 153–164 (2010).
 201. Corkins, Mark R.; Balint, Jane; Corkins, Kelly Green; Bobo, Elizabeth; Plogsted, Steve; Yaworski, J. A. A.S.P.E.N. *Pediatric Nutrition Support Handbook*. (2015).
 202. Lohman TG, Roche AF, M. R. *Anthropometric standardization reference manual*. ed. Champaign IL: Human Kinetics books. (Pp:vi 177) (1998).
 203. Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M. & Dietz, W. H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320, 1240–1243 (2000).
 204. Martínez Costa C, P. G. C. in *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición*. (ed. Junta Directiva de la SEGHNP, C.) 313–18. (2010).
 205. Martínez Costa, C. & Pedrón Giner, C. 5 Valoración del estado nutricional. *Protoc. diagnóstico-terapéuticos* 1, 314–318 (2012).
 206. Moyer-Mileur, L. J. Anthropometric and laboratory assessment of very low birth weight infants: the most helpful measurements and why. *Semin. Perinatol.* 31, 96–103 (2007).
 207. K., C. in *Nutritional care for high-risk newborns*. (ed. Groh-Wargo S, Thompson M, Cox JH, E.) 11–22 (Percept Press, 2000).
 208. CA., F. in *Neonatología práctica* (ed. C., C.) 60–78 (Editorial Médica Panamericana, 1998).
 209. OMS. *Medición del cambio del estado nutricional*. ed. Ginebra. 105 p. (1983). Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/38772>
 210. S., E. A. Una nueva referencia internacional de crecimiento infantil. *Rev Chil Pediatr* 78 (2), 186–192 (2007).
 211. J., Rivera. Referencia del crecimiento: un instrumento en el contexto de la atención primaria de salud. *Food Nutr Bull*; 25:1 (Suppl 1): S15-S26. (2004).
 212. Carrascosa, A., Yeste, D., Copil, A. & Gussinye, M. [Secular growth changes. Weight, height and body mass index values in infant, children, adolescent and young adults from Barcelona population]. *Med. Clin. (Barc)*. 123, 445–451 (2004).

213. Sauve R, C. J. in Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines. (ed. Tsang R, Uauy R, Koletzco B, Z. S.) 357–81 (Digital. Educational Publishing., 2005).
214. Carrascosa Lezcano, A. et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: weight and height values in newborns of 26-42 weeks of gestational age]. *An. Pediatr. (Barc)*. 68, 544–551 (2008).
215. Hernández M, Sánchez E, S. B. in Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. (ed. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, E.) 1441—99 (2000).
216. de la Puente, M. L., Canela, J., Alvarez, J., Salleras, L. & Vicens-Calvet, E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). *Ann. Hum. Biol.* 24, 435–452 (1997).
217. Als., A. C. et. Estudios españoles de crecimiento 2010. *Rev. española Endocrinol. pediátrica* 1, 59–62 (2011).
218. Ferrandez A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, E. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood. anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Erratum PER Suppl.* 4, 423–642 (2006).
219. De Onis, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Heal. Organ.* 85, 812–819 (2007).
220. Nickavar, A. & Assadi, F. Managing hypertension in the newborn infants. *Int. J. Prev. Med.* 5, S39-43 (2014).
221. Iriondo, M. et al. A survey of neonatal resuscitation in Spain: gaps between guidelines and practice. *Acta Paediatr.* 98, 786–791 (2009).
222. Pellicer, A. et al. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics* 123, 1369–1376 (2009).
223. Zhang, X. & Kramer, M. S. Variations in mortality and morbidity by gestational age among infants born at term. *J. Pediatr.* 154, 358–62, 362.e1 (2009).
224. Segura, S. A. Seguimiento del recién nacido prematuro y del niño de alto riesgo biológico. *Pediatr Integral* 2014; XVIII(6): 344-355
225. Barker, D. J. P. Human growth and cardiovascular disease. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 61, 21–38 (2008).
226. Plagemann, A. & Harder, T. Premature birth and insulin resistance. *The New England journal of medicine* 352, 939–940 (2005).
227. Luo, Z.-C., Xiao, L. & Nuyt, A.-M. Mechanisms of developmental programming

- of the metabolic syndrome and related disorders. *World J. Diabetes* 1, 89–98 (2010).
228. Willemsen, R. H., de Kort, S. W. K., van der Kaay, D. C. M. & Hokken-Koelega, A. C. S. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 452–458 (2008).
 229. Vickers, M. H. Developmental programming of the metabolic syndrome - critical windows for intervention. *World J. Diabetes* 2, 137–148 (2011).
 230. McMillen, I. C. & Robinson, J. S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol. Rev.* 85, 571–633 (2005).
 231. Jones, J. E. et al. Mechanisms of fetal programming in hypertension. *Int. J. Pediatr.* 2012, 584831 (2012).
 232. Osmond, C., Barker, D. J., Winter, P. D., Fall, C. H. & Simmonds, S. J. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 307, 1519–1524 (1993).
 233. Leon, D. A. et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 317, 241–245 (1998).
 234. Frankel, S., Elwood, P., Sweetnam, P., Yarnell, J. & Smith, G. D. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* (London, England) 348, 1478–1480 (1996).
 235. Tappy, L. Adiposity in children born small for gestational age. *Int. J. Obes. (Lond.)* 30 Suppl 4, S36-40 (2006).
 236. Ismail-Beigi, F., Catalano, P. M. & Hanson, R. W. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 291, E439-40 (2006).
 237. Forsen, T. et al. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 133, 176–182 (2000).
 238. Lindsay, R. S. & Bennett, P. H. Type 2 diabetes, the thrifty phenotype - an overview. *Br. Med. Bull.* 60, 21–32 (2001).
 239. Hales, C. N. & Barker, D. J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35, 595–601 (1992).

240. Barker, D. J. P. & Bagby, S. P. Developmental antecedents of cardiovascular disease: a historical perspective. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 2537–2544 (2005).
241. Bagby, S. P. Developmental hypertension, nephrogenesis, and mother's milk: programming the neonate. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 18, 1626–1629 (2007).
242. Brenner, B. M. & Chertow, G. M. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2, 691–695 (1993).
243. Brenner, B. M. & Chertow, G. M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am. J. Kidney Dis.* 23, 171–175 (1994).
244. Xu, Y., Williams, S. J., O'Brien, D. & Davidge, S. T. Hypoxia or nutrient restriction during pregnancy in rats leads to progressive cardiac remodeling and impairs postischemic recovery in adult male offspring. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 20, 1251–1253 (2006).
245. Corstius, H. B. et al. Effect of intrauterine growth restriction on the number of cardiomyocytes in rat hearts. *Pediatr. Res.* 57, 796–800 (2005).
246. Bilbo, S. D. & Schwarz, J. M. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Front. Behav. Neurosci.* 3, 14 (2009).
247. Marques, T. M. et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr. Opin. Biotechnol.* 21, 149–156 (2010).
248. Kaplan, J. L., Shi, H. N. & Walker, W. A. The role of microbes in developmental immunologic programming. *Pediatr. Res.* 69, 465–472 (2011).
249. Xiao, R., Hennings, L. J., Badger, T. M. & Simmen, F. A. Fetal programming of colon cancer in adult rats: correlations with altered neonatal growth trajectory, circulating IGF-I and IGF binding proteins, and testosterone. *J. Endocrinol.* 195, 79–87 (2007).
250. Turner, S. Perinatal programming of childhood asthma: early fetal size, growth trajectory during infancy, and childhood asthma outcomes. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 962923 (2012).
251. Martino, D. & Prescott, S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 139, 640–647 (2011).
252. Azad, M. B. & Kozyrskyj, A. L. Perinatal programming of asthma: the role of gut

- microbiota. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 932072 (2012).
253. Lanham, S. A., Bertram, C., Cooper, C. & Oreffo, R. O. C. Animal models of maternal nutrition and altered offspring bone structure--bone development across the lifecourse. *Eur. Cell. Mater.* 22, 321–32; discussion 332 (2011).
 254. Cooper, C., Harvey, N., Javaid, K., Hanson, M. & Dennison, E. Growth and bone development. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 61, 53–68 (2008).
 255. de Carlos Castresana, Y. et al. Crecimiento posnatal hasta los dos años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. *An. Pediatría* 62, 312–319 (2005).
 256. Jordan, I. M., Robert, A., Francart, J., Sann, L. & Putet, G. Growth in extremely low birth weight infants up to three years. *Biol. Neonate* 88, 57–65 (2005).
 257. Casey, P. H., Whiteside-Mansell, L., Barrett, K., Bradley, R. H. & Gargus, R. Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. *Pediatrics* 118, 1078–1086 (2006).
 258. Wood, N. S. et al. The EPICURE study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 90, F134-40 (2005).
 259. Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. *Pediatrics* 122, 1119–1126 (2008).
 260. Salas, S. Seguimiento tras el alta del recién nacido pretérmino con un peso al nacimiento inferior a 1.500 g. *An. Pediatr. Contin.* 4, 335–343 (2006).
 261. Hernández González, N. et al. Morbilidad a los dos años de edad en niños con un peso al nacimiento menor de 1.500 g. *An. Pediatría* 62, 320–327 (2005).
 262. Kitchen, W. H. et al. Very low birth weight and growth to age 8 years. II: Head dimensions and intelligence. *Am. J. Dis. Child.* 146, 46–50 (1992).
 263. Powls, A., Botting, N., Cooke, R. W., Pilling, D. & Marlow, N. Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlation with perinatal and outcome variables. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 75, F152-7 (1996).
 264. Cooke, R. W. I. & Foulder-Hughes, L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch. Dis. Child.* 88, 482–487 (2003).
 265. Sullivan K, G. J. Nutritional Anthropometry. Epi Info Version 5.A word processing, database and Statistics System for Epidemiology on microcomputers.

- Stone Mountain, Georgia, 175-92 (1990).
266. Alonso Ojembarrena, A., Cano Fernández, J., Girón Velasco, A., Yep Chullen, G. & Sánchez Bayle, M. Peso al nacimiento y tabaquismo familiar. *An. Pediatría* 63, 116–119 (2005).
 267. Hern, M. C. Análisis de los resultados Método Se realizó un estudio epidemiológico. 25, 64–69 (1999).
 268. Jonusas, S. & Cernadas, J. Efectos de la hipertensión arterial durante el embarazo sobre el peso al nacer, el retardo del crecimiento intrauterino y la evolución neonatal. Estudio caso-control apareado. *An Esp Pediatr* 52–56 (1999).
 269. Zaw, W., Gagnon, R. & da Silva, O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics* 111, 1273–1277 (2003).
 270. Cooke, R. W. I. Conventional birth weight standards obscure fetal growth restriction in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 92, F189-92 (2007).
 271. J.Jordán. El crecimiento y el desarrollo humano. *Temas de actualización en Pediatría*;1; 3-27 (1975).
 272. Thomas, P., Peabody, J., Turnier, V. & Clark, R. H. A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. *Pediatrics* 106, E21 (2000).
 273. M., G. G. Factores asociados con el bajo y alto peso al nacer. *Am J Epidemiol* 96(3), 161–72 (1972).
 274. Elia Rosa Lemus Lago, Elba Lima Enríquez, R. B. M. y L. de la R. O. Bajo peso al nacer, crecimiento y desarrollo en el primer año de vida. *Rev Cuba. Med Gen Integr Ciudad La Habana* vol.13, (1997).
 275. Horemuzova, E., Soder, O. & Hagenas, L. Growth charts for monitoring postnatal growth at NICU of extreme preterm-born infants. *Acta Paediatr.* 101, 292–299 (2012).
 276. Candebat Márquez Z, J. M. I. Morbimortalidad del recién nacido bajo peso para su edad gestacional. *Rev Cuba. Obs. Ginecol* 7(1), 10 (1981).
 277. M., A. Influencia de la nutrición sobre el crecimiento somático. *Rev Cuba. Pediatr* 47, 535 (1975).
 278. O., M. F. Crecimiento en el primer año de vida del recién nacido de bajo peso, pretérmino y dismaduro. *Rev Cuba. Pediatr* 48(2), 137–53 (1976).
 279. Garcia-Munoz Rodrigo, F., Diez Recinos, A. L., Garcia-Alix Perez, A., Figueras

- Aloy, J. & Vento Torres, M. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: the EPI-SEN Study. *Neonatology* 107, 120–129 (2015).
280. Ramel, S. E. et al. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology* 102, 19–24 (2012).
281. Belfort, M. B. et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 128, e899-906 (2011).
282. Pfister, K. M. et al. Exploratory study of the relationship of fat-free mass to speed of brain processing in preterm infants. *Pediatr. Res.* 74, 576–583 (2013).
283. Belfort, M. B., Gillman, M. W., Buka, S. L., Casey, P. H. & McCormick, M. C. Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J. Pediatr.* 163, 1564–1569.e2 (2013).
284. García-Alix A, Sáenz-de Pipaón M, Martínez M, Salas-Hernández S, Q. J. Utilidad del perímetro cefálico en el neonato para anticipar problemas en el neurodesarrollo. *Rev Neurol* 39 (06), 548–554 (2004).
285. Uhing, M. R. & Das, U. G. Optimizing growth in the preterm infant. *Clin. Perinatol.* 36, 165–176 (2009).
286. García P, San Feliciano L, Benito F, García R, Guzmán J, S. S. & Al., E. Seguimiento de recién nacidos de peso menor o igual a 1.500 g y edad gestacional menor o igual a 32 semanas durante los 2 primeros años de edad corregida: comparación de 2 periodos de tiempo. *An. Pediatr.* 72, 377–384 (2010).
287. Bustos Lozano, G. et al. [Changes in weight, length and head circumference in premature newborn babies weighing less than 1,500 grams at birth]. *An. Esp. Pediatr.* 48, 283–287 (1998).
288. Figueras Aloy, J., Molina Gonzalez, J., Vaca Castro, A. & Jimenez Gonzalez, R. [Factors related to the normalization of weight of premature infants]. *An. Esp. Pediatr.* 34, 103–106 (1991).
289. Wocadlo, C. & Rieger, I. Developmental outcome at 12 months corrected age for infants born less than 30 weeks gestation: influence of reduced intrauterine and postnatal growth. *Early Hum. Dev.* 39, 127–137 (1994).
290. Boguszewski, M. C. S., Karlsson, H., Wollmann, H. A., Wilton, P. & Dahlgren, J. Growth hormone treatment in short children born prematurely--data from KIGS.

- J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, 1687–1694 (2011).
291. Dahlgren, J. & Wikland, K. A. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr. Res.* 57, 216–222 (2005).
 292. Argente, J. et al. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 3095–3101 (2007).
 293. Rial Rodriguez, J. M. et al. [Growth hormone treatment in small for gestational age children in Spain]. *An. Pediatr. (Barc)*. doi:10.1016/j.anpedi.2016.04.001 (2016).
 294. Rodriguez Arnao, M. D. et al. The DATAC study: a new growth database. Description of the epidemiology, diagnosis and therapeutic attitude in a group of Spanish children with short stature. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 27, 1201–1208 (2014).
 295. López Sigüero JP, Martínez Aedo MJ, Bermúdez JA, C. N. & Lechuga JL, Gutiérrez A, et al. Eficacia y seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en niños pequeños para su edad gestacional: Análisis intermedio a 3 años. Estudio multicéntrico. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 4, 175 (2013).
 296. Luzuriaga Tomás C, Oyarzabal Irigoyen M, B. i C. J., Granada Ybern ML, Tejerina Puente A, C. G. M. & Al., E. La hormona de crecimiento (GH) es eficaz y segura en el tratamiento de los niños con talla baja y antecedentes de retraso de crecimiento intrauterino con independencia de la secreción de GH. *Inv Clin Farm.*, 13-23 (2003).
 297. Carrascosa, A. et al. The d3/fl-growth hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 microg/kg per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 3281–3286 (2006).
 298. Houk, C. P. & Lee, P. A. Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2012, 11 (2012).
 299. 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.* 81, 107–114 (2014).

300. Hirata, T. & Bosque, E. When they grow up: the growth of extremely low birth weight (< or = 1.000 g) infants at adolescence. *J. Pediatr.* 132, 1033–1035 (1998).
301. Ross, G., Lipper, E. G. & Auld, P. A. Growth achievement of very low birth weight premature children at school age. *J. Pediatr.* 117, 307–309 (1990).
302. Rogol, A. D. & Hayden, G. F. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. *J. Pediatr.* 164, S1–S14.e6 (2014).

11. APÉNDICE

APÉNDICE 1. COMITÉ ÉTICO



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 41 87
Fax 93 489 41 02

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, de Barcelona,

CERTIFICA

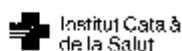
Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron , en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 181 el pasado 29 de octubre de 2010 y evaluó el proyecto de investigación presentado con fecha 01/10/2010, titulado "*Evaluación del crecimiento posnatal en los prematuros de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas a los 5 años de vida.*" que tiene como investigador principal a la Dra. Albana Puig Palau del Servicio de Pediatría de nuestro Centro.

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

APROBADO

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales : Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Catalán Ramos, Arantxa. Farmacéutica de Atención Primaria
Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteche, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico



Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

APÉNDICE 2. INFORMACIÓN PARA PADRES

Servicio Endocrinología Pediátrica

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron

Pg Vall d'Hebron 119-129. CP: 08035. Barcelona

INFORMACIÓN PARA PADRES Y/O TUTORES.

ESTUDIO DE EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO EN LOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS 5 AÑOS.

Desde la Unidad de Endocrinología Pediátrica Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona estamos coordinando un estudio en niños con el antecedente de haber sido pretérminos de menos de 32 semanas de gestación y <1.500g de peso al nacimiento. La duración será de 5 años. El objetivo es identificar y evaluar factores que tengan efecto en la morbi-mortalidad, el crecimiento y catch-up en esta población, analizando las características y el comportamiento del crecimiento hasta la época prepuberal.

El estudio pretende recoger los datos antropométricos y factores socio-sanitarios que puedan influir en el crecimiento de estos prematuros, mediante la revisión de la historia clínica, entrevista con el padre/madre/tutor, exploración física y toma de medidas antropométricas de los niños/as prepuberales.

En este estudio no se realizará ningún tipo de intervención ni se administrará ningún fármaco. Únicamente será necesario acudir a la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón con el niño/a y su carnet de salud (libreta azul del niño/a) los días citados, contestar una encuesta que les realizará un pediatra-endocrinólogo, y permitir la evaluación física y antropométrica (medición de talla, peso, perímetro cefálico) del niño/a.

Desde nuestro hospital queremos invitarlos a participar en el estudio, cuyo resultado podría ayudarnos a detectar factores de riesgo, prevenir y valorar las necesidades para un crecimiento adecuado de los niños prematuros y mejorar el control de su desarrollo. Posteriormente podría llevar a cabo proyectos específicos que ayuden a encontrar posibilidades terapéuticas si fueran necesarias.

Atentamente,

Dra. A. Puig.

Servicio Endocrinología Pediátrica.

APÉNDICE 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Servicio Endocrinología Pediátrica
Hospital Materno-Infantil Vall d`Hebron.
Pg Vall d`Hebron 119-129. CP:
08035 Barcelona

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO DE EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO EN LOS PREMATUROS HASTA LOS 5 AÑOS

Yo, _____ (nombre y apellidos)

.....

como _____ (padre / madre/ responsables/ tutor legal)

.....

del niño _____ (nombre y apellidos)

.....

he comprendido la información que la Dra. Puig me ha proporcionado acerca de la obtención de datos para la realización del estudio mencionado y autorizo que estos datos sean utilizados para la realización del mismo.

- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Que los datos recogidos son anónimos
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- Comprendo que puedo retirarme del estudio
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Firma participante

Firma investigador

Fecha: --/--/----

Firma: --/--/----

APÉNDICE 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LAS IMÁGENES

<p style="text-align: center;">Servicio Endocrinología Pediátrica Hospital Materno-Infantil Vall d`Hebron Pg Vall d`Hebron 119-129. CP: 08035. Barcelona</p>

Autorización para la toma y publicación de imágenes

Tras haber recibido la información sobre el derecho a la propia imagen reconocido en el **artículo 18. de la Constitución** y regulado por la **Ley 1/1982, de 5 de mayo**, sobre el derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen y la **Ley 15/1999, de 13 de Diciembre**, sobre la Protección de Datos de Carácter Personal.

Desde el Hospital Valle d`Hebron el médico e investigador _____ del estudio titulado “Evaluación del crecimiento posnatal en los prematuros de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas desde el nacimiento hasta los 5 años de vida”, pide el consentimiento informado a los padres o tutores legales para poder realizar fotografías de su hijo/a y para proceder a la difusión de las mismas en revistas o publicaciones de carácter médico.

Don/Doña _____
con DNI _____ como padre/madre o tutor de _____

Da su consentimiento y autoriza a _____ para la realización de fotografías de su persona y al uso de las imágenes para publicaciones médicas no comerciales.

En _____ a _____ de _____ de 20__

FIRMADO:

(padre, madre, tutor legal)

APÉNDICE 5. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

SAP: Fecha nacer: _____ SEXO: M / F

Número del caso

MADRE

Edad gestación MM: _____ años Num gestación _____

MM antecedentes: sin antecedentes / fumadora / consumidora drogas de abuso / alcohol / DM1

/DM2 /Diabetes gestacional/HTA/Eclampsia materna /VIH /Otras: _____

Procedencia: España /Europa comunitaria/Europa no comunitaria /Magreb/África subsahariana

/China/Asia /India /Norteamérica / Latinoamérica /Otros: _____

PADRE

Procedencia: España /Europa comunitaria / Europa no comunitaria / Magreb / África subsahariana

/China /Asia /India /Norteamérica/Latinoamérica /Otros: _____

PERINATALES

Múltiple: Único /1ºgemelo /2ºgemelo/ 1ºtrillizo/2ºtrillizo/3ºtrillizo

RCIU x ECO: Si / No

Complicaciones perinatales: Ninguna /EMH / ECN / DBP/ Hemorragia cerebral/Otras: _____

Ventilación mecánica: Si / No Días VM _____ DiasO2: _____

Corticoides prenatales: Si / No

Días hospitalización: _____

Leche: LM / L Pretérmino/ Mixta/ Hidrolizada/ L Banco/ Otras: _____

Enf repetición: Ninguna/OMA/Bronquitis/Faringitis Otras: _____

Patología crónica: Si / NO ¿Cuál? _____

UCIN

PESO nacer: _____ gr. LONGITUD nacer _____ cm PC nacer _____ cm

Fecha alta UCIN: _____ Días vida alta: _____ EGc: _____

PESO alta: _____g **LONGITUD alta:** _____cm **PC alta** _____cm

SOMATOMETRIA ANUAL

Fecha 12 m: _____ **Meses vida:** _____

PESO 12m: _____kg **LONGITUD 12m:** _____cm **PC12m:** _____cm

Fecha 24m: _____ **Meses vida:** _____años, _____meses

PESO 24m: _____kg **TALLA 24m:** _____cm **PC 24m:** _____cm

Fecha 3a: _____ **Meses vida:** _____años, _____meses

PESO 3a: _____kg **TALLA 3a:** _____cm **PC3a:** _____cm

Fecha 4a: _____ **Meses vida:** _____años, _____meses

PESO 4a: _____kg **TALLA 4a:** _____cm **PC4a:** _____cm

Fecha 5a: _____ **Meses vida:** _____años, _____meses

PESO 5a: _____kg **TALLA 5a:** _____cm **PC5a:** _____cm

COMENTARIOS

12. ANEXOS

ANEXO 1. ESTUDIO TRANSVERSAL ESPAÑOL DE CRECIMIENTO 2010

Carrascosa Lezcano, A. Ferrández Longás, D. Yeste Fernández, J. García-Dihinx Villanova, A. Romo Montejo, A. Copil Copila, J. Almar Mendoza, S. Salcedo Abizanda, M. Gussinyé Canadella y L. Bager Mor. An Pediatr (Barc) 2008;68:544-51.

Recién Nacidos

NIÑOS

▶ Longitud (cm)			
Edad Gestacional en semanas	Nº	Media	DE
26	28	34,39	1,96
27	32	35,98	1,77
28	55	37,26	1,65
29	38	37,99	1,43
30	80	39,68	1,79
31	83	40,85	1,38
32	89	42,22	1,69
33	102	43,25	1,61
34	161	44,93	1,77
35	162	45,98	1,81
36	162	47,36	1,87
37	261	48,50	1,89
38	476	49,47	1,68
39	794	49,99	1,68
40	777	50,38	1,66
41	444	50,78	1,72
42	73	51,46	1,84

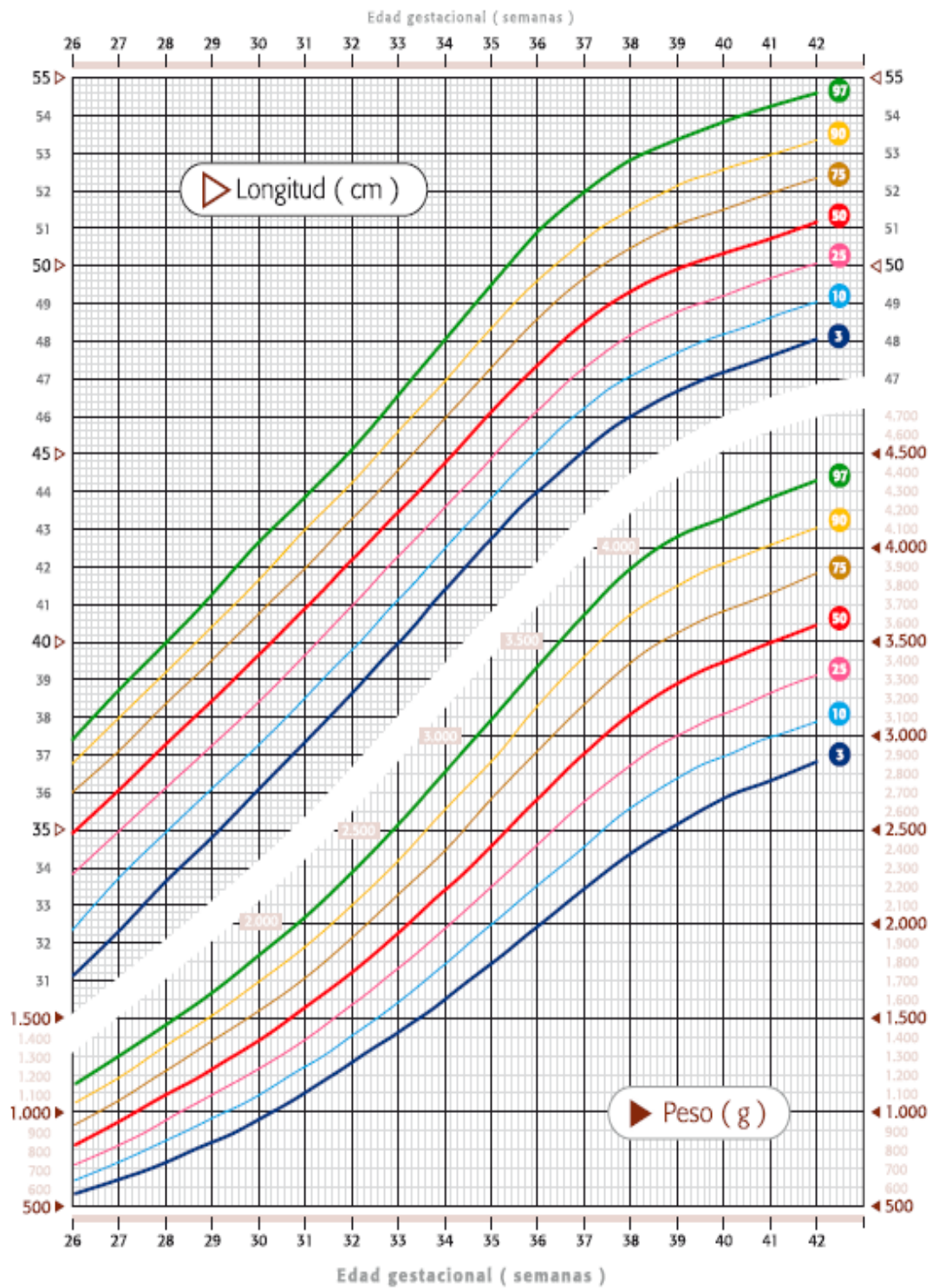
▶ Peso (g)			
Edad Gestacional en semanas	Nº	Media	DE
26	36	844,17	130,68
27	37	969,59	163,38
28	64	1097,19	207,50
29	53	1204,91	180,34
30	80	1394,38	210,67
31	99	1562,83	223,70
32	105	1749,29	283,28
33	108	1940,00	270,22
34	177	2201,24	298,03
35	177	2421,09	341,31
36	193	2639,74	351,11
37	357	2904,48	442,35
38	654	3149,31	405,14
39	1062	3300,41	396,85
40	1004	3398,72	398,39
41	565	3480,59	401,25
42	76	3617,89	435,67

NIÑAS

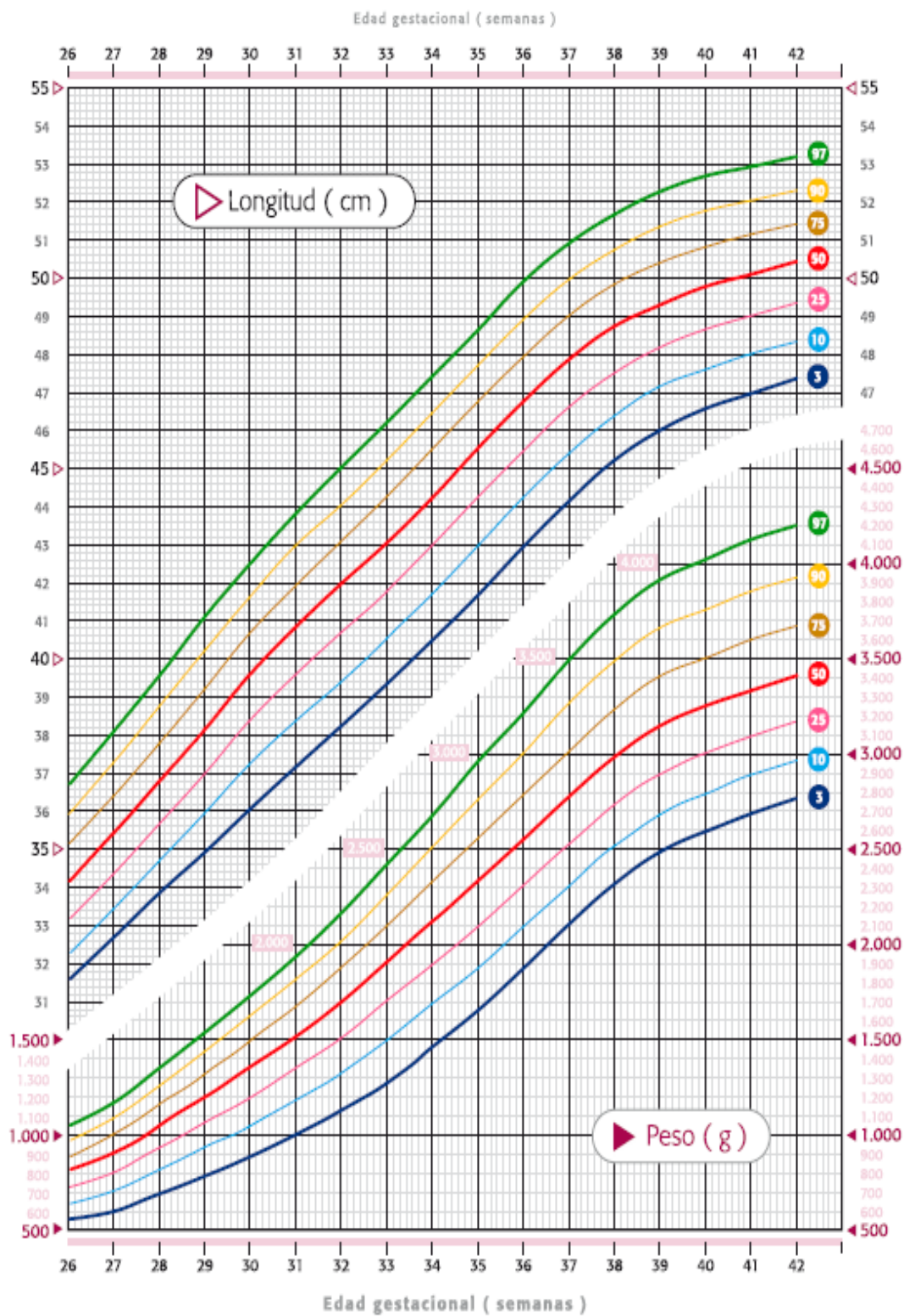
▶ Longitud (cm)			
Edad Gestacional en semanas	Nº	Media	DE
26	18	34,06	1,81
27	35	35,37	1,63
28	44	37,00	1,34
29	41	37,91	1,06
30	61	39,74	1,91
31	80	40,93	2,21
32	57	41,75	1,39
33	100	42,99	1,92
34	131	44,26	1,78
35	145	45,58	1,79
36	134	46,57	2,07
37	214	47,86	1,98
38	468	48,68	1,67
39	809	49,43	1,66
40	748	49,81	1,66
41	415	50,11	1,59
42	44	50,58	1,53

▶ Peso (g)			
Edad Gestacional en semanas	Nº	Media	DE
26	20	789,00	104,44
27	43	918,02	128,56
28	48	1041,56	176,29
29	54	1231,76	268,34
30	61	1347,13	254,30
31	85	1547,82	290,78
32	66	1638,26	318,23
33	108	1900,03	297,77
34	140	2159,60	307,44
35	167	2310,42	333,57
36	152	2522,76	393,15
37	277	2811,10	417,42
38	629	2982,84	376,71
39	1054	3185,00	372,08
40	959	3279,90	372,30
41	528	3349,45	401,54
42	50	3469,80	383,54

Recién Nacidos NIÑOS



Recién Nacidas NIÑAS



Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

Varones

Valores de talla (cm)
expresados como Media y
Desviación Estándar (DE)



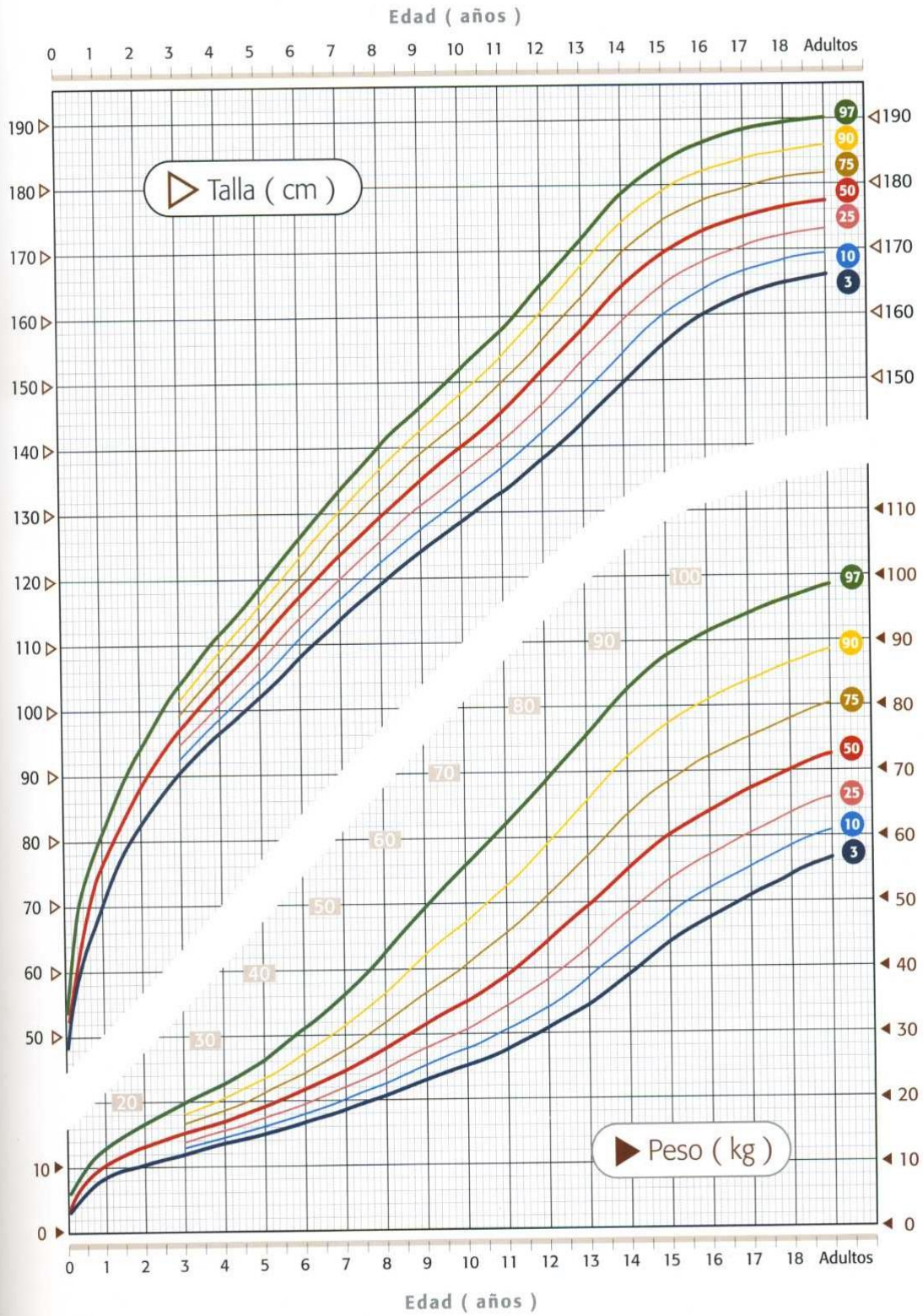
Valores de peso (kg)
expresados como Media y
Desviación Estándar (DE)

▶ Talla (cm)			
Edad en años	Nº	Media	DE
0,00	2974	50,02	1,82
0,25	233	61,06	3,05
0,50	214	67,57	2,62
0,75	213	72,61	2,43
1,00	169	75,88	2,81
1,25	166	79,66	2,80
1,50	149	82,64	3,13
1,75	153	85,61	3,00
2,00	182	88,21	2,83
2,50	263	92,29	3,10
3,00	545	97,16	3,30
3,50	588	100,14	3,98
4,00	598	103,86	4,10
4,50	564	106,86	4,16
5,00	497	110,24	4,46
5,50	501	113,77	4,42
6,00	454	116,83	4,96
6,50	446	120,51	5,06
7,00	448	123,55	5,42
7,50	445	126,36	5,76
8,00	418	129,24	5,29
8,50	477	132,79	5,77
9,00	466	134,67	5,66
9,50	491	137,82	6,12
10,00	488	139,64	6,09
10,50	519	142,43	6,80
11,00	493	145,42	6,03
11,50	456	147,79	6,81
12,00	455	151,39	7,32
12,50	394	154,68	7,24
13,00	410	157,52	7,84
13,50	404	160,91	7,88
14,00	359	164,45	8,40
14,50	349	166,59	7,37
15,00	391	169,67	7,55
15,50	64	171,59	7,07
16,00	324	172,20	7,01
17,00	706	174,90	7,15
18,00	658	176,21	6,06
Adultos	1551	177,45	6,40

▶ Peso (Kg)			
Edad en años	Nº	Media	DE
0.00	2974	3.31	0.43
0.25	233	6.25	0.90
0.50	215	8.10	1.09
0.75	213	9.32	1.13
1.00	169	10.37	1.12
1.25	167	11.22	1.40
1.50	149	12.08	1.45
1.75	153	12.59	1.34
2.00	183	12.89	1.42
2.50	263	14.14	1.60
3.00	545	15.37	2.00
3.50	588	16.14	2.55
4.00	598	17.34	2.57
4.50	564	18.37	2.79
5.00	497	19.38	3.30
5.50	502	20.94	3.52
6.00	454	22.15	3.72
6.50	448	23.85	4.40
7.00	448	25.38	4.83
7.50	446	26.90	5.32
8.00	418	28.35	5.18
8.50	478	31.48	7.21
9.00	466	32.84	7.03
9.50	491	35.18	7.65
10.00	488	36.17	8.06
10.50	519	38.26	9.14
11.00	493	41.05	9.38
11.50	456	42.77	9.67
12.00	455	45.53	10.42
12.50	394	48.77	10.65
13.00	411	50.15	10.90
13.50	406	53.78	10.99
14.00	359	57.73	12.28
14.50	349	58.84	11.86
15.00	392	61.78	11.95
15.50	364	63.96	11.32
16.00	324	65.25	12.23
17.00	706	68.54	11.74
18.00	658	70.34	11.27
Adultos	1551	74.59	11.32

Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

VARONES



Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

Mujeres

Valores de talla (cm)
expresados como Media y
Desviación Estándar (DE)



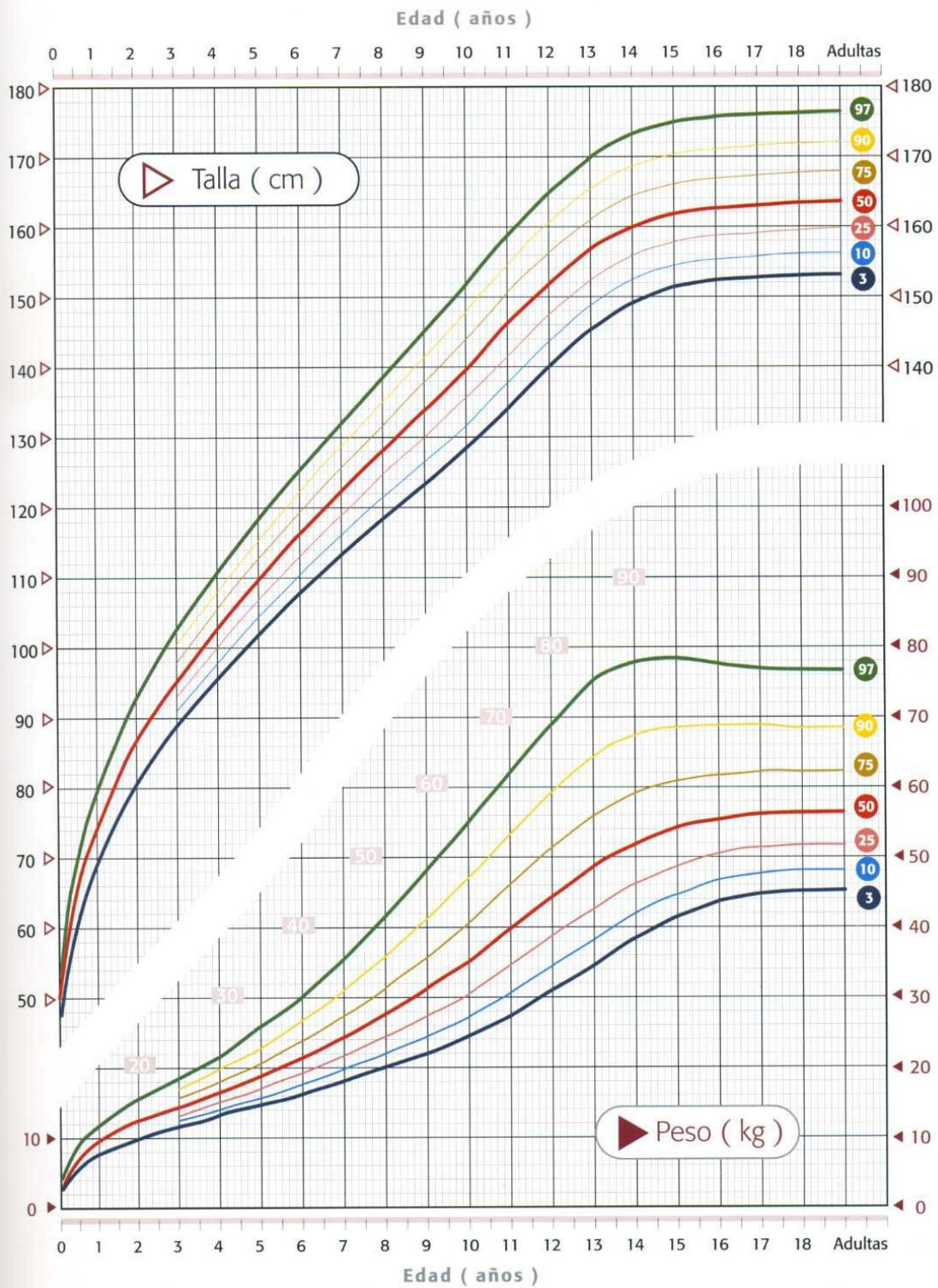
Valores de peso (kg)
expresados como Media y
Desviación Estándar (DE)

▶ Talla (cm)			
Edad en años	Nº	Media	DE
0,00	2822	49,43	1,73
0,25	233	59,06	2,81
0,50	205	65,60	2,65
0,75	186	70,26	2,75
1,00	175	74,27	2,47
1,25	138	77,57	2,67
1,50	125	80,91	2,85
1,75	106	83,93	3,08
2,00	114	86,73	2,96
2,50	193	91,11	3,55
3,00	494	95,58	3,75
3,50	499	98,96	3,83
4,00	537	103,07	4,10
4,50	464	106,24	4,01
5,00	534	109,94	4,49
5,50	478	113,08	4,54
6,00	460	116,47	4,57
6,50	427	119,47	4,98
7,00	505	122,30	4,59
7,50	477	125,59	5,00
8,00	521	128,34	5,11
8,50	420	130,99	5,59
9,00	462	134,15	5,92
9,50	428	136,84	6,13
10,00	436	139,33	6,40
10,50	458	143,45	6,70
11,00	484	146,21	6,77
11,50	403	149,48	6,58
12,00	422	151,76	6,52
12,50	352	154,96	6,67
13,00	352	156,96	6,09
13,50	328	159,02	6,30
14,00	289	160,66	6,70
14,50	315	161,10	6,30
15,00	330	162,35	6,69
15,50	299	162,28	6,46
16,00	307	163,64	6,97
17,00	595	163,11	6,37
18,00	494	163,98	6,52
Adultas	1619	164,10	5,97

▶ Peso (Kg)			
Edad en años	Nº	Media	DE
0,00	2822	3,18	0,41
0,25	233	5,64	0,80
0,50	205	7,40	0,92
0,75	186	8,71	1,15
1,00	175	9,73	1,08
1,25	138	10,32	1,14
1,50	126	11,12	1,29
1,75	106	11,82	1,31
2,00	115	12,49	1,40
2,50	195	13,62	1,53
3,00	496	14,50	1,69
3,50	499	15,52	2,22
4,00	537	16,65	2,34
4,50	464	17,95	2,57
5,00	534	19,08	2,95
5,50	478	20,35	3,72
6,00	460	21,76	3,75
6,50	429	23,46	4,14
7,00	505	24,56	4,49
7,50	479	26,84	5,08
8,00	521	28,38	5,79
8,50	421	30,30	6,45
9,00	462	32,19	7,41
9,50	428	34,05	7,48
10,00	436	35,93	8,31
10,50	458	38,62	8,65
11,00	484	41,76	9,58
11,50	403	43,38	8,85
12,00	422	45,20	9,73
12,50	352	48,37	11,38
13,00	352	50,85	11,03
13,50	328	52,81	10,86
14,00	289	53,68	10,07
14,50	315	55,03	10,46
15,00	330	55,96	10,95
15,50	299	56,45	9,53
16,00	307	57,96	10,76
17,00	595	57,55	9,46
18,00	494	58,27	10,02
Adultas	1619	57,58	8,35

Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

MUJERES



Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

Valores de IMC expresados
como Media y Desviación
Estándar (DE)

◆ IMC (kg / m ²)			
Edad en años	Nº	Media	DE
0,00	2974	13,17	1,18
0,25	233	16,69	1,40
0,50	214	17,71	1,84
0,75	213	17,68	1,90
1,00	169	17,99	1,49
1,25	166	17,64	1,71
1,50	149	17,67	1,65
1,75	153	17,15	1,37
2,00	182	16,55	1,37
2,50	263	16,57	1,42
3,00	545	16,24	1,56
3,50	588	16,03	1,82
4,00	598	16,03	1,74
4,50	564	16,04	1,81
5,00	497	15,88	1,97
5,50	501	16,12	2,11
6,00	454	16,16	2,08
6,50	446	16,36	2,29
7,00	448	16,54	2,33
7,50	445	16,75	2,50
8,00	418	16,91	2,48
8,50	477	17,73	3,14
9,00	466	18,01	3,11
9,50	491	18,39	3,07
10,00	488	18,41	3,14
10,50	519	18,72	3,51
11,00	493	19,30	3,57
11,50	456	19,44	3,47
12,00	455	19,72	3,50
12,50	394	20,26	3,53
13,00	410	20,09	3,54
13,50	404	20,64	3,39
14,00	359	21,24	3,72
14,50	349	21,13	3,71
15,00	391	21,41	3,52
15,50	364	21,68	3,40
16,00	324	21,95	3,51
17,00	706	22,36	3,33
18,00	658	22,64	3,38
Adultos	1551	23,67	3,27

VARONES

IMC

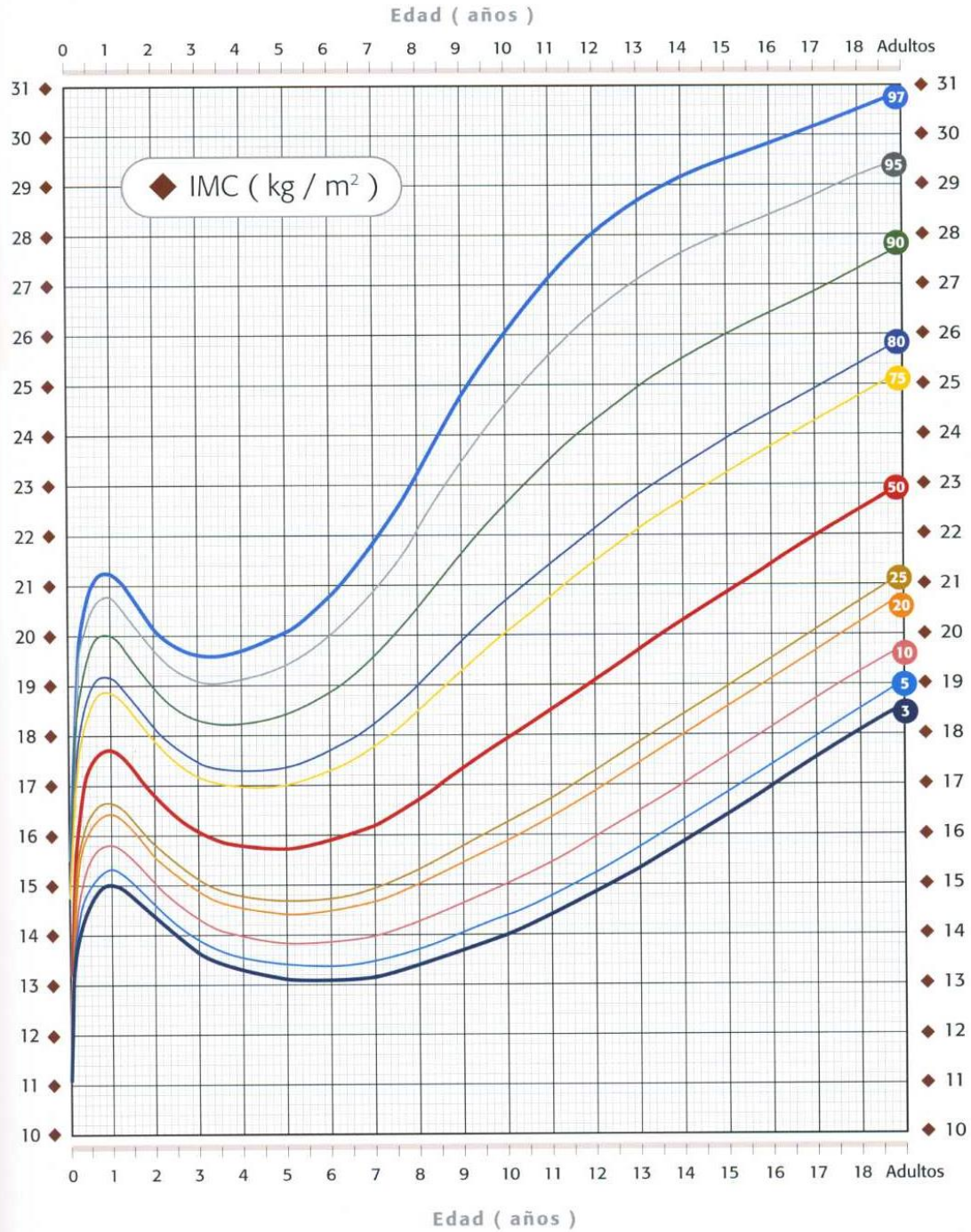
Equivalencias aproximadas de los percentiles del **Estudio Español 2010** con los valores propuestos por **Cole (2000)** para definir sobrepeso y obesidad y con los percentiles de los estudios de la **OMS (2007)** y de **Bilbao 1988 (BIB 88)**.

Español 2010

Cole (obesidad)	Percentil 95-97
Cole (sobrepeso)	Percentil 80
OMS Percentil 97	Percentil 90
OMS Percentil 85	Percentil 75
BIB 1988, Percentil 97	Percentil 95 (0-3 años) Percentil 90 (3-18 años)
BIB 1988, Percentil 75	Percentil 75
BIB 1988, Percentil 50	Percentil 50

Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

VARONES



Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

Valores de IMC expresados como Media y Desviación Estándar (DE)

MUJERES

◆ IMC (kg / m ²)			
Edad en años	Nº	Media	DE
0,00	2822	12,97	1,17
0,25	233	16,08	1,38
0,50	205	17,15	1,46
0,75	186	17,58	1,50
1,00	175	17,61	1,59
1,25	138	17,11	1,31
1,50	125	16,96	1,45
1,75	106	16,77	1,47
2,00	114	16,58	1,35
2,50	193	16,37	1,26
3,00	494	15,85	1,30
3,50	499	15,81	1,72
4,00	537	15,63	1,64
4,50	464	15,85	1,63
5,00	534	15,73	1,76
5,50	478	15,84	2,16
6,00	460	15,97	2,14
6,50	427	16,36	2,27
7,00	505	16,36	2,41
7,50	477	16,94	2,53
8,00	521	17,14	2,84
8,50	420	17,55	2,93
9,00	462	17,74	3,12
9,50	428	18,05	3,00
10,00	436	18,36	3,30
10,50	458	18,65	3,39
11,00	484	19,42	3,69
11,50	403	19,33	3,27
12,00	422	19,51	3,36
12,50	352	20,04	4,06
13,00	352	20,58	4,03
13,50	328	20,82	3,84
14,00	289	20,77	3,55
14,50	315	21,17	3,63
15,00	330	21,19	3,70
15,50	299	21,41	3,21
16,00	307	21,59	3,41
17,00	595	21,60	3,08
18,00	494	21,64	3,24
Adultas	1619	21,37	2,83

IMC

Equivalencias aproximadas de los percentiles del **Estudio Español 2010** con los valores propuestos por **Cole (2000)** para definir sobrepeso y obesidad y con los percentiles de los estudios de la **OMS (2007)** y de **Bilbao 1988 (BIB 88)**.

Español 2010

Cole (obesidad) Percentil 97
Cole (sobrepeso) Percentil 85

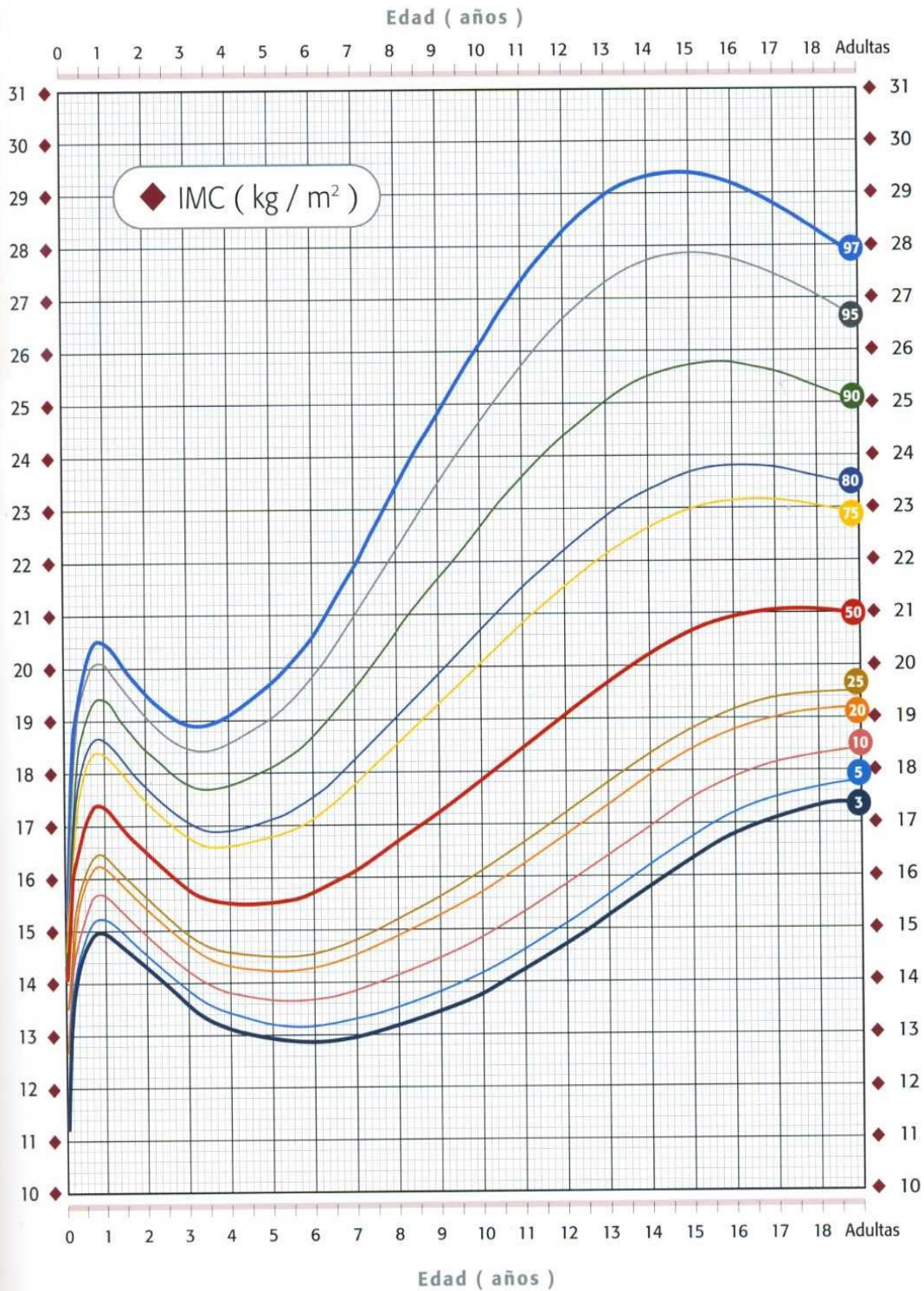
OMS Percentil 97 Percentil 95
OMS Percentil 85 Percentil 80

BIB 1988, Percentil 97 Percentil 97 (0-5 años)
 Percentil 95 (3-18 años)

BIB 1988, Percentil 75 Percentil 75
BIB 1988, Percentil 50 Percentil 50

Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

MUJERES



ANEXO 2. ESTUDIO LONGITUDINAL DE NIÑOS ESPAÑOLES NORMALES DESDE EL NACIMIENTO HASTA LA EDAD ADULTA. DATOS ANTROPOMÉTRICOS, PUBERALES, RADIOLÓGICOS E INTELECTUALES. DATOS DE PERÍMETRO CEFÁLICO.

Ángel Ferrández Longás, L. Baguer, J. Labarta, C. Labena, E. Mayayo, B. Puga, C. Rueda, M. Ruiz-Echarri. Fundación Andrea Prader. Erratum PER Supl. 4, 423-642 (2006).

Edad (años)	Número Indiv.	Media Aritmética	Desviación Típica	COEFICIENTES		PERCENTILES						
				Skewness	Kurtosis	3	10	25	50	75	90	97
0	165	34,68	1,12	-0,31	0,26	32,49	33,15	33,85	34,65	35,42	35,26	36,70
0,25	161	40,94	1,15	0,25	-0,19	38,70	39,41	39,98	40,90	41,49	42,48	42,97
0,5	161	43,98	1,23	-0,01	-0,34	41,66	42,43	42,96	43,95	44,78	45,49	46,44
0,75	153	45,74	1,29	-0,01	-0,08	42,91	44,07	44,71	45,87	46,49	47,32	47,97
1	154	46,81	1,32	0,09	-0,42	44,24	45,04	45,82	46,70	47,77	48,45	49,41
1,5	145	48,42	1,29	-0,26	-0,63	45,83	46,45	47,46	48,46	49,33	49,96	50,48
2	131	49,30	1,22	-0,10	-0,35	46,79	47,61	48,43	49,42	49,98	50,88	51,52
3	136	50,40	1,26	0,08	-0,10	47,90	48,59	49,48	50,44	51,10	51,91	52,69
4	134	50,96	1,26	0,21	-0,09	48,67	49,23	50,09	50,99	51,88	52,48	53,60
5	133	51,49	1,23	0,06	-0,15	49,00	50,00	50,50	51,50	52,40	53,00	54,20
6	136	51,98	1,28	-0,10	-0,08	49,50	50,24	51,02	52,05	52,80	53,53	54,60
7	128	52,33	1,31	-0,18	-0,20	49,50	50,49	51,50	52,50	53,17	54,00	54,91
8	128	52,68	1,31	-0,30	-0,27	49,96	50,98	51,82	52,95	53,50	54,21	55,05
9	124	53,10	1,32	-0,21	-0,14	50,30	51,20	52,21	53,12	54,01	54,62	55,78
10	121	53,68	1,40	-0,38	0,02	50,61	51,81	52,98	53,70	54,62	55,49	56,18
11	119	54,42	1,41	-0,60	0,56	51,20	52,50	53,61	54,48	55,48	56,09	56,81
12	121	54,90	1,42	-0,44	0,04	51,50	53,00	54,08	54,99	55,93	56,52	57,30
13	116	55,44	1,50	-0,33	0,24	52,00	53,55	54,50	55,55	56,50	57,10	57,91
14	111	55,69	1,62	-0,45	0,96	52,01	53,80	54,92	55,80	56,65	57,51	58,14
15	106	55,96	1,52	-0,33	0,37	52,61	54,05	55,03	56,10	56,95	57,85	58,37
16	93	56,12	1,57	-0,34	0,27	52,45	54,22	55,20	56,20	57,00	58,00	58,52
17	80	56,25	1,56	-0,06	0,13	53,06	54,36	55,30	56,30	57,03	58,30	58,89
18	74	56,56	1,58	0,01	0,29	53,17	54,53	55,50	56,55	57,50	58,47	59,28

Perímetro cefálico (cm). Mujeres

Edad (años)	Número Indiv.	Media Aritmética	Desviación Típica	COEFICIENTES		PERCENTILES						
				Skewness	Kurtosis	3	10	25	50	75	90	97
0	167	33,94	1,04	0,06	0,24	31,70	32,51	33,29	33,94	34,52	35,04	35,99
0,25	164	39,91	1,08	-0,23	-0,01	37,79	38,28	39,00	39,96	40,48	40,98	41,61
0,5	161	42,71	1,07	-0,05	0,35	40,41	41,11	41,95	42,87	43,28	43,95	44,47
0,75	159	44,53	1,18	-0,09	0,12	42,07	42,86	43,63	44,48	45,40	45,82	46,52
1	155	45,70	1,11	-0,01	0,69	43,44	44,05	44,89	45,82	46,42	46,91	47,46
1,5	146	47,04	1,21	0,11	0,04	44,65	45,46	45,97	46,95	47,90	48,64	49,26
2	139	48,03	1,15	0,17	-0,19	45,63	46,49	46,98	47,96	48,91	49,40	50,18
3	136	49,27	1,22	0,27	-0,10	47,10	47,55	48,42	49,00	50,05	50,74	51,44
4	133	50,00	1,19	0,17	0,00	47,73	48,32	49,20	50,06	50,77	51,60	52,08
5	126	50,44	1,28	0,38	0,26	48,08	49,00	49,50	50,35	51,20	52,13	53,09
6	129	50,98	1,22	0,42	0,23	48,98	49,20	50,15	51,00	51,95	52,50	53,51
7	124	51,42	1,23	0,43	0,04	49,27	49,90	50,55	51,25	52,20	53,10	53,92
8	123	51,87	1,29	0,66	0,48	49,80	50,20	51,00	51,60	52,80	53,56	55,08
9	123	52,29	1,39	0,61	0,37	49,99	50,68	51,30	52,11	53,01	54,00	55,29
10	121	52,98	1,43	0,60	0,16	50,80	51,30	52,00	52,71	54,00	54,99	56,20
11	122	53,82	1,48	0,34	-0,06	51,49	52,00	52,82	53,69	55,00	56,00	56,58
12	121	54,59	1,47	0,30	0,17	52,21	52,88	53,52	54,49	55,52	56,49	57,39
13	114	55,19	1,53	0,28	0,34	52,70	53,43	54,00	55,05	56,20	57,00	58,06
14	112	55,40	1,50	0,28	0,29	53,01	53,61	54,30	55,35	56,43	57,29	58,13
15	106	55,43	1,47	0,36	0,53	53,30	53,85	54,33	55,50	56,28	57,25	58,20
16	101	55,39	1,47	0,50	0,90	53,30	53,90	54,30	55,30	56,20	57,20	58,20
17	95	55,46	1,42	0,60	0,98	53,38	54,00	54,40	55,40	56,25	57,12	58,24
18	92	55,49	1,37	0,51	1,10	53,37	54,00	54,48	55,50	56,30	57,00	58,05

