

Análisis de la evolución de los determinantes pronósticos intrahospitalarios en la población de recién nacidos de muy bajo peso en las últimas décadas



Tesis presentada por:
Salvador Piris Borregas

Directoras de tesis:
Dra. Carmen Rosa Pallás Alonso
Dra. María Teresa Moral Pumarega

Tutor de tesis:
Dr. José Beceiro Mosquera

Alcalá de Henares, 2021

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Análisis de la evolución de los
determinantes pronósticos
intrahospitalarios en la población
de recién nacidos de muy bajo peso
en las últimas décadas

Tesis presentada por:

Salvador Piris Borregas

Directoras de tesis:

Dra. Carmen Rosa Pallás Alonso
Dra. María Teresa Moral Pumarega

Tutor de tesis:

Dr. José Beceiro Mosquera

El batir de las alas de una mariposa puede provocar un huracán en la otra parte del mundo

Proverbio de origen asiático

Concepto acuñado por Edward Norton en 1973 bajo el nombre "efecto mariposa". Sienta la base de la teoría del caos, destacando que es muy difícil predecir el comportamiento de sistemas inestables y complejos con seguridad, en un mediano rango de tiempo, por la cantidad de variables intermedias.

Aplicado posteriormente a múltiples ramas de la ciencia para enfatizar que pequeñas acciones en momentos iniciales pueden generar, tras un proceso de amplificación, efectos considerables a medio y largo plazo.

Estos argumentos fundamentan la necesidad de la Investigación para frenar, en la medida de lo posible, la tendencia natural al caos.



Índice

Informe de las directoras de tesis	7
Presentación de la tesis	9
Agradecimientos.....	11
Abreviaturas.....	13
Introducción.....	15
1. La importancia de una adecuada aproximación pronóstica de los niños prematuros desde su periodo posnatal intrahospitalario	15
2. La variabilidad de la práctica clínica entre las unidades neonatales.....	17
3. El impacto de la restricción del crecimiento extrauterino en la salud de los niños prematuros.....	21
3.1. Consecuencias en el periodo neonatal.....	21
3.2. Consecuencias durante la infancia y la vida adulta.....	22
4. Las estrategias nutricionales, ¿qué beneficios han demostrado hasta ahora?.....	23
4.1. La leche materna	23
4.2. La fortificación de la leche humana	24
4.3. Principales modificaciones en los protocolos de manejo de la nutrición enteral y parenteral	25
4.4. La apertura de bancos de leche humana donada.....	26
5. Las morbilidades mayores del recién nacido prematuro: más allá del periodo neonatal.....	29
5.1. Asociación con la displasia broncopulmonar	29
5.2. Asociación con la retinopatía del prematuro.....	31
5.3. Asociación con la lesión cerebral.....	33
6. La evolución y la interferencia entre la restricción extrauterina del crecimiento y la morbilidad mayor del prematuro	35

7. La velocidad de crecimiento: una constante más en las unidades neonatales.....	37
7.1. Primera dificultad: la falta de consenso en la monitorización.....	37
7.2. Segunda dificultad: ¿cuál es la velocidad adecuada?.....	38
8. ¿Qué lagunas de conocimiento aborda esta línea de investigación?.....	41
Hipótesis global de trabajo.....	43
Objetivos.....	45
1. Objetivos estudiados en la primera publicación.....	45
2. Objetivos estudiados en la segunda publicación.....	45
3. Objetivos estudiados en la tercera publicación.....	45
Artículos incluidos en la tesis	47
Improving nutritional practices in premature infants can increase their growth velocity and the breastfeeding rates.....	49
Model that predicted death or disabilities in premature infants was valid at seven years of age.....	55
Efecto de la velocidad de crecimiento intrahospitalaria en la somatometría a los 2 años en niños con peso de nacimiento menor de 1500 gramos	61
Conclusiones	69
1. Respecto a los objetivos de la primera publicación.....	69
2. Respecto a los objetivos de la segunda publicación.....	69
3. Respecto a los objetivos de la tercera publicación.....	70
Aplicabilidad clínica	71
Referencias bibliográficas.....	73
Anexo 1. Consentimiento de las revistas para el uso de las publicaciones en esta tesis doctoral	81
Anexo 2. Consentimiento de los coautores para el uso de las publicaciones en esta tesis doctoral.....	89

Presentación de la tesis

Esta tesis doctoral ha sido estructurada en la modalidad de compendio de publicaciones siguiendo la normativa de la escuela de Doctorado de la Universidad de Alcalá de Henares. Está compuesta por tres artículos enmarcados en la misma línea de investigación y publicados en revistas indexadas en bases de datos internacionales de reconocido prestigio:

1. Piris Borregas S, López Maestro M, Torres Valdivieso MJ, Martínez Ávila JC, Bustos Lozano G, Pallás Alonso CR. Improving nutritional practices in premature infants can increase their growth velocity and the breastfeeding rates. *Acta Paediatr.* 2017;106(5):768-772.

Factor de impacto (en 2017): 2,58.

Cuartil: Q1 (Journal Citation Report, categoría: Pediatría).

Primer autor.

Número de veces citado: 6.

2. Piris Borregas S, Torres Valdivieso MJ, Martín-Arriscado C, de la Cruz Bértolo J, Sierra García P, Pallás Alonso CR. Model that predicted death or disabilities in premature infants was valid at seven years of age. *Acta Paediatr.* 2019;108(7): 1245-1249.

Factor de impacto (en 2019): 2,11.

Cuartil: Q2 (Journal Citation Report, categoría: Pediatría).

Primer autor.

Número de veces citado: 1.

3. Piris Borregas S, Torres Valdivieso MJ, Martín-Arriscado Arroba C, Moral Puma-rega MT, Beceiro Mosquera J, Pallás Alonso CR. Efecto de la velocidad de crecimiento intrahospitalaria en la somatometría a los 2 años en niños con peso de nacimiento menor de 1500 gramos. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119. In press.

Factor de impacto (en 2020): 0,63.

Cuartil: Q4 (Journal Citation Report, categoría: Pediatría).

Primer autor.

Número de veces citado: 0.

Agradecimientos

A **mis padres**, por vuestra generosidad, por vuestro amor más incondicional y, sobre todo, por hacerme ver que dentro de mí hay tantos recursos para continuar, para ser yo mismo y para convertir los sueños en realidad.

A **mi hermano**, por toda la confianza que depositas en mí cada día, por ser mi mejor ejemplo de nobleza y transparencia.

A **mis abuelos**, por haber sembrado en mí ese colchón de felicidad, amor y humanidad. No importa el tiempo que pase, en él siempre os siento cerca.

A **mis amigos**, uno de mis pilares, de esos que te sujetan bien fuerte, incluso cuando todo parece tambalearse. A vuestro lado la felicidad de los buenos momentos se multiplica.

A mis directoras de tesis, **Keka y Maite**, por creer en mí, por enseñarme a creer en mí, por todo el crecimiento profesional y personal a vuestro lado y por sacar la mejor versión del neonatólogo que llevaba dentro.

Al **Dr. José Beceiro**, por su apoyo siempre eficaz, bienvenido y a tiempo desde la universidad.

A todos **mis compañeros** del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario 12 de Octubre, por enseñarme de verdad lo que es el trabajo en equipo, por el aprendizaje de cada día, incluido aquel que no está en los libros de Neonatología. Un agradecimiento especial a los que, además, os habéis acercado a mí con ese cariño tan generoso y extraordinario.

Abreviaturas

CRF: capacidad residual funcional

DBP: displasia broncopulmonar

EC: edad corregida

EFCNI: European Foundation for the Care of Newborn Infants

EG: edad gestacional

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

IC: Intervalo de confianza

iNeo: The International Network for Evaluating Outcomes of Neonates

LM: lactancia materna

NEC: enterocolitis necrotizante

OR: *odds ratio*

RNMBP: recién nacido/s de muy bajo peso

RNPT: recién nacido/s prematuro

RNT: recién nacido/s a término

ROP: retinopatía del prematuro

RR: riesgo relativo

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VC: velocidad de crecimiento

Introducción

1. La importancia de una adecuada aproximación pronóstica de los niños prematuros desde su periodo posnatal intrahospitalario

La prematuridad es un problema grave de salud pública mundial aún no controlado. En los últimos años estamos siendo testigos de un aumento de la tasa de prematuridad que no prevé detenerse en décadas venideras (1). Este aumento viene produciéndose a expensas de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), que constituyen el 1-2 % de todos los recién nacidos vivos (2). De hecho, este subgrupo constituye la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad infantil en países desarrollados (3).

Existe una evidencia sólida en la literatura científica que describe una asociación entre la prematuridad y la probabilidad de muerte o discapacidad durante la edad infantil y adulta de estos niños (4,5), especialmente en términos de parálisis cerebral, retraso cognitivo, ceguera y sordera (6). Además, de forma emergente, se vienen detectando en ellos un espectro de alteraciones viso-perceptivas, emocionales y de atención, que son de más difícil diagnóstico y que complican significativamente su calidad de vida (7).

Teniendo esto en cuenta, se entiende que las principales preocupaciones de los padres de un recién nacido prematuro (RNPT) sean la incertidumbre sobre el estado futuro de salud y de evolución de sus hijos, y la necesidad de información durante el ingreso hospitalario (8,9). El estrés que genera esa incertidumbre en los padres perjudica su habilidad para interactuar de manera óptima con sus hijos, generando peores resultados en diferentes aspectos del desarrollo de los propios niños (10). Además, la aproximación pronóstica intrahospitalaria se ha convertido en un determinante crítico y fundamental en múltiples decisiones clínicas; la adecuación del esfuerzo terapéutico es quizás el escenario más evidente y extremo, pero existen otras situaciones intermedias más frecuentes, como la indicación de procedimientos quirúrgicos y otras estrategias de cuidado (11). Todos estos motivos ponen de manifiesto la importancia de realizar un acercamiento pronóstico del RNPT durante su ingreso, no solo para los padres, sino también para los propios niños y para los profesionales que los cuidan.

Por otro lado, las secuelas derivadas de la prematuridad generan un alto coste sanitario. En un estudio realizado por Korvenranta *et al.* (12) se objetivó que el gasto sanitario medio durante los primeros 5 años de vida fue de 749 euros en un recién nacido a término (RNT), 1023 euros en los RNMBP sin morbilidad tras el alta, y de 3265 euros cuando presentaban patología asociada. Cuando se asociaba parálisis cerebral, los costes sanitarios se incrementaban 5125 € más sobre los gastos sanitarios basales. La aplicación de programas de atención temprana permite una intervención precoz por parte de las instituciones sanitarias que han demostrado mejorar el desarrollo psicomotor de los niños prematuros (13,14). Por tanto, poder prever la discapacidad de estos pacientes es también una herramienta útil a nivel institucional, dado que permite predecir y gestionar los recursos sanitarios que van a ser necesarios.

Algunos de los factores que nos permiten acotar esa información pronóstica corresponden al periodo prenatal. Entre ellos, han sido identificados el sexo, los corticoides prenatales, la gemelaridad, la edad gestacional (EG) y el peso al nacimiento (15). Algunos otros son ambientales, como el nivel socioeconómico (16,17) y académico de los padres (18), y son poco modificables desde el punto de vista clínico. Es responsabilidad del neonatólogo minimizar los determinantes pronósticos que condicionan de manera negativa el futuro de los RNPT, así como favorecer y potenciar aquellos que han demostrado una repercusión positiva en la calidad de vida de estos niños.



Imagen 1. Pase de visita centrado en la familia. Los profesionales informan en equipo a la madre respecto al pronóstico de su hija, una niña prematura de 23+3 semanas de edad gestacional. Se intenta que todos los participantes en el pase estén a la misma altura. Se atiende inicialmente a las preocupaciones de la madre.

Haciéndonos eco de esta responsabilidad, los artículos publicados en esta tesis doctoral amplían el área de conocimiento de algunos de esos factores intrahospitalarios y las estrategias de cuidados relacionadas con la salud y desarrollo del RNPT. Así, se abordan las prácticas nutricionales y su relación con la lactancia materna (LM) (19), las comorbilidades propias del RNPT y los modelos predictivos que consideran el efecto sumatorio de las mismas (20), así como el valor pronóstico de formas simplificadas de monitorizar la velocidad de crecimiento (VC) intrahospitalaria (21).

A lo largo de la introducción de esta tesis doctoral se desarrollan los puntos más importantes del conocimiento adquirido hasta el momento de los factores y las estrategias citadas anteriormente. Al abordarlos, una de las cuestiones que más llama la atención es que existe una variabilidad significativa en las estrategias implementadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) para garantizarlos. Se desarrolla este aspecto en el siguiente apartado.

2. La variabilidad de la práctica clínica entre las unidades neonatales

La salud de los RNMBP ha mejorado notablemente en el tiempo. El desarrollo tecnológico y la evolución del conocimiento han permitido aumentar su supervivencia sin incrementar la tasa de secuelas moderadas o graves, incluso de los recién nacidos en el límite de la viabilidad (22).

Sin embargo, llama la atención que estos resultados no varíen solo en el tiempo, sino también en el espacio. Es bien conocido que los resultados de los RNMBP, en términos de supervivencia y discapacidad, difieren entre unidades neonatales de países con recursos económicos y tecnológicos similares (23,24), y que esta variabilidad aumenta al disminuir la EG. Así, Helenius *et al.* (25) estudiaron la tasa de supervivencia de una cohorte internacional de 91 835 RNMBP nacidos en el periodo 2007-2013 y la EG a la que fallecieron. Los 10 países que participaron en el estudio pertenecían a la red trabajo The International Network for Evaluating Outcomes of Neonates (iNEO), que se estableció desde el año 2013 con el objetivo de mejorar los resultados para los recién nacidos muy prematuros a través de la colaboración y las comparaciones internacionales. Esos 10 países fueron: Australia, Canadá, Finlandia, Israel, Japón, España, Suecia, Italia, Reino Unido y Suiza. Los resultados mostraron una variación de la tasa de supervivencia global entre los distintos países del 78 al 93 %, siendo esa diferencia máxima a las 24 semanas (35-84 %). La tasa de supervivencia global más alta expresada en ratios estandarizados correspondió a la cohorte japonesa, siendo de 1,10 (IC 99 % 1,08-1,13) y; la más baja a la española, siendo de 0,88 (IC 99 % 0,85-0,90).

Se sabe que el contexto cultural y las diferencias en las estrategias de cuidado implantadas en cada unidad tienen un papel fundamental en la heterogeneidad de estos resultados (26). Así, a modo de ejemplo, en el año 2015 Blackwell *et al.* (27) objetivaron una variación estadísticamente significativa de la VC intrahospitalaria de entre 7 y 13,3 g/kg/día entre varias UCIN de Massachusetts, donde las prácticas nutricionales eran diferentes.

Estas diferencias interhospitalarias afectan a diversos puntos del cuidado diferencial del RNPT, siendo el grado de implementación de los cuidados centrados en el desarrollo y la familia, las estrategias nutricionales y su relación con la promoción de la LM las que más se han puesto de manifiesto. En un estudio realizado por Pallás *et al.* (28) se estudió la práctica de implicación de los padres en los cuidados de sus hijos de 362 UCIN correspondientes a 8 países europeos a través de una encuesta estructurada con una tasa de respuesta del 78 %. Aunque la implicación de los padres en los cuidados estaba bastante extendida, se encontraron políticas significativamente más restrictivas en los países del sur de Europa como Francia, Italia, Reino Unido y España.

No es necesario recurrir a estudios internacionales para poner de manifiesto la variabilidad en los cuidados del RNPT. Estas mismas diferencias en el grado de implementación de los cuidados centrados en el desarrollo y la familia, se han puesto de manifiesto incluso entre UCIN de nuestro propio país. En un estudio realizado por López *et al.* (29) en el año 2020 se analizó el grado de implementación de 8 principios relacionados con el cuidado centrado en el neurodesarrollo del niño y la familia entre las unidades neonatales españolas de nivel III. La tasa de respuesta fue de 84,5 %. Llama la atención la baja tasa de implementación en general, destacando entre los principios menos implantados los relacionados con la sedoanalgesia (7,7 %) y el acceso libre de los padres a la unidad (21,5 %).

La implantación de los cuidados centrados en el desarrollo y la familia no es solo un ejemplo de esta variabilidad en la práctica clínica, sino que está íntimamente relacionada con la incorporación de la promoción de la LM y otras estrategias nutricionales que tienen un impacto directo en el pronóstico del RNPT. Así se objetivó en un estudio realizado por Alonso *et al.* (30) en el año 2016 donde se envió una encuesta sobre prácticas de alimentación a múltiples UCIN españolas que atendían a RNMBP, con una tasa de respuesta de 91 % (93 hospitales). Se informó de que 1 de cada 4 unidades no disponía de leche donada para evitar la exposición precoz a la fórmula artificial, que el 46 % no iniciaba la alimentación trófica en las 6 primeras horas de vida, y que 3 centros referían no utilizar fortificantes a pesar de declarar que la leche materna no cubría las necesidades nutricionales de los RNMBP, sobre todo en lo referente al aporte proteico, de calcio y fósforo.

Esta variabilidad no afecta de manera exclusiva al periodo intrahospitalario, sino también al seguimiento de estos niños. Así se muestra en un trabajo publicado en el año 2019 (31) cuyo objetivo fue describir las variaciones en la práctica clínica del seguimiento de RNPT nacidos antes de las 32 semanas de EG. Se envió una encuesta sobre seguimiento a las unidades neonatales españolas de nivel II y III con una tasa de respuesta del 91,5 % (un total de 141 unidades). Entre todas las unidades encuestadas, un 70,9 % afirmó realizar seguimiento, haciéndolo un 42 % hasta los 6 años de edad. Las revisiones neurológicas y oftalmológicas no eran realizadas hasta en un 60 % y 37 % de ellas, respectivamente, y solo un 38 % contaban con un psicólogo en su equipo.



Imagen 2. Niño prematuro de 25 semanas de edad gestacional con 4 meses de edad corregida en el momento de la toma de la fotografía. Está recibiendo estimulación sensorial, de la atención, del aprendizaje y de relación social.

Por tanto, parece razonable considerar que una parte importante de la variabilidad pronóstica del RNPT recae sobre ciertos determinantes del periodo intrahospitalario posnatal, y que se relaciona directamente con las prácticas instauradas en la unidad en la que ingresó. Es comprensible un cierto grado de variabilidad en las prácticas entre hospitales cuando aún no se conocen cuál de ellas se rela-

ciona con un mejor resultado. No obstante, es igualmente importante identificar aquellas que sí se relacionan con una mejor evolución, para evitar la variabilidad innecesaria y que no mejora la evolución de los niños en términos de morbimortalidad infantil.

En esta última línea, The European Foundation for the care of newborn infants (EFCNI), una organización internacional europea fundada en el año 2008 que reúne a padres, científicos y clínicos con el objetivo de representar los intereses de los recién nacidos prematuros y sus familias, ha comenzado a dar los primeros pasos en este sentido. Así, atendiendo a las disparidades en la prestación y la calidad de la atención que existe en Europa en relación con el cuidado del recién nacido, ha promovido que un grupo amplio y multidisciplinar de más de 30 países se haya puesto en marcha para homogeneizar un poco más la práctica clínica en algunos aspectos. Uno de los puntos más importantes de este gran grupo de trabajo es que hay una participación muy activa de los padres. El resultado ha sido el desarrollo de estándares europeos de referencia (32) que cubre 11 temas generales: periodo prenatal y traslado, decisiones éticas, diseño arquitectónico de la UCIN, procedimientos y cuidados, seguimiento, nutrición, registro de datos y documentación, cuidados centrados en el recién nacido y su familia, seguridad del paciente y prácticas de higiene de manos, formación y entrenamiento y, por último, cuidados médicos y práctica clínica.



Imagen 3. Aplicación de los estándares europeos de referencia en relación con la participación activa de los padres en los cuidados de sus hijos en nuestra Unidad a través del programa "Cuidame". A) Se muestra una habitación familiar integrada en una unidad neonatal de máximo nivel asistencial. B) Se muestra la participación activa de una madre en el cuidado de su hijo, guiada por la enfermera responsable del paciente.

3. El impacto de la restricción del crecimiento extrauterino en la salud de los niños prematuros

Muy frecuentemente, los RNMBP no pueden ver cubiertos sus requerimientos nutricionales durante su periodo intrahospitalario. La inmadurez de la mayoría de sus sistemas biológicos, la dificultad para conseguir una vía venosa adecuada a lo largo de los ingresos prolongados y la aparición de las morbilidades propias de la prematuridad son algunos de los factores más habituales que originan este problema. En los últimos años, se ha acuñado el término "restricción del crecimiento extrauterino" o "crecimiento extrauterino retardado" para hacer referencia a este hecho, que afecta no solo al peso del recién nacido, sino también a su talla y a su perímetro craneal. Lejos de ser un mero dato estadístico que etiqueta el alejamiento de un parámetro respecto a unos estándares de normalidad, este concepto constituye en la actualidad un factor pronóstico relevante a diferentes niveles. A continuación se revisan las consecuencias de este problema.



Imagen 4. Estrategias de canalización de vía venosa central de inserción periférica que nos permite optimizar la estrategia nutricional de nuestros pacientes prematuros. Una de las estrategias que nos permite hacer frente al crecimiento extrauterino retardado. A) Equipo de canalización de vías guiadas por ecografía vascular canalizando una vía epicutánea a un recién nacido de 27 semanas. B) Momento de la canalización vascular de una vía epicutánea central.

3.1. Consecuencias en el periodo neonatal

El nacimiento de un niño prematuro conlleva que los procesos fisiológicos que en condiciones normales tendrían lugar intraútero, tengan lugar en una UCIN. El acúmulo fundamental de proteínas y lípidos en la vida fetal ocurre durante el tercer trimestre de la gestación (33). Este hecho explica que los RNMBP se vean desprovistos de estos macronutrientes en un periodo crítico donde todos ellos, especialmente las proteínas, son fundamentales para un adecuado desarrollo y crecimiento de todos sus sistemas vitales. Este mismo problema también ocurre con el depósito de glucógeno, provocando dificultades en los neonatos pretérminos para mantener normales sus niveles de glucemia, con la repercusión neurológica que ello supone, agudizándose este problema cuando se parte de un crecimiento ya restringido en el periodo prenatal (34).

Este déficit no solo afecta a los macronutrientes. La mineralización ósea ocurre durante las 24 y las 37 semanas de gestación, donde se produce el 80 % de la acumulación de minerales como el calcio y el fósforo (35). Privar al recién nacido de ese periodo fetal y no poder administrarle tampoco los minerales suficientes en ese momento explica la aparición de patologías como la osteopenia de la prematuridad o el síndrome de realimentación. Otros micronutrientes como algunas vitaminas liposolubles, el ácido fólico y el hierro (36) son aportados igualmente por vía transplacentaria durante ese periodo. El aporte insuficiente de todos ellos contribuye igualmente a la morbilidad asociada del paciente prematuro, como la anemia por una eritropoyesis insuficiente o una mayor predisposición a infecciones por inadecuado funcionamiento del sistema inmune.

3.2. Consecuencias durante la infancia y la vida adulta

El periodo neonatal de un RNMBP es considerado una ventana crítica que impacta en diferentes aspectos de su desarrollo, tales como psicológicos, sociales, neurológicos y de salud en general. Si durante ese periodo tiene lugar una acción nociva por parte de agentes externos, o no existe una suficiencia energética adecuada para que se establezcan los procesos metabólicos y celulares necesarios, pueden producirse alteraciones funcionales o cambios adaptativos que tienen repercusión en la vida adulta, pudiendo predisponer al niño a un mayor riesgo de enfermedades (37,38). A este respecto, se le ha dado especial importancia a los aspectos nutricionales en los 1000 primeros días de vida y se ha confirmado en modelos animales que la provisión inadecuada de nutrientes en el periodo posnatal se relaciona significativamente con mecanismos epigenéticos que modifican la expresión de ciertos genes reguladores del tono vascular pulmonar, predisponiendo al niño a un mayor riesgo de hipertensión pulmonar primaria en su vida adulta (39). También se ha descrito ampliamente en la literatura científica que la imposibilidad para cubrir las necesidades nutricionales del RNMBP en el periodo neonatal bloquea el crecimiento potencial posterior del niño (40), predisponiéndole a una menor somatometría en términos de peso, talla y perímetro craneal (41,42).

La restricción del crecimiento extrauterino impacta también en el desarrollo neurológico. Así, Hack *et al.* (43) observaron que un perímetro craneal disminuido a la edad de los 8 meses es un predictor de un desarrollo inadecuado del lenguaje, de hiperactividad, discapacidad cognitiva y de alteraciones sensoriales (44). Posteriormente, diversos estudios relacionaron estos resultados con un pobre aporte calórico (45,46). Se postula que la exposición del niño prematuro a un déficit nutricional en periodos críticos de su desarrollo inicial altera la multiplicación celular, la mielinización neuronal y el transporte de las células gliales. Este hecho podría constituir la base fisiopatológica celular del impacto de la restricción del crecimiento en el neurodesarrollo y en la salud de estos pacientes, no solo durante el periodo neonatal, sino también a lo largo de su infancia y de su vida adulta.

4. Las estrategias nutricionales, ¿qué beneficios han demostrado hasta ahora?

Han sido múltiples las estrategias nutricionales que se han incorporado en las unidades neonatales para paliar el impacto a corto y largo plazo del crecimiento extrauterino retardado. Como se detalla a continuación, todas ellas han demostrado efectos protectores en la salud de los RNMBP, especialmente en la aparición de las morbilidades propias de la prematuridad.

4.1. La leche materna

Los beneficios de la LM frente a las fórmulas artificiales en la salud de los RNMBP son ampliamente conocidos, e incluye efectos a corto y largo plazo. El más importante de ellos está relacionado con la protección frente a la enterocolitis necrotizante (NEC) con un efecto dosis respuesta, calculándose una *odds ratio* (OR) de 0,84 y un intervalo de confianza (IC 95 %: 0,72-0,96) (47). También se conocen beneficios en cuanto a la disminución de las infecciones nosocomiales, no obstante, los resultados son menos contundentes en este sentido.

Respecto a los beneficios a largo plazo, existe una consistente evidencia que relaciona la LM con mejores puntuaciones en el neurodesarrollo infantil, demostrándose una menor probabilidad de secuelas moderadas-severas a los 5 años en niños que recibieron LM al alta hospitalaria, con una OR de 0,66 (IC 95 %: 0,45-0,96) (49).

Con respecto a otras morbilidades propias de la prematuridad, la LM también ha demostrado tener un efecto protector en algunas de ellas. En el año 2016, Patel *et al.* (50) observaron que un incremento del 10 % de LM durante el periodo intrahospitalario reducía un 9,5 % el riesgo de displasia broncopulmonar (DBP) con una OR de 0,9 (IC 95 %: 0,82-0,99). Ese mismo año, una revisión sistemática de-



Imagen 5. Madre de un recién nacido prematuro de 29 semanas de edad gestacional estimulando la succión y el amamantamiento de su hijo durante la fase de aprender a comer.

mostró una asociación más contundente aún en relación con la retinopatía del prematuro (ROP), determinando un efecto protector con una OR de 0,63 (IC 95 %: 0,5-0,78) y un número de niños a tratar (NNT) de 11 para cualquier cantidad de LM recibida (51). Sin embargo, su papel en la lesión cerebral ha sido menos estudiado. Un estudio reciente (52) ha explorado el efecto neuromodulador que podría tener la exposición a gotas de la leche materna en la mucosa nasal y nasofaríngea de los RNMBP con hemorragia intraventricular grado III/IV a gotas de leche materna. Habitualmente, esta zona se ve excluida de los beneficios de la LM en este grupo de pacientes por el uso de la sonda nasogástrica. Aunque no se alcanzó significación estadística, los resultados mostraron una reducción en la aparición de lesiones porencefálicas antes del alta del 58 % al 21 %, y en la evolución a la ventriculomegalia del 91 % al 71 %. Los propios autores identificaron como limitación la potencia insuficiente del estudio por la escasa muestra de pacientes.

Muchos de estos beneficios son explicados por los componentes, no solo nutricionales, sino también biológicos de la leche materna. Precisamente los RNMBP, que constituye el grupo de recién nacidos que más puede beneficiarse de estas propiedades únicas de la leche materna, constituyen la población con más dificultades para alcanzar tasas exclusivas de LM al alta respecto a los RNT (53). Por ello, se convierte así en una prioridad estudiar si existe una conciliación entre dos preocupaciones fundamentales de la Neonatología actual: la incorporación de nuevas estrategias nutricionales para mitigar los efectos del crecimiento extrauterino retardado, y promocionar y mejorar las tasas de LM en esta población. No se han encontrado datos a este respecto. Se ha explorado esta cuestión en el primer artículo de esta tesis doctoral.

4.2. La fortificación de la leche humana

A pesar de alcanzar aportes enterales exclusivos de 160-180 ml/kg/día, la leche materna por sí misma no consigue cubrir los 110-135 kcal/kg/día, los 3,5-3,8 g/kg/día de proteína ni otras recomendaciones sugeridas en las guías internacionales (54). Añadir fortificantes a la leche materna ha sido una de las primeras estrategias más extendidas en las UCIN. De las estrategias más extendidas es la de realizar una fortificación estándar en todos los RNMBP y añadir a esta última otra ajustable en función de las necesidades metabólicas del niño, que habitualmente se mide en función de los niveles de urea en sangre (55). En el mercado existen fortificantes procedentes de leche humana y de leche bovina, no encontrándose diferencias significativas en un ensayo clínico publicado en 2018 en términos de tolerancia enteral, morbilidad o mortalidad en RNMBP (56).

Una revisión sistemática del año 2016 encabezada por Brown *et al.* (57) puso de manifiesto los beneficios principales de la fortificación de la leche humana. En ella, se determinó durante el periodo intrahospitalario un aumento de las medi-

das antropométricas a favor de la leche fortificada respecto a la no fortificada. Así, se objetivó un incremento medio de la velocidad de crecimiento de peso de 1,81 g/kg/día (IC 95 %: 1,23-2,40), de talla de 0,12 cm/semana (IC 95 %: 0,07-0,17) y del perímetro cefálico de 0,08 cm/semana (IC 95 %: 0,04-0,12). La propia revisión refiere que no existen datos suficientes respecto al crecimiento antropométrico del niño más allá del periodo neonatal, ni respecto al neurodesarrollo. El estudio de la relación entre la fortificación y esos aspectos del desarrollo han sido motivo de estudio de esta tesis doctoral en su tercer artículo. Tampoco se ha encontrado evidencia en relación con los efectos de la fortificación y las morbilidades propias de la prematuridad.

4.3. Principales modificaciones en los protocolos de manejo de la nutrición enteral y parenteral

El manejo de la nutrición en los RNMBP está en continua actualización. Entre las modificaciones más importantes se encuentra el inicio desde las primeras horas de vida de aportes elevados de macronutrientes. Así, se recomienda un aporte inicial de hasta 3 g/kg/día de aminoácidos llegando a un máximo de 3,8 g/kg/día, un aporte inicial de lípidos de 1-2 g/kg/día con un aumento progresivo de hasta 3 g/kg/día manteniendo niveles de triglicéridos por debajo de 150 mg/dl, y un aporte inicial de glucosa de 6-8 mg/kg/min con aumento posterior manteniendo glucemias en sangre de entre 50 mg/dl y 100 mg/dl (58). Se ha sugerido que el aporte elevado de aminoácidos puede ayudar a desencadenar el síndrome de realimentación, por lo que se recomienda igualmente desde el principio un aporte apropiado de micronutrientes como el fósforo para evitar la reabsorción ósea (59).

Respecto a la nutrición enteral, el retraso de la misma tras el nacimiento no ha demostrado proteger frente al riesgo de NEC. Más bien, dicho retraso se ha relacionado con desregulación inmune y colestasis asociada a la nutrición parenteral (60). El calostro materno de los primeros días tiene una importante función inmunológica y trófica en el recién nacido, por su rica concentración en IgA, lactoferrina, IGF-1 e IGF-2 (61), siendo aún mayor en la leche de madres de niños prematuros (62). Por ello, actualmente se recomienda el inicio de calostro materno desde las primeras horas de vida, tanto por boca como por sonda nasogástrica, si el paciente se encuentra estable, con un incremento diario de 20-30 ml/kg/día hasta llegar a aporte enterales completos de 180-200 ml/kg/día. Además, en los últimos años se ha intentado asociar el aporte de ácido docohexanoico con una reducción de displasia broncopulmonar, pero un ensayo clínico publicado en la revista *New England Journal of Medicine* (63) en el año 2017 desaconseja su uso, no solo por no reducir el riesgo de dicha morbilidad, sino incluso por incrementarlo con un riesgo relativo (RR) de 1,11 (IC 95 %: 1-1,23).

Las modificaciones en el manejo nutricional han demostrado beneficios en los RNMBP. Un ensayo clínico multicéntrico publicado en 2007 por Clark *et al.* (64), aleatorizó dos grupos de prematuros de entre 23 y 29 semanas de EG en función de la administración del aporte parenteral de aminoácidos. En uno de los grupos se inició el aporte de aminoácidos el primer día a 1 g/kg/día, avanzándose en 0,5 g/kg/día hasta 2,5 g/kg/día; en el otro grupo se comenzó el aporte de aminoácidos el primer día a 1,5 g/kg/día y se avanzó en 0,5 g/kg/día hasta 3,5 g/kg/día. En el segundo grupo referido se encontró un mayor nivel de aminoácidos en sangre, pero no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la ganancia de peso a los 28 días de vida. Sin embargo, 2 años más tarde, Valentine *et al.* (65), en un estudio prospectivo objetivó que una cohorte de RNMBP que había recibido en las primeras 24 horas un aporte de aminoácidos de hasta 3 g/kg/día, presentaba una mayor ganancia ponderal a las 36 semanas de edad corregida respecto a aquellos que habían llegado a ese aporte proteico más allá de las primeras 24 horas de vida.

En el año 2015, una revisión sistemática (66) puso de manifiesto que el avance lento de la nutrición enteral (15-24 ml/kg/día) incrementa el riesgo de infección nosocomial respecto a un avance más rápido (30-40 ml/kg/día), con un RR de 1,46, (IC 95 %: 1,03-2,06), sin encontrar diferencias en cuanto a la incidencia de NEC.

También se han descrito beneficios en relación con las morbilidades propias de la prematuridad. De acuerdo con el estudio de Sjöström *et al.* (67), el aumento del aporte calórico de 10 kcal/kg/día durante el primer mes disminuye el riesgo de ROP hasta un 24 %. Además, un estudio encabezado por Uberos *et al.* (68) determinó que el grupo de RNMBP que desarrolló una mayor tasa de DBP había recibido en los primeros 14 días de vida una cantidad significativamente menor de calorías (76,1 kcal/kg *versus* 91,1 kcal/kg) y de lípidos (2,5 g/kg *versus* 3,4 g/kg).

4.4. La apertura de bancos de leche humana donada

Los beneficios de la leche materna en la salud de los RNMBP son tan contundentes que se han buscado estrategias para proveer al mayor número de prematuros en el mundo de LM. Así, en el año 1909 se fundó en Viena el primer banco de leche donada para regularizar, desde un punto de vista clínico, la leche materna que ofrecían las mujeres nodrizas a los hijos de otras madres que no podían amamantar. Desde entonces hasta ahora, el conocimiento sobre la transmisión de ciertas enfermedades infecciosas a través de la lactancia y la posibilidad de eliminar los gérmenes de la leche humana han hecho necesario establecer una serie de barreras protectoras para garantizar una adecuada seguridad biológica, tales como la selección de las madres donantes, la instrucción de estas durante la manipulación de la leche en la extracción, la congelación o la pasteurización. Se sabe que estos procedimientos afectan la composición nutricional y biológica de

la leche (69,70), pero, aun así, existe suficiente evidencia científica que avala sus beneficios en el RNMBP. Tanto es así, que la Organización Mundial de la Salud (71) y diversas asociaciones científicas (72,73) recomiendan la leche humana donada como primera alternativa cuando no hay disponible leche de madre propia en los RNMBP.



Imagen 6. Pasteurizador del banco regional de leche donada.

Existen varias revisiones sistemáticas en la última década que reúnen una sólida evidencia respecto al uso de la leche humana donada en los RNMBP. La más reciente es una revisión sistemática (74) realizada por la Colaboración Cochrane, publicada en el año 2018, y que incluye la participación de 11 ensayos clínicos. En ella se comparan los efectos de la leche humana donada respecto a la alimentación con fórmulas artificiales (estándar o de prematuro) como estrategias de suplementación cuando no pueden recibir leche de madre propia suficiente. Al interpretar sus resultados, es importante tener en cuenta que una de sus principales limitaciones fue la ausencia de un proceso ciego, aunque si aleatorizado,

en la mayoría de los ensayos incluidos. El resultado más importante a resaltar es el ya conocido por otras revisiones previas, y es su impacto protector en cuanto al riesgo de NEC respecto a los alimentados con fórmulas con un RR de 1,87 (IC 95 %: 1,23 – 2,85). Ya solo la protección frente a esta enfermedad explica que, a pesar de los costes que supone abrir y mantener un banco de leche, el uso de leche donada es una estrategia costo-efectiva a medio y largo plazo (75). Respecto al crecimiento, en dicha revisión sistemática, los pacientes prematuros alimentados con fórmulas presentaron mayor VC intrahospitalaria de peso, talla y perímetro craneal, con unas diferencias medias de 2,51 g/kg/día (IC 95 %: 1,93-3,08), 1,21 mm/semana (IC 95 %: 0,77-1,65), y de 0,85 mm/semana (IC 95 %: 0,47-1,23), respectivamente. No se encontraron diferencias respecto al crecimiento más allá del periodo neonatal.

Respecto al efecto en otras morbilidades típicas del prematuro, al igual que la leche de madre propia, la donada también tiene un efecto protector frente a la sepsis nosocomial (76). Además, una revisión sistemática publicada en 2018 (77) mostró los efectos beneficiosos de la leche donada en la DBP. Cuando la revisión tuvo en cuenta solo los tres ensayos clínicos incluidos, no se logró demostrar una disminución significativa en la incidencia de DBP. Sin embargo, al considerarse la revisión de 8 estudios observacionales, se objetivó que la alimentación con leche de madre propia suplementada con leche humana protegía frente a la DBP con un RR de 0,78 (IC 95 %: 0,67-0,90) cuando se comparaba con la alimentación con fórmula de prematuro.



Imagen 7. Personal técnico del banco regional de leche donada preparando las alícuotas de leche donada para su procesamiento y almacenamiento posterior.

5. Las morbilidades mayores del recién nacido prematuro: más allá del periodo neonatal

Otro de los determinantes intrahospitalarios que ha mostrado poseer valor pronóstico es la morbilidad propia de la prematuridad. Sin embargo, no todas las patologías mayores del RNPT han demostrado tener el mismo grado de impacto en la salud de estos niños a corto, medio y largo plazo. Además, la implementación de los cuidados centrados en el desarrollo y la familia, así como la incorporación en las últimas décadas de nuevas estrategias de manejo y tratamiento, han modificado profundamente la forma de cuidar y tratar a los pacientes prematuros. Consecuentemente, estos cambios han modificado también la incidencia de estas enfermedades y su impacto en la salud de los RNMBP.

En los siguientes apartados se va a detallar el impacto que la morbilidad propia a la que un RNPT tiene que hacer frente durante su periodo intrahospitalario tiene en su salud más allá del periodo neonatal. Antes, merece la pena resaltar dos cuestiones a considerar al respecto:

- En primer lugar, es importante tener en cuenta que resulta complejo estudiar el efecto aislado de cada patología, dado que en muchas ocasiones varias de ellas suelen presentarse a la vez en el mismo paciente. Por ello, progresivamente están cobrando cada vez más importancia los modelos pronósticos que tienen en cuenta la posibilidad aditiva de las patologías, pues se ajustan más a la realidad.
- En segundo lugar, la mayoría de los estudios existentes al respecto centran el estudio del efecto pronóstico de las patologías en las etapas iniciales de la edad infantil. En el caso de algunas de ellas, no existe suficiente evidencia disponible en el momento actual como para dilucidar si el impacto que se observa en la infancia temprana se mantiene en etapas más tardías.

Como se podrá apreciar en el apartado correspondiente, esta tesis doctoral aborda en su segundo artículo estos dos aspectos deficitarios en este campo de conocimiento.

5.1. Asociación con la displasia broncopulmonar

La DBP ha mostrado un papel variable respecto al impacto en el neurodesarrollo. Es posible que la definición de la morbilidad y el periodo de estudio de la cohorte desempeñen un papel importante en la variabilidad de los resultados. Así, en el año 2011 se publicó un estudio (78) que exploraba la relación entre la DBP en una cohorte de prematuros menores de 28 semanas de EG de entre los años 2002-2004, definiéndose esta como la presencia de oxígeno a las 36 semanas de

edad posmenstrual, con la aparición de parálisis cerebral a los 24 meses de edad corregida (EC). Además, se tuvo en cuenta si en ese momento los pacientes precisaban o no ventilación mecánica. En sus resultados se objetivó que en el grupo que presentó DBP sin precisar ventilación mecánica no se incrementó significativamente el riesgo de parálisis cerebral, pero si se observó un riesgo 6 veces mayor a las 36 semanas de edad posmenstrual en el grupo que presentó DBP y que precisó ventilación mecánica.

Un año más tarde, Natarajan *et al.* (79) publicaron un estudio que exploraba el efecto de considerar una definición que ellos acuñaron "fisiológica" de la DBP en el desarrollo de los prematuros menores de 1000 g nacidos en los años 2006 y 2007. En este caso, se consideró DBP cuando los niños precisaban alguna de estas estrategias respiratorias: 1) cualquier tipo de asistencia respiratoria invasiva, CPAP u oxígeno suplementario de más del 30 % a las 36 semanas de edad posmenstrual, o 2) cánulas nasales con FIO_2 menor del 30 % y que no permitió un descenso de las necesidades de FIO_2 a las 36 semanas de edad corregida en la prueba de reducción de oxígeno. En este estudio se observó a los 18-22 meses de EC un aumento significativo de parálisis cerebral moderada-severa en el grupo de niños que tuvieron DBP (7 % versus 2,1 %), y objetivaron que esta morbilidad neonatal se comportaba como un factor independiente para la discapacidad cognitiva medida con la escala Bayleys III con una OR de 2,4 (IC 95 %: 1,40-4,13). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al desarrollo somatométrico a esa edad.

En líneas generales, independientemente de la definición utilizada, muchos estudios observacionales (80,81,82) han puesto ya de manifiesto suficiente evidencia como para considerar que existe una relación entre la presencia de DBP y un peor neurodesarrollo en la etapa infantil. Además, ese efecto parece afectar a varias áreas del desarrollo neurológico, motor y cognitivo, especialmente en la recepción y en la expresión del lenguaje (83).

El impacto de la DBP sobre el desarrollo somatométrico también se ha mostrado controvertido. No obstante, muy pocos estudios han explorado este campo, son solo de carácter observacional y se centran solo en el periodo neonatal. Así, en 1999, Ehrenkranz *et al.* (84) publicaron unas curvas de crecimiento más lentas en RNMBP que presentaron alguna morbilidad mayor del tipo DBP, entendida como la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de EC, hemorragia intraventricular severa, NEC o sepsis tardía. Los autores postularon que este retraso antropométrico puede entenderse desde una perspectiva multifactorial, siendo los factores más importantes a tener en cuenta el aumento del requerimiento energético, la dificultad para el aporte adecuado de nutrientes, el uso de diuréticos y de corticoides posnatales.

Un estudio prospectivo multicéntrico más reciente publicado en 2018 por Da Silva *et al.*, comparó el crecimiento y la composición corporal de una cohorte de prematuros menores de 32 semanas de EG que presentaron DBP, entendida como necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual, respecto a una cohorte de similares características que no desarrolló esta morbilidad. El estudio se realizó en tres unidades neonatales de Brasil, siendo el periodo de reclutamiento desde 2015 a 2017. Se realizaron las medidas antropométricas habituales (peso, talla y perímetro craneal) y se estudió la composición corporal por pletismografía, todo ello al mes de vida de EC. No encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables resultado del estudio. Los propios autores comentan en su discusión que, probablemente, las estrategias nutricionales actuales son capaces de frenar el gasto metabólico que supone la DBP, al menos en el periodo intrahospitalario.

Por último, muchos estudios del tipo caso-controles (85,86) y cohortes prospectivas (87,88) han puesto también de manifiesto que los niños prematuros con DBP suelen tener además una alteración respiratoria que se objetiva en los parámetros funcionales, tales como una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), un aumento de la capacidad residual funcional (CRF) y un aumento del ratio volumen residual/capacidad pulmonar total. Todas estas alteraciones hablan de una obstrucción funcional con tendencia al atrapamiento aéreo. A diferencia del proceso asmático, solo un tercio de estos niños responden al tratamiento con broncodilatadores (89). Esta labilidad respiratoria predispone a estos niños a un mayor número de ingresos con el consecuente ausentismo escolar y el gasto sanitario que ello supone (90).

5.2. Asociación con la retinopatía del prematuro

Previamente a la elaboración de los protocolos actuales de cribado de ROP y el manejo terapéutico correspondiente, aproximadamente el 5 % de los RNMBP tenían una agudeza visual inferior de 10/100 a los 5 años y medio, definiéndose como un predictor de discapacidad en áreas no solo sensoriales, sino también motoras y cognitivas (91). A pesar de que desde los años finales de la década de los 80 la incidencia de ROP se ha visto incrementada (92), la ceguera por ROP se ha convertido en una entidad poco frecuente en los países desarrollados (93).

No obstante, en la actualidad, varios estudios de cohortes prolongadas en el tiempo (94) siguen poniendo de manifiesto una asociación significativa entre la ROP y la aparición de discapacidad durante la infancia independiente a la agudeza visual y a la lesión cerebral. Así, en el año 2014 Schmidt *et al.* (95) publicaron una carta al editor en la revista *JAMA*, realizando un análisis al respecto de esta asociación. En ella, usó la cohorte de 1523 prematuros de entre 500 y 1250 g al nacimiento reclutada en su estudio Caffeine for Apnea of Prematurity trial (96)

durante los años 1999 y 2004, y en la que realizó un seguimiento de hasta 5 años (2005-2011). Los resultados mostraron que un 39,5 % de los prematuros que desarrollaron una ROP severa presentaron al menos 1 discapacidad no visual a los 5 años de edad, frente al 15,8 % de los niños sin ROP, con una OR de 2,89 (IC 95 %: 1,77-4,72).



Imagen 8. Realización de cribado de retinopatía en paciente prematuro mientras su madre le contiene durante el procedimiento.

Se ha intentado filiar la fisiopatología de esa asociación negativa entre la ROP intrahospitalaria y la discapacidad infantil. En ese sentido, en el año 2016, Glass *et al.* (97) publicaron los resultados de un estudio prospectivo de cohortes en el que reclutaron a 98 RNPT entre 24 y 28 semanas de EG nacidos en el periodo 2006-2013. De ellos, 19 habían presentado una ROP severa, definida como aquella que precisó terapia con láser, mientras que los 79 RNPT restantes no presentaron esta morbilidad. Las variables principales del estudio fueron la puntuación en el neurodesarrollo a los 18 meses de edad corregida medida mediante la escala Bayley III, y el grado de maduración de la sustancia blanca en 7 regiones predefinidas a la edad equivalente del término, valorada mediante la anisotropía fraccional con técnica de difusión por resonancia magnética. En los resultados, la anisotropía fraccional media fue significativamente menor en las fibras de la sustancia blanca del área del brazo posterior de la cápsula interna, de la cápsula externa y de las radiaciones ópticas de los prematuros con ROP severa. Además, la puntuación en el área motora y cognitiva del test Bayley III fue menor en esos niños. Los autores concluyeron que la ROP severa se asocia a un retraso en la maduración de varias zonas de la sustancia blanca relacionadas con diferentes áreas del neurodesarrollo infantil.

5.3. Asociación con la lesión cerebral

La aparición de lesiones cerebrales graves en la ecografía transfontanelar durante el periodo neonatal ha sido clásicamente el factor más considerado para pronosticar discapacidad moderada-grave en los RNMBP y, por tanto, uno de los primeros y más estudiados. Esto explica que la asociación entre dicha morbilidad neonatal y el neurodesarrollo y la discapacidad haya sido explorada incluso a edades avanzadas de la infancia, demostrando que ese impacto negativo persiste durante muchos años en la vida de estos niños. Así, Luu *et al.* (98) reclutaron una cohorte de 375 RNPT de entre 600 g y 1250 g nacidos entre 1989 y 1992, 34 de los cuales habían presentado en la ecografía transfontanelar una hemorragia intraventricular grado III/IV, una leucomalacia periventricular o una ventriculomegalia con un grado II o superior. Los autores estudiaron los resultados en la escala de inteligencia de Weschler de esos niños a los 12 años de edad y los compararon con los de un grupo control de RNT y RNPT de ese mismo peso al nacimiento que no habían presentado ninguna de esas lesiones cerebrales. En una regresión lineal multivariante, se objetivó que la lesión cerebral grave fue el predictor más potente de una baja inteligencia a los 12 años de edad, reduciendo hasta 20 puntos la puntuación total del test y alcanzando la significación estadística. Es importante considerar que solo un 34 % de los RNPT habían recibido corticoides antenatales, y que la ROP no estaba considerada en el análisis multivariante, aunque si la DBP.

Otros estudios (99,100) han puesto de manifiesto una asociación negativa entre la lesión cerebral neonatal y el desarrollo neurológico. Incluso se ha objetivado una fuerte tendencia lineal con el grado de severidad. No obstante, el valor pronóstico del desarrollo cognitivo de la lesión cerebral neonatal resultó ser menos clara en una revisión sistemática publicada por Linsell *et al.* (101) en 2015. Una de las posibles razones comentadas por los autores respecto a esta variabilidad pronóstica, se encuentra en la variable resultado del área del neurodesarrollo que se mide en los estudios. La función cognitiva y el lenguaje son áreas multifactoriales del neurodesarrollo, donde intervienen otros factores ambientales, a diferencia de la parálisis cerebral o los déficits motores, que están más relacionados con una lesión cerebral.

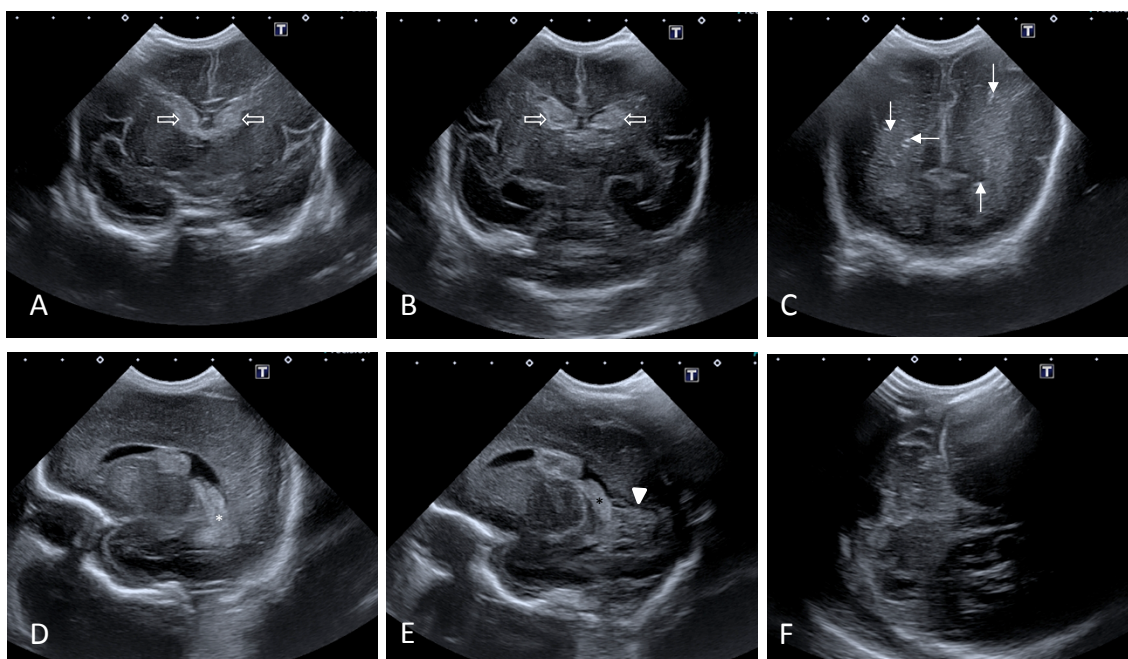


Imagen 9. Ecografía cerebral de un paciente prematuro de 26 + 6. Oligoamnios por rotura prematura de membranas. A, B y C) Acceso desde fontanela anterior: ocupación del surco caudotalámico bilateral por hemorragia intraventricular (flechas blancas vacías) y pequeños focos hiperintensos puntiformes en la sustancia blanca parietooccipital bilateral con focos de hemorragia/isquemia puntiforme. D y E) Adquisición parasagital oblicua desde bregma a la altura de los ventrículos laterales derecho (D) e izquierdo (E). La hemorragia derecha se circunscribe al surco caudotalámico. La hemorragia izquierda se extiende al ventrículo lateral hacia el asta occipital y se encuentra adherida al plexo coroideo (asterisco negro). F) Fontanela retromastoidea: fosa posterior sin alteraciones.

Por otro lado, existe en la actualidad cierta controversia respecto al impacto en el neurodesarrollo de otras lesiones ecográficas cerebrales de menor grado. Algunos estudios (102) han reportado un peor neurodesarrollo infantil en RNPT con este tipo de lesiones ecográficas aparentemente menores. Así, Vohr *et al.* (103) realizaron un estudio de casos y controles donde se compararon resultados en

habilidades cognitivas en la adolescencia entre un grupo de 338 RNPT con 600-1250 g de peso al nacimiento con los de un grupo control de RNT sin lesiones ecográficas. Un total de 44 RNPT presentaron una hemorragia intraventricular de grado II. Cuando se comparó el neurodesarrollo de esos 44 niños con el grupo control, se objetivó un mayor riesgo de déficit cognitivo con significación estadística, de alteraciones en las habilidades ejecutivas y de dificultades para el aprendizaje a los 16 años de edad.

No obstante, existe una creciente y mayor evidencia científica que no ha encontrado una asociación significativa entre las lesiones ecográficas menores y un peor neurodesarrollo o mayor riesgo de discapacidad moderada-grave (104,105).

Algunos estudios como el publicado en 2017 por Reubsaet *et al.* (106) intentan dar explicación a esta discordancia. En este estudio se compararon los resultados de neurodesarrollo usando el test Griffiths Mental Development Scale a los 2 años de edad corregida entre casos y controles. El grupo de casos fueron 136 RNPT de 24 y 32 semanas de EG con una hemorragia de la matriz germinal o una hemorragia intraventricular de grado I, y el grupo de controles fueron 255 RNPT sin lesión cerebral ecográfica. Exactamente un 9 % de niños en ambos grupos presentaron discapacidad cognitiva, sin encontrarse diferencias significativas entre ellos. Lo interesante de este estudio es que además se realizó una resonancia magnética cerebral a la edad equivalente del término a todos los RNPT menores de 28 semanas de EG incluidos en el estudio, un total 165 RNPT. Se encontró que un 54 % de ellos presentaron alteraciones adicionales en la resonancia, habiendo tenido un 38 % de los mismos una ecografía cerebral normal. Así, 27/69 casos (39,1 %) y 19/96 (19,8 %) controles presentaron lesiones en la sustancia blanca ($p < 0,01$). También se encontraron diferencias significativas (21,7 % *versus* 7,3 %, $p < 0,01$) en la aparición de lesiones cerebelosas. Los autores concluyeron que los RNPT con lesiones ecográficas menores presentaron un neurodesarrollo temprano similar a los del grupo control; además, sugerían que las lesiones adicionales en la resonancia magnética pero no perceptibles en la ecografía transfontanelar podrían explicar parte de la controversia en torno a las lesiones ecográficas menores y su impacto en el neurodesarrollo.

6. La evolución y la interferencia entre la restricción extrauterina del crecimiento y la morbilidad mayor del prematuro

Como se ha desarrollado anteriormente, la restricción del crecimiento extrauterino y la morbilidad asociada a la prematuridad son claros determinantes pronósticos del desarrollo y la salud de los RNMBP. Pero estos factores no son estáticos y no tienen un comportamiento independiente, sino que evolucionan en el tiempo y se relacionan entre sí.

Los RNPT que presentan morbilidades neonatales mayores tienen más riesgo de restricción del crecimiento extrauterino, lo que ensombrece aún más su pronóstico. Los datos apuntan a que la tasa de muchas patologías mayores del RNPT ha descendido a lo largo de los años. Esta evolución ha sido estudiada por Horbar *et al.* (107), quienes estudiaron una cohorte de más de 350 000 RNMBP nacidos en 669 hospitales norteamericanos de la red de trabajo Vermont Oxford durante el periodo 2000-2009. Estos autores definieron morbilidad mayor como la presencia de algunas de estas patologías en el periodo neonatal: sepsis precoz, sepsis tardía, DBP, enterocolitis necrotizante, ROP grave, hemorragia intraventricular severa o leucomalacia periventricular. Los resultados mostraron un descenso de la tasa de mortalidad del 14,3 al 12,4, con una diferencia del 1,9 % (IC 95 % -2,3 a -1,5). Esta mejoría en la mortalidad fue mayor en el grupo de RNPT de entre 501 a 750 g, constatándose una reducción del -5,3 % (IC 95 % -6,7 % a -3,8 %). Igualmente, se objetivó un descenso significativo de la tasa de morbilidad mayor del 46,4 % al 41,4 %, con una diferencia de -4,9 % (IC 95 % -5,6 % a -4,2 %). La diferencia resultó ser estadísticamente significativa para algunas patologías tales como la sepsis precoz, la sepsis tardía, la DBP y la ROP severa. En el caso de la hemorragia intraventricular severa y la leucomalacia periventricular, la reducción estuvo al borde de la significación estadística. En el caso de la enterocolitis necrotizante, se objetivó un aumento progresivo que no alcanzó una diferencia significativa.

El impacto que este descenso de la morbimortalidad del paciente RNPT ha tenido en el crecimiento intrahospitalario de los RNPT ha sido explorado también por Horbar *et al.* en un estudio posterior (108), quienes analizaron una cohorte de más de 360 000 RNMBP nacidos entre 2000 y 2013, procedentes de 736 hospitales diferentes de la red de trabajo Vermont Oxford. Estos autores definieron el fallo de crecimiento posnatal cuando el peso al alta era inferior al percentil 10, considerándolo grave cuando se encontraba por debajo del percentil 3. Los resultados mostraron un descenso de la tasa de fallo de crecimiento posnatal del 64,5 al 50,3 %, así como de los casos severos, cuya tasa descendió de un 39,8 % a un 27,5 %. No obstante, aún en 2013 la mitad de los RNMBP fueron diagnosticados al alta de un fallo de crecimiento posnatal, siendo un cuarto del total un fallo grave.

Por tanto, la restricción del crecimiento intrauterino no solo tiene impacto directo en el pronóstico de los RNMBP, sino que además está relacionado con otros determinantes intrahospitalarios. Como pone de manifiesto el estudio citado anteriormente, el crecimiento posnatal sigue siendo uno de los problemas de primera línea en las UCIN de todo el mundo, por lo que su adecuada monitorización es una preocupación principal a abordar en la Neonatología actual. Desarrollemos este aspecto en el siguiente apartado.

7. La velocidad de crecimiento: una constante más en las unidades neonatales

De acuerdo con los aspectos que se han venido desarrollando, conseguir una adecuada ganancia ponderal intrahospitalaria de los RNMBP no solo favorece un adecuado desarrollo infantil, sino que además protege al niño del efecto nocivo que tienen otros determinantes intrahospitalarios, como la morbilidad propia del RNPT. Aunque son varios los factores que pudieran estar implicados en la ganancia ponderal, la política nutricional de las UCIN es una de los más importantes. Sin embargo, como se ya se ha apuntado, las estrategias nutricionales no son iguales ni están implantadas en el mismo grado en las UCIN, ni siquiera dentro de un mismo país. Este hecho puede estar jugando un papel importante en la variabilidad de los resultados de los RNMBP en términos de salud, siendo especialmente desfavorecedores en el caso de España cuando nos comparamos con otros países (25).

Todo ello explica que la VC intrahospitalaria se esté convirtiendo en un parámetro de importancia creciente y multidimensional, dado que ofrece información pronóstica del desarrollo a largo plazo, es una medida indirecta de la salud intrahospitalaria del RNPT, refleja la eficacia de las estrategias nutricionales de la UCIN, y permite la comparabilidad de los resultados y la universalización de las buenas prácticas. No obstante, conocer la ganancia ponderal adecuada y la mejor forma de medirla sigue siendo, en la actualidad, un objetivo no resuelto en Neonatología.

7.1. Primera dificultad: la falta de consenso en la monitorización

Conocida la importancia de vigilar el crecimiento del RNPT, las UCIN han incorporado diferentes formas de monitorizarlo. Clásicamente se han venido realizando estrategias como el peso diario y medidas antropométricas semanales, considerando adecuado el crecimiento cuando se alcanzaba una ganancia diaria de peso de 10-30 g/día, un aumento de 1 cm/semana en la talla y en el perímetro craneal (109). Otra herramienta implantada que ha ayudado a los neonatólogos a vigilar este patrón ponderal ha sido el uso de tablas de crecimiento como la propuesta por Olsen (110) en 2010, Fenton (111) en 2013, Intergrowth (112) en 2015 o los estándares ofrecidos por la Organización Mundial de la Salud (113) en 2016.

En los últimos años, se ha venido incorporando a la práctica clínica y a la investigación la monitorización numérica de la VC intrahospitalaria mediante cálculos matemáticos. Inicialmente, la VC se comenzó calculando en base al peso diario de los pacientes, pero este cálculo resulta laborioso y, por tanto, poco aplicable a la clínica diaria. Diversos estudios (114,115) han explorado formas alternativas

de simplificar dicha monitorización. El resultado es la VC media, que permite determinar el crecimiento del niño en un periodo de tiempo determinado, eligiendo dos momentos puntuales en el tiempo y un peso de referencia. Este tipo de cálculos simplificados permiten una monitorización sencilla del crecimiento del niño y minimiza las desviaciones del peso por los errores técnicos de la medida.

Actualmente, la mayoría de las UCIN no usan aún este tipo de estimación y, aquellas que lo hacen, utilizan diferentes fórmulas matemáticas. En una revisión sistemática publicada por Fenton *et al.* (116) en el año 2013, se estudiaron 1543 estudios europeos buscados en Medline que proponían como resultado principal el crecimiento de RNPT. Solo 373 de ellos (24 %) expresaron en el estudio la VC de forma numérica. La forma más habitual de expresar la VC fue: un 40 % como g/kg/día, un 32 % como g/día y un 29 % en forma de Z-score respecto a tablas de crecimiento. Además, en el caso del 40 % expresado en forma de g/kg/día, un 62 % no indicó el peso de referencia considerado para el denominador, encontrándose variabilidad en aquellos que si lo indicaron: el 36 % utilizaba el peso medio entre el peso al nacimiento, el 23 % métodos exponenciales, el 10 % usaron el peso al nacimiento y, el resto, otros pesos en los primeros días de vida que no era exactamente el del nacimiento.

Toda esta variabilidad en la monitorización del crecimiento dificulta seriamente la comparabilidad de los resultados y, por tanto, la homogenización de las estrategias nutricionales. Además, las fórmulas simplificadas para el cálculo de la VC media intrahospitalaria de los RNMBP aún precisan de estudios que exploren su valor pronóstico en términos de neurodesarrollo y desarrollo antropométrico en la edad infantil. Esta tesis doctoral aborda este punto en la tercera publicación.

Pero la forma de medir el crecimiento del RNPT no es el único problema al que nos enfrentamos en cuanto a la ganancia ponderal se refiere.

7.2. Segunda dificultad: ¿cuál es la velocidad adecuada?

En el año 1977, la Comisión de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría propuso por primera vez alcanzar una ganancia ponderal similar a la observada en el periodo fetal durante el tercer trimestre de la gestación (117). En condiciones de normalidad, se conoce que los fetos varían su VC en función de su EG, llegando a multiplicar su peso hasta 5-7 veces desde las 24 semanas hasta la edad del término (118). Sin embargo, algunos estudios han observado que, aunque se mantenga una tasa de crecimiento similar a ese periodo del embarazo, el peso al alta de un RNPT no se corresponde con el peso correspondiente en un feto de su misma edad posmenstrual (119).

En un estudio multicéntrico publicado en 2008 por Martín *et al.* (119) se reclutaron 1187 RNPT durante el periodo 2002 – 2004 nacidos entre las semanas 23 y 27 de gestación procedentes de 14 hospitales diferentes. En los resultados se observó que la mediana de VC excedía los 15 g/kg/día recomendados según la VC en el periodo fetal estimado en el tercer trimestre, siendo las velocidades más altas (33-34 g/kg/día) en los niños más inmaduros y con un peso para su EG de 1 DE por debajo de la esperada. No obstante, a pesar de exceder el estándar del momento, la mayoría de los RNPT no mantuvieron su percentil de peso al nacimiento, siendo más bajo a los 28 días de vida. La mediana de VC que objetivaron los autores fueron las siguientes: 17 g/kg/día cuando se aportó el percentil 25 de cada macronutriente, 18 g/kg/día para el percentil 50 y 19 g/kg/día para el percentil 75. En este estudio, los autores especulan que la recomendación de alcanzar una VC posnatal similar a la extrauterina podría resultar insuficiente, y que es posible que existan otros factores añadidos a la VC que deban ser tenidos en cuenta para disminuir la tasa de crecimiento extrauterino retardado, tal como la provisión precoz de un adecuado aporte de macro y micronutrientes.

Por otro lado, la importancia de una adecuada monitorización de la ganancia ponderal posnatal no solo radica en la detección del crecimiento insuficiente de los RNPT. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que un catch up acelerado en el periodo posnatal y en la infancia temprana, se asocia a problemas de salud en el periodo de la adolescencia y la edad adulta joven, tales como un mayor porcentaje de grasa en la composición corporal (120), la resistencia a la insulina (121) y la aparición de factores de riesgo cardiovascular (122).

Teniendo esto en cuenta, han sido varias las velocidades propuestas como adecuadas. En el año 2014, Profit *et al.* (123) propusieron un indicador compuesto de calidad para las UCIN integrado por 9 criterios binarios diferentes que denominaron Baby-Monitor, de acuerdo con un panel de expertos utilizando el método Delphi y ratificado por un grupo de neonatólogos clínicos. Entre dichos criterios estaba incluida la VC intrahospitalaria, considerándola adecuada cuando era mayor de 12,4 g/kg/día.

Cuatro años más tarde, en 2018, Fenton *et al.* (124) exploraron la comparabilidad de la VC utilizando 3 fórmulas diferentes de cálculo, con los estándares establecidos por las 4 tablas de crecimiento citadas anteriormente. En dicha comparación se utilizó como referencia una VC de 15 g/kg/día. Estos autores calcularon esa VC de referencia desde la semana 23 hasta la 50 en ventanas de tiempo de 1, 4, 8, 12 y 16 semanas, utilizando los estándares de las 3 tablas de crecimiento para RNPT (Olsen, Fenton e Intergrowth) y los de la tabla para recién nacidos a término (Organización Mundial de la Salud) mediante tres métodos matemáticos distintos:

- VC media usando 2 pesos = $(\text{peso 2} - \text{peso 1}) / [(\text{peso 1} + \text{peso 2}) / 2] / \text{número de días}$.
- VC media usando 1 peso = $(\text{peso 2} - \text{peso 1}) / (\text{peso 1} / 1000) / \text{número de días}$.
- VC exponencial = $1000 \times \text{Ln}(\text{peso 2} / \text{peso 1}) / \text{número de días}$, 1 de ellas la VC media.

Donde peso 1 y peso 2 eran los pesos de los momentos iniciales y finales, respectivamente, en los periodos de tiempo considerados y Ln logaritmo neperiano.

Una vez calculada la VC usando los datos de las 4 tablas, superpusieron gráficamente los resultados en una tabla. Los resultados observados en este estudio fueron varios. En primer lugar, la concordancia entre la VC media usando 2 puntos y la VC exponencial en ventanas de 1 semana de tiempo fue muy buena, con una diferencia de 0,15 %. No fue así en el caso de la VC usando solo 1 punto, que difería de los otros métodos de cálculo entre un 1,8 % (en la semana 49) y un 7 % (en las semanas 23-25). Por otro lado, objetivaron que la VC de 15 g/kg/día, ya fuera usando el cálculo medio con 2 puntos de tiempo de referencia o la exponencial, solo coincidía con las 3 tablas de crecimiento para RNPT en la semana 34 de EG. Es decir, la VC no se mantenía estática, sino que disminuía al aumentar la EG en la tabla. Así, la mayor VC observada fue de 18 g/kg/día entre las semanas 23 y 32, y la mínima de 5 g/kg/día en la semana 50. La VC media calculada desde el inicio de las curvas hasta la semana 36 fue de 17,4 g/kg/día en la tabla de Fenton, 16,6 g/kg/día en la tabla de Olsen y 20,9 g/kg/día en la tabla Intergrowth. Estos autores concluyeron que la VC humana no es constante a lo largo de la gestación ni de la primera infancia y que, por tanto, una VC única de referencia de 15 g/kg/día no se ajusta a los estándares de las tablas de crecimiento actuales. Además, proponen que un rango de VC entre 15-20 g/kg/día usando el método de la VC media o el método de la VC exponencial, es un objetivo razonable para RNPT de entre 23-36 semanas, pero no más allá.

La mayoría de los autores sugieren que las tasas adecuadas de velocidad de crecimiento se sitúan entre 10 y 17 g/kg/día habiéndose publicado recientemente como criterio de calidad una velocidad de crecimiento mayor de 12 g/kg/día (124). Sin embargo, es bien conocido que los pacientes prematuros constituyen una población con más dificultades para conseguir una tasa de lactancia materna (53). Se convierte así en una prioridad conciliar la incorporación de nuevas estrategias nutricionales para mejorar la velocidad de crecimiento y explorar su relación con las tasas de lactancia materna en esta población.

8. ¿Qué lagunas de conocimiento aborda esta línea de investigación?

Como bien se ha ido comentando a lo largo de toda la introducción, esclarecer el pronóstico a medio y largo plazo de los pacientes prematuros desde su periodo intrahospitalario, permite aclarar las dudas de la familia, así como predecir con algo más de precisión los recursos sociosanitarios y las necesidades durante el seguimiento de estos niños. Es bien conocido que algunos de esos determinantes pronósticos intrahospitalarios de peso son las morbilidades mayores del RNMBP (ROP, lesión cerebral grave y DBP), así como los aspectos nutricionales. En el momento actual, existen lagunas de conocimiento en relación con ellos.

Por un lado, existen aspectos del cuidado diferencial del RNMBP que necesitan un abordaje científico para dilucidar su impacto en la infancia. Las prácticas relacionadas con los aspectos nutricionales son, sin duda, un punto donde se está volcando un gran esfuerzo científico, dada la relación que se conoce entre la nutrición y el desarrollo del RNMBP. Son ya muchos los aspectos conocidos que han permitido a las unidades neonatales conocer que las prácticas que prevalecen la leche materna frente a las fórmulas infantiles favorecen una mejor evolución en la salud del grupo de los RNMBP. Se están desarrollando formas de monitorizar y garantizar un adecuado crecimiento intrahospitalario más allá de la mera ganancia ponderal. Una de las constantes nutricionales que más peso está ganando en la práctica clínica es la VC. No obstante, aún no se conoce con detalle cómo las prácticas nutricionales que han ido instaurándose en las unidades neonatales para prevalecer el uso de leche materna influyen en la VC intrahospitalaria, ni tampoco si esta última impacta en el desarrollo y la salud general del niño en su infancia temprana.

Por otro lado, es posible que ese cierto grado de variabilidad en la práctica clínica a nivel nacional e internacional, especialmente en las prácticas nutricionales, pudieran estar interfiriendo la asociación entre las morbilidades mayores intrahospitalarias y la predicción de morbimortalidad en la infancia. Es necesario, por tanto, validar en nuestro medio los modelos predictivos de morbimortalidad infantil basados en dichas patologías propias intrahospitalarias del RNMBP.

Esta línea de investigación focaliza su estudio en estos aspectos deficitarios. Aborda el impacto que tienen las prácticas nutricionales que han prevalecido el uso de leche materna en la nutrición del RNPT, su repercusión en la VC intrahospitalaria, y el impacto de esta en la salud general del niño en términos de morbimortalidad, desarrollo neurológico y somatométrico. Por otro lado, valida en nuestro medio los modelos de morbimortalidad infantil más recientemente publicados basados en la morbilidad propia del paciente prematuro.

Hipótesis global de trabajo

Las estrategias nutricionales y otros cuidados diferenciales del RNPT implantadas en nuestra unidad neonatal en las últimas décadas han producido un aumento de la VC media de los RNMBP durante su hospitalización mejorando paralelamente las tasas de LM. Aquellos pacientes que alcanzaron una VC intrahospitalaria media adecuada tuvieron un mayor desarrollo somatométrico y una mejor evolución general en salud en la infancia temprana en términos de morbimortalidad. Aunque dicha mejoría en la ganancia ponderal puede haber repercutido en la incidencia y el valor pronóstico de la patología propia del RNPT durante el periodo neonatal, los modelos predictivos basados en las morbilidades mayores del RNPT siguen siendo válidos, y pueden aplicarse en nuestro medio para predecir mortalidad o discapacidad severa a los 7 años de edad.

Objetivos

1. Objetivos estudiados en la primera publicación:

- **Objetivo principal:** analizar la evolución de la VC del grupo de los RNMBP durante los últimos 24 años en relación con las estrategias nutricionales implantadas en la práctica clínica de una unidad neonatal de alta complejidad asistencial.
- **Objetivo secundario:** determinar si la incorporación de las estrategias nutricionales interfirió en la tasa de LM al alta de los RNMBP.

2. Objetivos estudiados en la segunda publicación:

- **Objetivo principal:** validar en nuestra población un modelo predictivo de mortalidad o discapacidad severa a los 7 años de edad corregida de los RNMBP que tiene en cuenta la combinación de morbilidades mayores del paciente prematuro durante el periodo neonatal (ROP, DBP o lesión cerebral grave).
- **Objetivo secundario:** comparar la aplicabilidad del modelo sobre dos cohortes pertenecientes a dos periodos temporales distintos (1991-1998 y 1999-2008).

3. Objetivos estudiados en la tercera publicación:

- **Objetivo principal:** determinar si existe una asociación entre la VC media intrahospitalaria de los RNMBP y la somatometría a los 2 años de EC.
- **Objetivos secundarios:** determinar si existe una asociación entre la VC media intrahospitalaria y la probabilidad de muerte tras el alta o de discapacidad grave a los 2 años de EC, así como estudiar la asociación entre la introducción de la fortificación rutinaria de la leche humana en la somatometría y en el riesgo de muerte o discapacidad grave a los 2 años de EC.

Artículos incluidos en la tesis

Artículo 1. Improving nutritional practices in premature infants can increase their growth velocity and the breastfeeding rates

REGULAR ARTICLE

Improving nutritional practices in premature infants can increase their growth velocity and the breastfeeding rates

Salvador Piris Borregas (dockbps@hotmail.com), María López Maestro, María José Torres Valdivieso, José Carlos Martínez Ávila, Gerardo Bustos Lozano, Carmen Rosa Pallás Alonso

Neonatology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

Keywords

Breastmilk, Breastfeeding rate, Growth velocity, Nutritional practices, Preterm infant

Correspondence

Salvador Piris Borregas, Calle Inmaculada, 5, 1 B, Móstoles 28934 Madrid, Spain.
Tel: +34 91-390-19-52 |
Fax: +34 91-469-57-75 |
Email: dockbps@hotmail.com

Received

26 April 2016; revised 31 October 2016; accepted 13 February 2017.

DOI:10.1111/apa.13788

ABSTRACT

Aim: This study analysed the changes in growth velocity (GV) of preterm infants weighing <1500 g based on different nutritional practices over a 24-year period.

Methods: A retrospective study with prospectively collected data was performed in a level three Spanish neonatal intensive care unit. Data on birthweight, gestational age (GA) and GV were collected from 1990 to 2013 and breastfeeding data were gathered from 2000. A generalised linear model corrected by GA and small for gestational age was applied. Multiple mean comparisons between the levels of the variables of interest were performed using the Tukey test.

Results: We included 1651 children in the study. The average GA in 1990–1991 was 30.48 ± 2.89 and the average GA in 2012–2013 was 28.79 ± 2.58 ($p < 0.01$). Significant differences were found when we compared the adjusted GV between the first and last study periods. The most important differences appeared between 1990 and 2013, when the GV increased by 3.27 ± 0.5 g/kg/day ($p < 0.01$). The breastfeeding rate in 2000–2001 was 47.95% and in 2012–2013 it was 73.58% ($p = 0.0002$).

Conclusion: Introducing nutritional practices such as the increased use of breastmilk and the breastfeeding rate improved GV over the study period.

BACKGROUND

The nutritional requirements of preterm infants are higher than the requirements of term infants and higher than during any other period in a humans' life (1). Meeting these requirements results in a postnatal growth that is similar to that of the foetus in the third trimester of gestation (1,2).

With regard to nutrition, there is a hypothesis that states that the adaptations made by the foetus or premature infant when they are undernourished lead to alterations in metabolism, hormonal output and the distribution of cardiac output. The alterations previously described in the perinatal period are associated with central obesity, diabetes and cardiovascular disease in middle age (3). Previous studies have also pointed to an association between the risk of retinopathy and weight gain (4).

Some studies have described the benefits of breastmilk in preterm infants, such as a reduction in necrotising enterocolitis improved cognition and less infections (5). However, premature infants receive a smaller amount of their mother's milk than full-term newborn infants and there

are many complications in achieving ongoing breastfeeding in this population (6).

Various changes in neonatal units have been introduced to improve growth velocity (GV), such as the early introduction of parenteral nutrition and the fortification of breastmilk in neonatal intensive care units (NICUs). Many measures to promote and support breastfeeding have been applied, such as Kangaroo mother care and the opening of donor human milk banks.

Our hypothesis was that the implementation of certain strategies could improve growth in infants weighing <1500 g without decreasing the breastfeeding rate. No research study has confirmed or refuted this hypothesis to

Key notes

- This study analysed the changes in growth velocity (GV) of 1651 preterm infants weighing <1500 g based on different nutritional practices over a 24-year period.
- Between 1990–1991 and 2013–2013, the average gestational age fell from 30.48 ± 2.89 to 28.79 ± 2.58 and GV increased by 3.27 ± 0.5 g/kg/day.
- The breastfeeding rate rose from 47.95% in 2000–2001 – the earliest period for which data was available – to 73.58% in 2012–2013.

Abbreviations

AGA, Appropriate for gestational age; GA, Gestational age; GV, Growth velocity; NICU, Neonatal intensive care unit; SGA, Small for gestational age; VLBW, Very low birthweight.

date. The aim of this 24-year study was to analyse both the relation between the evolution of GV in preterm infants weighing less than 1500 g and the specific nutritional practices implemented over the years 1990–2013. In the case of breastfeeding rate, the data enable us to measure this from 2000 to 2013.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective study of premature infants weighting up to 1500 g was performed in a level three NICU in a maternity hospital in Spain, the hospital Universitario 12 de Octubre in Madrid, between 1990 and 2013. During this period, the prospectively collected data were put into a database that included information about those preterm infants. We excluded preterm infants who died during hospitalisation and those who came from another hospital. Over this 24-year period, the data that were collected during hospitalisation included: birthweight, GA, GV, NICU stay, bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks, severe retinopathy of grade three or greater and severe brain injuries, such as intraventricular haemorrhage grade three or greater, haemorrhagic stroke or periventricular leukomalacia. Similarly, data on the breastfeeding rate and breastfeeding rate at discharge were also collected from the year 2000. Fenton (7) reported that the GV can be calculated in grams per kilogram per day, according to the formula described as follows, where the start weight was the birthweight and the end weight was the weight at discharge: $GV (g/kg/day) = (end\ weight - start\ weight) / \text{grams}/\text{average}\ weight\ in\ kg/\text{days}$.

The proportion of children who had a higher rate of GV of 12 or more grams per kilogram per day was identified each year (8).

This study was performed in a level three NICU, with 19 intensive care beds in intensive care and 24 intermediate care beds. During the 24-years in the NICU, multiple

interventions were implemented to improve the nutrition of preterm infants in the NICU, as detailed below:

- 1997: We introduced freezing the mother’s own breastmilk for each infant in the NICU. The aim was to increase the availability of breastmilk.
- 1999: We performed a protocol involving parenteral nutrition and enteral nutrition. The objective was to enable an early onset of parental nutrition and an early transition to enteral nutrition, with a daily increase in enteral contributions of 20–25 mL/kg.
- 2002: We performed a protocol of standard fortification. The standardised addition of a fortifier to the breastmilk was implemented when enteral feeding reached at least 80 mL/kg/day. These fortifiers were administered to all premature infants who were less than 32 weeks old or below 1500 g.
- 2008: This was the year when the donor milk bank was opened. The availability of donor milk decreased the use of premature formula (9) and increased the use of human milk. The donor milk was administered to preterm infants born at less than 32 weeks or below 1500 g, or to newborn infants with other problems, such as congenital heart disease or digestive problems. Donor milk was administered until either the infant’s mother could provide her own milk or the infants were at least 32 weeks of postmenstrual age.
- 2011: We introduced a protocol of adjustable fortification of breastmilk and donor milk. The decision to add a fortifier or not depended on the levels of blood urea. When the maximum standard fortification was reached and the urea blood level remained low, a pure protein fortifier was added to the donor milk or breastmilk.

Multiple interventions were also introduced to support and promote breastfeeding. In 2000, a Kangaroo mother care protocol was launched with subsequent updates that

Table 1 Characteristics of the studied sample

	≤1500 g	SGA	AGA	1000 g–1500 g	<1000 g
N	1651	451	1200	1179	472
Mean birthweight (g) (mean/SD)	1136 ± 256.42	1147.31 ± 277.00	1132.66 ± 247.92	1271.36 ± 149.68	800.55 ± 125.24
Mean GA (weeks) (mean/SD)	29.50 ± 2.89	32.37 ± 2.43	28.38 ± 2.21	30.53 ± 2.42	26.94 ± 2.33
Stay (days) (mean/SD)	65.60 ± 35.10	56.94 ± 40.36	68.99 ± 32.19	52.16 ± 23.78	99.19 ± 36.28
Bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks (number/percentage)	253 (15.3%)	68 (15%)	185 (15.4%)	108 (9.1%)	145 (30.7%)
IVH III or greater, haemorrhagic stroke or periventricular leukomalacia (number/percentage)	241 (14.59%)	31 (6.87%)	210 (17.50%)	104 (8.8%)	137 (29.02%)
Retinopathy Grade 3 or greater (number/percentage)	59 (1.1%)	8 (1.7%)	51 (4.2%)	45 (3.8%)	14 (2.9%)

GA = gestational age; SGA = small for gestational age; AGA = adequate for gestational age; IVH = intraventricular haemorrhage; SD = standard deviation.

aimed to increase the total length of time spent in Kangaroo mother care. In addition, our hospital was recognised as a baby-friendly hospital by UNICEF in 2011.

Statistical method

Univariate comparisons were performed using the Wilcoxon test. The standardised GV was analysed using a random linear mixed model. The formula of the model was: $GV = \mu + GA + (SGA/AGA) + year + mother + e$. In this formula, μ was the intercept, GA was the gestational age at birth, year was the year of the intervention, small for gestational age (SGA) was considered when the percentile of the birthweight was inferior to p10, according to Olsen's growth curves, and appropriate for gestational age (AGA) when it was superior to percentile 10, mother was the random maternal effect and e was the residual term. The normality of residuals was checked to use the results in further analyses.

Next, all-pair least squared means were compared. The random linear model included GA as the fixed effect. Multiple mean comparisons between the levels of the variables of interest were performed using the Tukey Test.

The study was approved by the Ethical Committee of the Hospital Universitario 12 de Octubre.

RESULTS

In total, 2387 preterm infants below 1500 g were admitted to our NICU between 1990 and 2013. Of these, 450 premature infants died and 286 were excluded from the study as they had come from other hospitals. The study included 1651 newborn infants, of which 451 (27.3%) were SGA and 1200 (72.7%) were AGA, 1179 infants (71.4%) had a birthweight of between 1000 and 1500 g and while 472 (28.5%) had a birthweight below 1000 g. The characteristics of the sample are shown in Table 1. After adjusting the linear mixed model, we estimated a maternal variance equal to 1.9 and a residual variance equal to 2.5.

The average GV adjusted by GA and SGA is shown in Table 2. The GA of the infants born between 1990 and 1991 was a mean of 30.48 and standard deviation (SD) of ± 2.89 weeks, whereas those born between 2012 and 2013 had a GA of 28.79 ± 2.58 weeks. These results showed significant differences ($p = 0.01$). When we compared the GV adjusted by the GA of the first and last periods, significant differences were found in the means and SDs between 1990–1991 (9.20 ± 2 g/kg/day) and 2012–2013 (11.14 ± 2.01 g/kg/day). It was noteworthy that significant differences were also found between the means and SDs of GV in 2000–2001 (9.70 ± 2.09 g/kg/day) (mean/standard deviation) and 2012–2013 ($p < 0.001$).

Figure 1 shows the evolution of the average GV and period in which the different nutritional practices were introduced. Significant differences were found when comparing different periods and the most important variations were identified between the year 1990 and the year 2013 (3.27 ± 0.5 g/kg/day, $p < 0.01$), notably the first and the last year of our study.

Table 2 Tendency of the growth velocity of premature infants below 1500 g in the period 1990–2013 adjusted by small for gestational age and gestational age

All preterm infants ≤ 1500 g	90-91	92-95	94-95	96-97	98-99	00-01	02-03	04-05	06-07	08-09	10-11	12-13
N (total)	98	112	105	132	128	171	167	152	118	153	156	159
Mean weight (g) (mean/SD)	1192 \pm 217	1184 \pm 229	1193 \pm 245	1117 \pm 254	1117 \pm 254	1138 \pm 262	1124 \pm 260	1135 \pm 265	1127 \pm 246	1092 \pm 257	1136 \pm 245	1124 \pm 258
Mean GA (weeks) (mean/SD)	30.48 \pm 2.89	30.45 \pm 3	30.42 \pm 2.95	29.73 \pm 3	29.48 \pm 2.82	29.33 \pm 2.96	29.37 \pm 2.69	29.36 \pm 2.60	29.64 \pm 3.04	28.96 \pm 2.80	29.03 \pm 3.02	28.79 \pm 2.58
Mean GV (g/day) (mean/SD)	15.63 \pm 4.06	16.42 \pm 4.02	16.91 \pm 3.86	15.87 \pm 4.07	15.30 \pm 5.05	16.05 \pm 4.07	17.34 \pm 4.41	18.24 \pm 4.09	17.92 \pm 5.09	16.82 \pm 4.16	16.29 \pm 5.04	19.37 \pm 3.93
Mean GV (g/kg/day) (mean/SD)	9.20 \pm 2.00	9.69 \pm 2.41	9.88 \pm 2.18	9.76 \pm 2.24	9.42 \pm 2.73	9.70 \pm 2.09	10.55 \pm 2.21	10.98 \pm 2.26	10.85 \pm 2.76	10.55 \pm 2.75	9.56 \pm 2.79	11.14 \pm 2.01
N (%) Patients with GV > 12 g/kg/day	3 (3.06%)	15 (13.39%)	12 (11.42%)	15 (11.36%)	12 (9.37%)	21 (12.28%)	35 (20.95%)	51 (33.55%)	32 (27.11%)	29 (18.95%)	25 (16.02%)	42 (26.41%)
BFR (%)	ND	ND	ND	ND	ND	85.96	88.02	87.50	80.50	92.81	89.74	90.56
BFR at discharge (%)	ND	ND	ND	ND	ND	47.95	52.69	63.15	61.01	64.05	73.07	73.58

BFR = breastfeeding rate; GV = growth velocity; SGA = small for gestational age; GA = gestational age; SD = standard deviation.

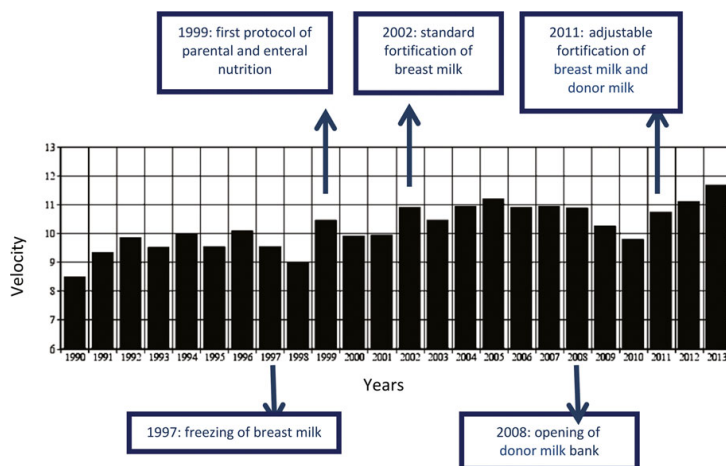


Figure 1 Tendency of growth velocity adjusted by small for gestational age and gestational age. The different nutritional practices are shown over time. Abbreviations: GV, growth velocity; SGA, small for gestational age; GA, gestational age; PN, parental nutritional; EN, enteral nutrition; BM, breastmilk; DM, donor milk.

The GV of the SGA and AGA groups was adjusted by GA in each period. Although no significant differences were found between these groups in each period, when we considered the overall study period, the mean GV was significantly higher in the SGA group (9.9 g/kg/day) than the AGA group (11.1 g/kg/day) ($p < 0.001$).

DISCUSSION

Our study demonstrated that GV had significantly improved over the 24-year period from 1990 to 2013. It also showed that a significant increase in the breastfeeding rate was achieved between 2000 and 2013. However, a drop in GV was first observed when a strategy that favoured the increased use of BM was implemented. This negative effect could have been reversed by the introduction of the new strategies and approaches. These outcomes also showed that the SGA group had a higher GV than the AGA group.

During the first years of our study, we observed an increase in GV and we speculate that this was related to the introduction of surfactant and antenatal steroids. We subsequently observed, as previously described, that the strategies that increased the availability of breastmilk, such as freezing breastmilk since 1997 and opening a donor milk bank in 2008, resulted in a tendency towards a drop in the GV. This may have been due to the reduced use of premature formula. However, the introduction of new nutritional practices may have reversed this drop in GV, such as the development of an enteral nutrition and parenteral nutrition protocol in 1991, the introduction of the standard fortification of human milk in 2002 and the adjustable fortification of human milk in 2012.

The term extrauterine growth restriction was introduced to define the nutritional deficit that preterm infants suffer within the first weeks of life (10). As shown in our study, it

is very difficult to achieve the same extrauterine GV as in the intrauterine period, but certain measures may lead to an improvement.

Nine items have been proposed that measure the quality of a NICU (8) including the GV and breastfeeding rate. It has been proposed that a GV of at least ≥ 12 g/kg/day is adequate and we identified the proportion of children in our study who achieved this. Nevertheless, although there was an improvement, even in the best years, only one quarter of the treated patients exhibited a growth rate that would meet that GV quality standards.

According to our NICU, parental nutrition protocol, parental nutrition begins at the first hours of life with a high input of macronutrients. Along these lines, U.S. guidelines have recommended a calorie intake of 110–130 kcal/kg/day and a protein intake of 3.4–4.2 g/kg/day for the nutrition of a haemodynamically stable child weighing up to 1500 g (11). Although clinical trials have shown that adequate protein and calorie intake of parental nutrition improves the growth of the head circumference, they failed to demonstrate a better postnatal GV (12). Moreover, it has been clearly reported that an insufficient supply in the first week of life was associated with worse neurological development (13). Nevertheless, early initiation of parental nutrition in the first hours of life increased the GV of infants with an extremely low birthweight, particularly when nutrients were administered at high doses reaching at least three, 11 and 3 g/kg/day of protein, carbohydrates and lipids, respectively (14). The quality and quantity of proteins administered were directly related to the GV and to the presence of essential amino acids, such as cysteine, taurine and tyrosine (15).

Furthermore, our NICU's protocol for enteral nutrition included the early introduction of enteral feeding and the early transition from parental nutrition to enteral nutrition.

Accordingly, a meta-analysis showed that avoiding the inclusion of enteral nutrition on the first day of life did not reduce the risk of necrotising enterocolitis (14), nosocomial infection and thromboembolic complications, but it did improve postnatal weight during hospitalisation (15).

With regard to fortification, it has been demonstrated that the consumption of nonfortified breastmilk has been associated with suboptimal growth and osteopenia (16). The use of calorie-protein milk fortifiers revealed better weight gain, better neurologic development and better cranial perimeter (17). Adjustable fortification also appears to have resulted in better growth than standard fortification (18).

Among the strategies used to promote breastfeeding in NICUs, Kangaroo mother care has been recognised as one of the most efficient methods (19), with multiple benefits for both the child and its parents. In our NICU, increasing the time that parents spent with their infants during Kangaroo mother care was not difficult to achieve. We believe that Kangaroo mother care has been one of the mainstays in increasing the breastfeeding rate in our NICU in addition to the training our healthcare professionals have received and being recognised as a baby-friendly hospital initiative by UNICEF in 2011.

As previously reported in other studies (20), our SGA group had a better GV rate than the AGA group, but due to a limitation in our study, we were unable to determine whether nutritional practices in the SGA group were similar to those of the AGA group. We were also unable to determine the degree of adherence to the protocols in place during each period. It is important to note that the data on the breastfeeding rate were only available from 2000 onwards.

CONCLUSION

Neonatologists are now trying to reconcile two apparently conflicting objectives, the improvement of GV in premature infants and the increase in the breastfeeding rate, which both have a positive effect on a child's development. Our study showed that improving nutritional practices in very low birthweight infants increased both the growth velocity and the breastfeeding rates.

FUNDING

This study did not receive any external funding.

CONFLICT OF INTERESTS

The author have no conflicts of interest to declare.

References

- Ribed A, Romero RM, Sánchez MC. Aggressive parental nutrition and growth velocity in preterm infants. *Nutr Hosp* 2013; 28: 2128–34.
- Niklasson A, Albertsson-Wikland K. Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender. *BMC Pediatr* 2008; 8: 1–14.
- Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the “catch-up growth” hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: 71–3.
- Wu C, Löfgvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellström A. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 992–9.
- Eidelman A, Schanler R. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 129: 827–41.
- Chotigeat U, Vongpakorn J. Comparative growth outcome of preterm neonate fed post-discharge formula and breast milk after discharge. *J Med Assoc Thai* 2014; 97(Suppl 6): S33–9.
- Fenton T, Nasser R, Misha E, Kim J, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infants. *BMC Pediatr* 2013; 13: 92–102.
- Profit M, Kowalkowski J, Zupancic JA, Pietz K, Richardson A. Baby-monitor: a composite indicator of NICU quality. *Pediatrics* 2014; 134: 74–82.
- Utrera I, Medina C, Vázquez S, Alonso C, Cruz-Rojo J, Fernández E, et al. Does opening a milk bank in a neonatal unit change infant feeding practices? A before and after study. *Int Breastfeed J* 2010; 5: 1–5.
- Clark R, Wagner C, Merritt R, Bloom T, Neu J, Young T. Nutrition in the neonatal intensive care unit: how do we reduce the incidence of extrauterine growth restriction? *J Perinatol* 2003; 23: 337–44.
- Tsang RC, Uauy R, Koletzko B. *Nutrition of the preterm infant*. Cincinnati, OH: Digital Educational Publishing, 2005.
- Morgan C, McGowan P, Herwitker S. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics* 2014; 133: 120–8.
- Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1337–43.
- Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low-birth weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 482–6.
- Leaf A, Dorling J, Kempley S, Mc Cormick K, Mannix P, Linsell L. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics* 2012; 129: 1260–8.
- Hanson C, Sundermeier J, Dugick L, Lyden A, Anderson L. Implementation, process, and outcomes of nutrition best practices for infants <1500 g. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 614–24.
- Martins E, Krebs V. Effects of fortification of breast human milk on preterm infants with low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85: 157–62.
- Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006; 26: 614–21.
- Renfrew MJ, Craig D, Dyson L, Mc Cormick F, Rice S, Se King, et al. Breastfeeding promotion for infants in neonatal units: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–146.
- Bertino A, Coscia A, Mombró M, Boni L. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: 349–56.

Artículo 2. Model that predicted death or disabilities in premature infants was valid at seven years of age

REGULAR ARTICLE

Model that predicted death or disabilities in premature infants was valid at seven years of age

Salvador Piris Borregas (salvador.piris@salud.madrid.org)¹ , María José Torres Valdivieso¹, Cristina Martín-Arriscado¹, Javier de la Cruz Bértolo¹, Purificación Sierra García², Carmen Rosa Pallás Alonso¹

1.12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain

2.Universidad Nacional de Estudios a Distancia, Madrid, Spain

Keywords

Death, Disability, Neonatal intensive care unit, Neonatal neurodevelopment, Prematurity

Correspondence

S Piris Borregas, Neonatology Department, Neonatal Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain.

Tel: +34913901952 |

Fax: +34913901952 |

Email: salvador.piris@salud.madrid.org

Received

31 August 2018; revised 7 November 2018; accepted 3 December 2018.

DOI:10.1111/apa.14679

ABSTRACT

Aim: Validated a model that used bronchopulmonary dysplasia (BPD), brain injuries measured using ultrasound and retinopathy of prematurity (ROP) to predict late death or disability in premature infants at seven years of age.

Methods: A retrospective study was performed at the 12 de Octubre Hospital neonatal unit in Madrid. A logistic model was applied to estimate the independent prognostic contribution of each morbidity, and the effect that the combination of morbidities had on the seven-year outcomes. The analysis was performed on the total cohort from 1991 to 2008 and on two subcohorts from 1991 to 1998 and 1999 to 2008.

Results: A total of 1001 children were included with a mean birth weight of 922 ± 208 g. Severe ROP was strongly associated with poor neurodevelopment, with an odds ratio (OR) 3.17 and 95% confidence interval (CI) of 1.56–6.50, and so was BPD (OR 1.52, 95% CI: 1.03–2.2). The combination of two neonatal morbidities increased the risk of a poor outcome (OR 4.44, 95% CI: 1.51–7.86). The model behaved differently in the two subcohorts.

Conclusion: The prognostic model predicted a poor outcome at seven years of age when the subjects had at least two of the three morbidities.

INTRODUCTION

In the last few decades, survival rates for extremely preterm infants have increased but the prevalence of very low birth weight (VLBW) infants with disabilities remains high (1–3). The neurodevelopmental prognosis may be used to counsel parents about critical care decisions at the time of birth and during hospitalisation for treatment (4). In addition to this, accurate evidence is important when deciding on guidelines for the follow-up of VLBW infants (5,6). Therefore, neonatologists are challenged to increase the accuracy of developmental prognostic factors at the oldest possible corrected age. This will ensure that adequate resources are available to support the development of premature infants.

An American cohort confirmed the independent prognostic effect of bronchopulmonary dysplasia (BPD) (7), severe brain injury (8) and severe retinopathy of prematurity (ROP) (9) on the poor outcome of VLBW infants at 18 months (10) and five years (11) of corrected age. According to those results, a prognostic model was built to predict late death or disability after 36 weeks of

postmenstrual age. This model considered whether infants developed no neonatal morbidities or one, two or all three of these (8). This model was also validated for extremely preterm Korean infants born at less than 26 weeks of gestational age when they reached the age of 11 and some relevant differences were found (12). There has been no evidence about the value of the prognostic model with regard to the three major neonatal morbidities in Europe. In addition, there have been no data published on the behaviour of the model when VLBW infants were older than five years of age.

Our study was based on a prediction model of late death or disability using three neonatal morbidities – BPD, serious

Key notes

- We validated a model that used bronchopulmonary dysplasia, brain injuries measured using ultrasound and retinopathy of prematurity to predict late death or disability in premature infants at seven years of age.
- A retrospective study was performed on 1001 children born in a neonatal unit in Madrid from 1991 to 2008.
- The model predicted a poor outcome at seven years of age when the subjects had at least two of the three morbidities

Abbreviations

BPD, Bronchopulmonary dysplasia; CI, Confidence interval; OR, Odds ratio; ROP, Retinopathy of premature; VLBW, Very low birth weight.

brain injury and severe ROP – in premature infants with a birth weight of less than 1250 g. Our main hypothesis was that the model would be applicable in a southern European country when those infants reached the age of seven years. We also hypothesised that the validation of the prediction model would be applicable regardless of whether the total period of 1991–2008 or the two subcohorts were studied.

PATIENTS AND METHODS

We enrolled infants who were born in 1991–2008 weighing between 500 and 1250 g at the 12 de Octubre neonatal unit in Madrid, Spain. All the subjects who were followed to a corrected age of seven years were included. We excluded those infants who died before a corrected age of 36 weeks, those who presented with major malformations and those who had missing data. Finally, the total cohort was divided into two different subcohorts, covering subjects born from 1991 to 1998 and 1999 to 2008.

Neonatal morbidities

Epidemiological data and data on morbidities and mortality were prospectively collected in a database. BPD was defined as the need for supplemental oxygen at 36 weeks of postmenstrual age. Cranial ultrasound was performed on days 2, 7, 30 and monthly and part of the standardised approach for VLBW infants in our unit. A severe brain injury was defined by the presence of any of the following lesions during neonatal hospitalisation: intraventricular haemorrhage III or IV, ventriculomegaly III or

periventricular leucomalacia or intraparenchymal echodense lesions of grade three or greater. Severe ROP was considered when this morbidity was present at stage four or five, or when it was necessary to carry out retinal therapy in at least one eye. The morbidities were defined using the Schmidt et al. (11) study that published the outcomes of this model at five years of age.

Poor development

The main outcomes that we considered were death before the corrected age of seven years or having one or several morbidities. The morbidities that we considered were motor impairment, severe cognitive impairment, severe hearing loss or blindness. Motor impairment was defined as level two to level five or greater in the Gross Motor Function Classification System. Severe cognitive impairment was defined the need for extra support at school. Severe hearing loss was defined as the need for hearing aids or cochlear implants, and bilateral blindness was considered if there was a corrected visual acuity of less than 20/200 in the better eye.

Statistical analyses

The seven-year outcomes are related to the individual neonatal morbidities. The outcomes are expressed as odds ratio (OR) with 95% of confidence intervals (CI). A logistic model was applied to the data to calculate the estimated independent prognostic contribution of each morbidity and these were called estimated independent OR. Logistic regression models were used to determine the effect that the combination of the neonatal morbidities had on the

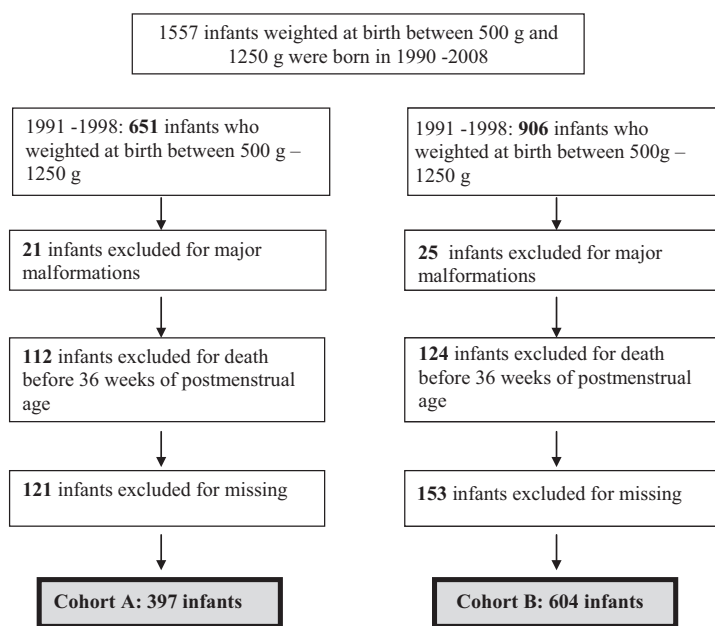


Figure 1 Premature infants considered in the study after the application of exclusion criteria.

seven-year outcomes. Finally, the prognostic model fitted by the correlative additive OR was applied to the total cohort.

Ethical aspects

The study was approved by The Clinical Ethics Committee for Clinical Research of 12 de Octubre Hospital and followed the principles of the Declaration of Helsinki.

RESULTS

A total of 1557 infants (53.7% female) weighing between 500 and 1250 g were born in our hospital between 1991 and 2008, with a mean birth weight of 922 ± 208 g. After we applied the exclusion criteria, 1001 children were included in the study and divided into two different cohorts as detailed in Figure 1. There were 397 infants in the 1991–1998 cohort and this much lower than the 604 infants in the 1999–2008 cohort. The gestational age was significantly lower in the first than second cohort, at 27.6 ± 2.7 weeks versus 27.9 ± 2.85 (p = 0.03). No other significant differences were found between the cohorts (Table 1). The

mortality rate before 36 weeks of gestational age was significantly higher in the first than second cohort, at 15.6% versus 11.8% (p = 0.02).

Univariate analysis

Table 2 shows the results of the univariate analysis between the neonatal morbidities and a poor outcome at seven years of corrected age. Severe ROP was strongly associated with a late death or severe disability, with an estimated independent OR that ranged from 3.17 (95% CI: 1.56–6.50) in the total cohort to 4.26 (95% CI: 4.60–12.18) in the 1999–2008 cohort. BPD also predicted poor development with an estimated OR that ranged from 1.52 (95% CI: 1.03–2.21) in the total cohort to 1.67 (95% CI: 1.03–2.70) in the 1999–2008 cohort. The area under the curve, sensitivity and specificity of each neonatal morbidity are also shown in Table 2. To facilitate the comparison, we included the results that Schmidt et al. found in their study.

In the first analysis, which took into account the birth weight in the inclusion criteria, namely 500–1250 g, severe brain injury was not associated with a poor outcome.

Table 1 Characteristics of the sample

	Total cohort	Cohort A	Cohort B	p value
N	1001	397	604	NS
Male (n) (%)	462 (46.25%)	204 (51.39%)	335 (55.46%)	NS
GA(weeks)(mean/SD)	27.65 ± 2.7	27.90 ± 2.85	27.48 ± 2.58	0.03
GA at discharge (weeks)(mean/SD)	36.84 ± 6.74	36.79 ± 7.44	36.88 ± 6.25	NS
Birth weight (g)(mean/SD)	922.12 ± 208.59	932.08 ± 212.33	915.57 ± 206.01	NS
Intubation (days) (mean/SD)	8.15 ± 16.16	10.20 ± 18.46	6.8 ± 14.30	NS
Oxygen during hospitalisation (days)(mean/SD)	30.98 ± 40.57	26.90 ± 39.96	33.67 ± 40.77	NS

GA = Gestational age; SD = Standard deviation; NS = Non significant.

Table 2 Univariate relationship between neonatal morbidities and poor outcome at 7 years. Area under curve, sensitivity and specificity are also showed

Total cohort

	N Poor outcome/N morbidity present (%)	N Poor outcome/N morbidity absent (%)	OR estimated (IC 95%)	p value	Independent estimated OR (IC 95%)	p value	Area under curve	Se (%)	Es (%)
BPD	61/175 (34.85)	193/826 (23.36)	1.75 (1.21–2.52)	<0.01	1.52 (1.03–2.21)	0.03	0.54	42.2	79.58
Severe brain injury	46/147 (32.42)	208/854 (24.35)	1.41 (0.94–2.10)	0.09	1.32 (0.87–1.98)	0.18	0.52	39.13	78.58
Severe ROP	22/40 (55)	232/961 (24.14)	3.83 (1.92–7.72)	<0.01	3.17 (1.56–6.50)	<0.01	0.53	71.67	78.62
Cohort 1991–1998									
BPD	17/64 (26.56)	74/333 (22.22)	1.26 (0.64–2.40)	0.54	1.18 (0.59–2.28)	0.68	0.51	38.16	82.39
Severe brain injury	17/61 (27.86)	74/336 (22.02)	1.36 (0.69–2.61)	0.58	1.29 (0.64–2.49)	0.63	0.52	39.94	82.56
Severe ROP	7/17 (41.17)	84/380 (22.10)	2.45 (0.77–7.41)	0.13	2.20 (0.67–6.78)	0.20	0.52	67.51	82.20
Cohort 1999–2008									
BPD	44/111 (39.63)	119/493 (24.13)	2.06 (1.30–3.24)	<0.01	1.67 (1.03–2.70)	0.03	0.56	49.19	79.74
Severe brain injury	29/86 (33.72)	134/518 (25.86)	1.45 (0.86–2.42)	0.16	1.35 (0.78–2.29)	0.28	0.52	44.29	78
Severe ROP	15/23 (65.21)	148/521 (28.40)	5.46 (2.12–15.20)	<0.01	4.26 (1.60–12.18)	<0.01	0.53	86.86	78.16
Schmidt's cohort									
BPD	187/657 (28.5)	–	2.7 (2.1–3.5)	<0.01	2.3 (1.8–3)	<0.01	–	–	–
Severe brain injury	75/196 (38.3)	–	3 (2.2–4.2)	<0.01	2.6 (1.9–3.6)	<0.01	–	–	–
Severe ROP	43/93 (46.2)	–	4 (2.6–6.1)	<0.01	2.5 (1.6–3.9)	<0.01	–	–	–

BPD = Bronchopulmonary dysplasia; Es = specificity; OR = Odds ratio; ROP = Retinopathy of prematurity; Se = sensitivity.

Nevertheless, ultrasound brain injury independently predicted a poor development in the total cohort, with an independent estimated OR of 2.02 (95% CI: 1.22–3.31) when we looked at birth weights from 500 to 1000 g. This significant association was not found in either of the two subcohorts.

Combination of neonatal morbidities

Table 3 gives the rate of death or disability at seven years when we considered all possible combinations of the three morbidities. The combination of two neonatal morbidities increased the OR for poor outcome from 4.44 (95% CI: 1.51–7.86) in the total cohort to 5.57 (95% CI: 2.71–11.41) in the 1999–2008 cohort. This Table also includes the effect of the morbidities combined in the study by Schmidt et al. (11).

DISCUSSION

This study confirmed that severe ROP and BPD were significantly associated with late death or serious disability in the VLWB infants with an incremental OR of 3.83 and 1.57. In addition to this, having two morbidities predicted poor development at the corrected age of seven years, with an incremental OR of 3.3. When we applied these prognostic model cohorts in two periods, some differences were found.

In line with our outcome, several publications (9–11,13) have emphasised the risk of late death or major disabilities in childhood born preterm with severe ROP or BPD. Farooqi et al. (12) reported that there was a significant association between BPD and poor development at 11 years, but the authors suggested that the low power of their study might have been one reason for this difference. Schmidt et al. found that having a severe brain injury, measured by ultrasound, predicted poor neurodevelopment in children weighing less than 1250 g at five years (11), but we did not find this at seven years. In our study, the small size of the cohort could explain the lack of power to detect a significant correlation between severe brain injuries and poor outcome. Nevertheless, serious brain injuries on the ultrasound were found to be a predictor of poor outcome when the birth weight was lower than 500–1000 g. Ancerl (8) et al. reported that nearly 50% of cerebral palsy cases born at 31–32 weeks presented with a normal brain ultrasound in the neonatal period, suggesting that ultrasound had low sensitivity of ultrasonography at the oldest gestational age. One study found an association between brain injuries, measured by ultrasound, and disabilities in extreme premature infants who were born at less than 26 weeks of gestation (12). Others studies showed that severe brain injuries that were detected in preterm infants by cerebral magnetic resonance image at term age were more clearly associated with poor development (14,15). Diffusion tensor imaging, diffusion tensor tractography and other advanced variants of magnetic resonance technique are being explored to improve the clinical prognostic capacity of VLBW infants (16).

The behaviour of the model was different in the two subcohorts. None of the neonatal morbidities predicted

Table 3 Prediction of death or disability at 7 years considering the combination of 1, 2 or 3 neonatal morbidities

Death or disability at 7 years	Cohort total			Cohort A (1991–1998)			Cohort B (1999–2008)		
	N (%)	OR (IC 95%)	p value	N (%)	OR (IC 95%)	p value	N (%)	OR (IC 95%)	p value
None	159/700 (22.71)	1.00	1.000	60/275 (21.82)	1.00	1.000	99/425 (23.29)	1.00	1.000
Any morbidity	63/244 (25.82)	1.18 (0.85–1.66)	0.325	22/103 (21.36)	0.97 (0.56–1.69)	0.923	41/141 (29.08)	1.35 (0.88–2.07)	0.169
BPD	32/124 (25.81)			10/50 (20.00)			22/74 (29.73)		
Brain injury	27/108 (25.00)			12/48 (25.00)			15/60 (25.00)		
ROP	4/12 (33.33)			0/5 (0.00)			4/7 (57.14)		
Combination of two morbidities	30/53 (56.60)	4.44 (2.51–7.86)	<0.001	8/18 (44.44)	2.87 (1.08–7.58)	0.034	22/35 (62.86)	5.57 (2.71–11.47)	<0.001
BPD + Brain injury	14/29 (48.28)			2/7 (28.57)			12/22 (54.55)		
BPD + ROP	13/18 (72.22)			4/6 (66.67)			9/12 (75.00)		
Brain injury + ROP	3/6 (50.00)			2/5 (40.00)			1/1 (100.00)		
The three morbidities	2/4 (50.00)	3.40 (0.47–23.5)	0.223	1/1 (100.00)	–	–	1/3 (33.33)	1.65 (0.15–18.35)	0.685

poor outcome in the patients of the cohort 1991–1998. Nevertheless, the total cohort and the cohort 1999–2008 showed a similar behaviour: ROP and BPD predicted poor outcome. The higher mortality rate, the smaller number of patients in 1991–1998 and the lower gestational age in the later cohort could explain why the model behaved differently for the two subcohorts. The total cohort was relatively small considering it covered an 18-year period. Since changes in clinical care over this period could have created inherent instability in the prediction model and probably explains the difference in predictions between two cohorts. No studies were found that compared the model between two time periods.

When they considered the impact of the morbidity count, Schmidt et al. (11) concluded that the diagnosis of any one, two or three morbidities in the neonatal period were able to predict late death or disability at the age of five. This model was applied using a small Korean cohort (17) of extremely premature infants and produced similar results. Our results only demonstrated that having two morbidities could predict death or disability at the age of seven. There were not enough patients with three morbidities and this low power explains the lack of prognostic value for three morbidities in our results.

Some limitations must be considered, such as the small difference between the size and the mortality rates of the two subcohorts, as well as the cognitive disabilities that were not measured by cognitive testing. The small size of the cohort, even though it was collected over 18 years could also explain the instability in the prediction model.

CONCLUSION

We concluded that the neonatal model we tested was able to predict death or disabilities at seven years of age. Severe ROP was strongly associated with late death or severe disability in infants weighing less than 1250 g who survived to 36 weeks of postmenstrual age. Severe BPD was also associated with poor development. Severe brain injuries, as measured by ultrasound, did not have a clear prognostic value at seven years. The model predicted a poor outcome when it was combined with two of the three morbidities, BPD, brain injury or ROP, during neonatal hospitalisation.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors of this work want to express their gratitude to neonatologist Barbara Schmidt and professor Roben S Roberts for the expert review of this study.

FINANCE

This study did not receive any specific funding.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics* 2006; 118: 1466–77.
2. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005; 352: 9–19.
3. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 116: 635–43.
4. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity, moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358: 1672–81.
5. Spittle A, Orton J, Anderson P, Boyd R, Doyle L. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 24: 1–107.
6. Smits-Engelsman BC, Blank R, van der Kaay AC, Vlugt-van den Brand E, Polatajko H. Efficacy of interventions to improve motor performance in children with developmental coordination disorder: a combined systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 229–37.
7. Doyle L, Amderson P. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 391–5.
8. Ancel P, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006; 117: 828–35.
9. Schmidt B, Davis PG, Astazalos E, Solimano A, Roberts R. Association between severe retinopathy of prematurity and nonvisual disabilities at age 5 years. *JAMA* 2014; 311: 523–5.
10. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birthweight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003; 289: 1124–9.
11. Schmidt B, Roberts R, Davis P, Doyle L, Asztalos E, Opie G, et al. Prediction of late death or disability at 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2015; 167: 982–6.
12. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Serenius F. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics* 2011; 127: 1247–57.
13. Glass T, Chau V, Gardiner J, Foong J, Vinnall J, Zwicker J, et al. Severe retinopathy of prematurity predicts delayed white matter maturation and poorer neurodevelopment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: 532–7.
14. Lianne J, Woodward D, Anderson P, Austin N, Howard B, Terrie E, et al. Neonatal MRI to Predict Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2006; 355: 685–94.
15. Woodward L, Anderson J, Austin N, Howard K, Inder T. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006; 355: 685–94.
16. Parikh N. Advanced neuroimaging and its role in predicting neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. *Semin Perinatol* 2016; 40: 530–41.
17. Koo KY, Kim JE, Lee SM, Namgung R, Park MS, Park KI, et al. Effect of severe neonatal morbidities on long term outcome in extremely low birthweight infants. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 694–700.

Artículo 3. Efecto de la velocidad de crecimiento intrahospitalaria en la somatometría a los 2 años en niños con peso de nacimiento menor de 1500 gramos

Artículo original

Arch Argent Pediatr 2021;119(x):000-000 / 1

Efecto de la velocidad de crecimiento intrahospitalaria en la somatometría a los 2 años en niños con peso de nacimiento menor de 1500 gramos

Traducción
oficial

Lic. Salvador Piris Borregas^a, Dra. María J. Torres Valdivieso^a,
Dip. Cristina Martín-Arriscado Arroba^b, Dra. María T. Moral Pumarega^a,
Dr. José Beceiro Mosquera^c y Dra. Carmen R. Pallás Alonso^a

RESUMEN

Objetivo. Determinar la asociación de la velocidad de crecimiento (VC) intrahospitalaria y la fortificación de leche humana con la somatometría y el riesgo de muerte tras el alta o discapacidad grave a los 2 años de edad corregida (EC).

Población y método. Análisis retrospectivo de la VC y evolución posterior. Se incluyeron los recién nacidos del período 1990-2015, con peso al nacer < 1500 g. Se excluyeron neonatos con patología que afectaba al crecimiento. Se estudió una cohorte global y dos subcohortes: los nacidos en 1990-2001 (sin fortificación) y los nacidos en 2002-2015 (fortificada). La VC se calculó según la fórmula de Fenton y se consideró adecuada si resultó > 12 g/kg/día.

Resultados. Se reclutaron 1194 pacientes. La VC adecuada se asoció a mayor mediana de peso a los 2 años de EC en la cohorte global (11 400 g [10 300-12 500] versus 11 000 g [10 000-12 140], $p = 0,02$. La cohorte 2002-2015 alcanzó mayor talla media (86,42 ± 4,03 cm versus 85,56 ± 4,01, $p = 0,02$) y mayor porcentaje de prematuros que alcanzaron un crecimiento compensatorio (*catch-up*) a los 2 años de EC en la cohorte global con VC adecuada (62,50 % versus 34,69 %, $p < 0,02$). No se encontraron diferencias en el riesgo de muerte tras el alta o discapacidad grave a los 2 años de EC con VC adecuada (OR: 0,79; IC95 %: 0,47-1,12) ni al considerarse el análisis por subcohortes.

Conclusiones. Una VC adecuada se asoció con mejor crecimiento, pero no con menor riesgo de muerte tras el alta o discapacidad grave. La cohorte fortificada alcanzó mayor talla media a los 2 años de EC.

Palabras clave: unidades de cuidado intensivo neonatal, recién nacido prematuro, crecimiento y desarrollo, nutrición del lactante.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.xx>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.xx>

Cómo citar: Piris Borregas S, Torres Valdivieso MJ, Martín-Arriscado Arroba C, Moral Pumarega MT, et al. Efecto de la velocidad de crecimiento intrahospitalaria en la somatometría a los 2 años en niños con peso de nacimiento menor de 1500 gramos. *Argent Pediatr* 2021;119(x):000-000.

INTRODUCCIÓN

A pesar del descenso de las morbilidades mayores en los recién nacidos prematuros,¹ la restricción del crecimiento posnatal sigue siendo uno de los problemas principales por resolver en las unidades de cuidados neonatales.^{2,3} Hasta la mitad de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), pero con peso adecuado para su edad gestacional, son dados de alta con un percentil de peso inferior a percentil 10 (Pc10) para su edad posmenstrual.⁴ Se conocen los efectos que esa escasa ganancia ponderal intrahospitalaria tiene a largo plazo en el riesgo de muerte o de discapacidad grave, y en la somatometría del prematuro en su período lactante.⁵⁻⁷ Varias estrategias, como la fortificación de la leche materna y la leche donada, se han incorporado al manejo nutricional para alcanzar una velocidad de crecimiento (VC) adecuada durante la hospitalización de los RNMBP. Se ha mostrado un efecto positivo en el crecimiento durante la hospitalización, pero se desconoce el impacto de estas estrategias más allá del período neonatal.

- Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Biomédica i+12, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
- Instituto de Epidemiología del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.
- Departamento de Neonatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España.

Correspondencia:
Lic. Salvador Piris Borregas:
salvador.piris@salud.madrid.org

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-11-2020
Aceptado: 10-5-2021

La detección precoz de la restricción posnatal del crecimiento es una prioridad. Se precisan herramientas para monitorizar el crecimiento de los prematuros. La VC es considerada un indicador de calidad de las unidades de cuidados neonatales.⁸ Se han propuesto diversas fórmulas matemáticas con poca concordancia en cuanto a su capacidad predictiva de mortalidad tras el alta o de discapacidad grave.⁹⁻¹³ Progresivamente, se ha extendido el uso, tanto en clínica como en investigación, de fórmulas como la propuesta por Fenton,¹⁴ que simplifican el cálculo y usan la VC media en un período de tiempo determinado. Pero no existe suficiente información sobre la capacidad predictiva de estas fórmulas simplificadas.

El objetivo principal de este estudio fue determinar si existe una asociación entre la VC media intrahospitalaria de los RNMBP, calculada por la fórmula de Fenton, y la somatometría a los 2 años de edad corregida (EC). Como objetivos secundarios, se planteó determinar si existe una asociación entre la VC media intrahospitalaria y la probabilidad de muerte tras el alta o de discapacidad grave a los 2 años, así como estudiar la asociación de la introducción de la fortificación rutinaria de la leche humana en la somatometría y en el riesgo de muerte o discapacidad grave.

POBLACIÓN Y MÉTODO

El estudio se realizó en una unidad de cuidados neonatales de nivel asistencial IIIC, que realiza un seguimiento de los RNMBP hasta los 7 años. Se efectuó un estudio de cohortes retrospectivo considerando el período 1990-2015. Se han incluido en el estudio los niños con un peso al nacimiento ≤ 1500 g durante el período 1990-2015. Se excluyeron los niños con malformaciones mayores o enfermedades genéticas con expresión fetal o neonatal que pudieran influir en el crecimiento, y los que no realizaron un seguimiento completo.

Se consideraron dos cohortes: la cohorte 1990-2001, que no recibió fortificantes, y la cohorte 2002-2015, que recibió fortificación. La estrategia nutricional que se llevó a cabo en el servicio fue la adición de fortificantes a la leche humana (materna o donada) de forma estándar en todos los prematuros menores de 1500 g una vez logrado un volumen enteral de 80 ml/kg/día, que suponía un aporte proteico de entre 3,3 y 3,8 g/kg/día una vez alcanzados aportes enterales de entre 150 y 175 ml/kg/día. Además, a partir de 2011 se inició la fortificación selectiva cuando, además de

haber alcanzado los aportes enterales exclusivos y habiendo recibido la fortificación estándar, presentaron niveles de urea en sangre ≤ 19 mg/dl, lo que implicó un aporte proteico total de entre 3,5 y 4,2 g/kg/día. Durante el tiempo de estudio, la mayoría de los niños ($> 80\%$) recibieron leche de madre propia, al menos durante parte de la hospitalización. Desde el año 2008 prácticamente el 100% recibió leche materna propia, leche donada o ambas.

Definición de variables

La variable dependiente del estudio, la VC media intrahospitalaria, fue calculada mediante la fórmula de Fenton:

$$VC \text{ media} = ([\text{peso al alta (g)} - \text{peso al nacimiento (g)}] / \text{peso medio (kg)}) / \text{estancia (días)}$$
; donde el peso medio = $(\text{peso al alta [g]} + \text{peso al nacimiento [g]}) / 2$.

El resultado de la VC media se expresó en g/kg/día. De acuerdo con los criterios de calidad publicados en 2014 para las unidades de cuidados neonatales,⁷ se consideró una VC media adecuada cuando fue mayor o igual a 12 g/kg/día.

La variable, resultado del estudio, es la derivada de la somatometría a los 2 años de vida (peso, talla y perímetro craneal). Además, se construyó una variable compuesta para atender el seguimiento del niño, que se ha denominado "muerte tras el alta o discapacidad grave", y que se ha creado con la presencia de alguno de los siguientes eventos hasta los 2 años de EC: muerte tras el alta, agudeza visual menor de 10/100 en el mejor ojo, discapacidad auditiva bilateral sin conseguir audición útil con amplificación (en general mayor de 90 dBL), parálisis cerebral superior o igual a un grado 3 sobre 5 en la escala *Gross Motor Function Classification System*,¹⁵ o un índice de Bayley II¹⁶ inferior a 55, un índice de Bayley III¹⁷ inferior a 65, o contar con la impresión clínica de alteración grave en el neurodesarrollo por parte de un neonatólogo experto en seguimiento del recién nacido prematuro. Respecto al *catch-up*, se lo definió como el alcance del percentil ≥ 10 para el parámetro somatométrico considerado (peso, talla o perímetro craneal). Todos estos datos fueron obtenidos de la historia clínica de seguimiento.

Respecto a las variables del período intrahospitalario, se consideraron las siguientes: edad gestacional al nacimiento, sexo, cierre quirúrgico del ductus, presencia de neumotórax, días totales de intubación y oxígeno, días totales de hospitalización, displasia broncopulmonar si

se precisaba oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual y retinopatía grave si el grado fue superior a 3 o necesitó terapia con láser. También se consideró la lesión cerebral grave, cuando el paciente presentó un grado de hemorragia intraventricular \geq grado 3, ventriculomegalia grado 3 o lesión parenquimatosa grado 3.¹⁸

Análisis estadístico

No se realizó un cálculo formal del tamaño muestral porque se decidió incorporar a todos los pacientes que cumplieran criterios de inclusión en cada una de las cohortes. Las comparaciones entre las cohortes se realizaron mediante las pruebas no paramétricas de U-Mann-Whitney-Wilcoxon o prueba *t* de Student, y la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, según la naturaleza de las variables. La evaluación de los factores de la asociación entre la somatometría a los 2 años de EC y la VC media fue realizada mediante una regresión logística estratificada por la EG, representada por el *odds ratio* y el intervalo de confianza de Wald del 95 %. Se ha considerado un nivel de significación del 5 %.

Aspectos éticos

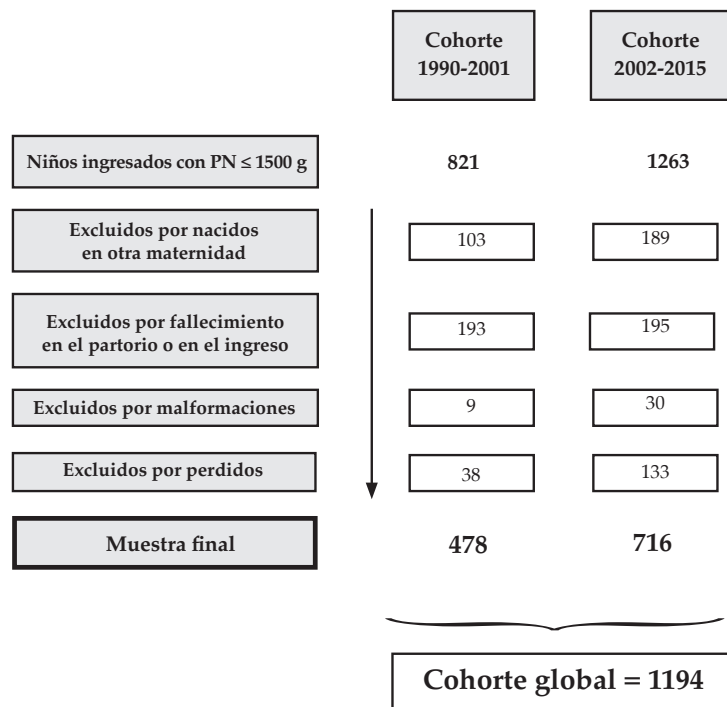
El estudio fue valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre. Durante todo el proceso se ha respetado la Ley Oficial de Protección de Datos, así como la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Un total de 2084 recién nacidos prematuros con \leq 1500 g de peso al nacer fueron ingresados en la unidad de cuidados neonatales durante el período 1990-2015. En la *Figura 1* se muestra el diagrama de flujo tras la aplicación de los criterios de exclusión. En la cohorte 1990-2001, la muestra final fue de 478 pacientes y en la cohorte 2002-2015, de 716 pacientes.

En la *Tabla 1* se muestran las características generales de ambas cohortes, así como el análisis comparativo entre ellas. Cabe destacar que en la cohorte 2002-2015 la edad gestacional media fue significativamente menor (27,99 semanas \pm 2,01 versus 28,37 \pm 1,98, *p* < 0,01).

FIGURA 1. Diagrama de flujo y volumen de pacientes tras la aplicación de los criterios de exclusión



PN: peso de nacimiento.

En la *Tabla 2* se muestran los resultados de la comparación de la somatometría de los niños de la cohorte global y de las dos cohortes temporales a los 2 años de EC considerando si habían alcanzado o no durante el período intrahospitalario una adecuada VC. Cuando los pacientes consiguieron una VC media adecuada durante el período hospitalario, en relación con los que no la habían alcanzado, la mediana de peso a los 2 años de EC fue significativamente mayor tanto en la cohorte global (11400 g [10300-12500] versus 11000 g [10000-12140], $p = 0,02$)

como en la cohorte fortificada (11420 g [10400-12500] versus 11155 g [10100-12090], $p = 0,04$). Sin embargo, en el caso de la talla, solo en la cohorte 2002-2015, los niños que tuvieron una VC media adecuada tuvieron una mayor talla media a los 2 años de EC ($86,42 \pm 4,03$ cm versus $85,56 \pm 4,01$, $p < 0,02$).

Se realizó un análisis *post hoc* del número de recién nacidos prematuros con percentiles de somatometría inferior al Pc10 al nacer que alcanzaron el *catch-up* a los 2 años de EC en función de la VC media durante el período

TABLA 1. Descripción de la muestra y comparaciones entre las cohortes

VARIABLES	Cohorte global N = 1194	Cohorte 1990-2001 N = 478	Cohorte 2002-2015 N = 716	Valor de p
Sexo femenino (%)	576 (48,24)	234 (48,95)	342 (47,77)	0,72
EG en semanas (media/DE)	28,16 (1,99)	28,42 (1,95)	27,99 (2,00)	< 0,01
Peso nacimiento (g) (mediana/RIC)	1 070,00 (855,00-1270,00)	1 100,00 (900,00-1278,00)	1 053,00 (840,00-1 264,00)	0,07
Talla nacimiento (cm) (media/DE)	36,58 (3,21)	36,73 (3,12)	36,48 (3,26)	0,23
PC nacimiento (cm) (media/DE)	26,14 (2,23)	26,24 (2,27)	26,08 (2,21)	0,14
ROP grave (%) (media/DE)	41 (3,43)	22 (4,60)	19 (2,65)	0,07
O ₂ a las 36 semanas (%)	202 (17,34)	82 (18,22)	120 (16,78)	0,52
DAP de resolución quirúrgica (%)	88 (8,72)	25 (5,57)	63 (11,25)	< 0,01
Lesión cerebral grave (%)	137 (11,47)	55 (11,29)	82 (11,34)	0,99
ECN de resolución quirúrgica (%)	15 (1,58)	4 (0,90)	11 (2,18)	0,12
Neumotórax (%)	36 (3,78)	16 (3,57)	20 (3,96)	0,86
Días de intubación (media/DE)	1,00 (0,00-7,00)	3,00 (1,00-9,00)	1,00 (0,00-5,00)	< 0,01
Días de oxigenoterapia (media/DE)	12,50 (1,00-49,00)	19,00 (3,00-52,00)	10,00 (1,00-48,00)	< 0,01
Días de hospitalización (media/DE)	67,00 (51,00-91,00)	70,00 (53,00-93,00)	65,50 (49,00-89,00)	0,09

EG: edad gestacional; DE: desviación estándar; PC: perímetro craneal; ROP: retinopatía del prematuro; O₂: oxígeno; DAP: ductus arterioso persistente; ECN: enterocolitis necrosante; RIC: rango intercuartílico.

TABLA 2. Comparación de las medidas antropométricas a los 2 años de edad corregida considerando una velocidad de crecimiento media intrahospitalaria adecuada o no en la cohorte total y en las diferentes cohortes de estrategias nutricionales. Se muestra también la comparación aplicando un modelo de velocidad de crecimiento ajustada por edad gestacional

	Cohorte total N = 1194				Cohorte 1990-2002 N = 478				Cohorte 2002-2015 N = 716			
	VC adecuada N = 177	VC no adecuada N = 1017	Valor de p	P ajustada por EG	VC adecuada N = 29	VC no adecuada N = 449	Valor de p	P ajustada por EG	VC adecuada N = 148	VC no adecuada N = 568	Valor de p	P ajustada por EG
Peso (g) (mediana/RIC)	11 400 (10 300-12 500)	11 000 (10 000-12 140)	0,02	0,03	11 300 (9800-12 200)	11 000 (9960-12 200)	0,92	0,92	11 420 (10 400-12 500)	11 155 (10 100-12 090)	0,04	0,049
Talla (cm) (media/DE)	86,16 (3,94)	85,26 (3,89)	0,02	< 0,01	84,90 (3,21)	84,88 (3,69)	0,90	0,90	86,42 (4,03)	85,56 (4,01)	0,06	0,02
Perímetro craneal (cm) (media/DE)	48,20 (1,69)	48,01 (1,92)	0,33	0,82	48,07 (1,54)	48,04 (1,90)	0,67	0,61	48,23 (1,73)	47,99 (1,93)	0,16	0,63
Media EG (semanas) (media/DE)	29,01 (1,63)	28,02 (2,01)	< 0,01		29,69 (1,31)	28,33 (1,95)	< 0,01		28,87 (1,66)	27,77 (2,02)		< 0,01

VC: velocidad de crecimiento; IC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; EG: edad gestacional.

intra-hospitalario. Todos los resultados de este análisis se muestran en la *Tabla 3*. De ellos, se debe destacar que, en la cohorte global, el porcentaje de recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional que alcanzó un percentil 10 de peso a los 2 años de EC fue mayor cuando la VC media intra-hospitalaria fue adecuada en comparación con cuando no lo fue (62,50 % versus 34,69 %, $p = 0,02$). Lo mismo se observó cuando se evaluó el porcentaje de recién nacidos que, teniendo un percentil inferior a 10 para el perímetro

craneal al nacimiento, alcanzaron el *catch-up* del perímetro craneal a los 2 años de EC (79,16 % versus 56,98 %, $p < 0,01$). Cuando se realizó este análisis en las cohortes temporales, los resultados se comportaron de la misma manera para el peso, talla y perímetro craneal en la cohorte 2002-2015, pero no hubo diferencias significativas en la cohorte 1990-2001.

En la *Tabla 4* se presenta de forma detallada los niños que han fallecido tras el alta respecto a aquellos que tuvieron una discapacidad

Tabla 3. Comparación de la proporción de prematuros con un percentil de peso, talla y perímetro craneal al nacer inferior al percentil 10 que alcanzaron un *catch-up* a los 2 años de edad corregida en función de que tuvieron una velocidad de crecimiento media intra-hospitalaria adecuada o no

		VC adecuada	VC no adecuada	Valor de p
Pacientes (n) con percentil de peso <10 al nacimiento que alcanza el <i>catch-up</i> de peso a los 2 años de EC (%)	Cohorte global	30/48 (62,5)	34/98 (34,69)	0,02
	Cohorte 1990-2001	3/7 (42,85)	14/44 (31,81)	0,67
	Cohorte 2002-2015	27/41 (65,85)	20/54 (37,03)	< 0,01
Pacientes (n) con percentil de talla <10 al nacimiento que alcanza el <i>catch-up</i> de talla a los 2 años de EC (%)	Cohorte global	34/48 (70,83)	61/98 (62,24)	0,35
	Cohorte 1990-2001	4/7 (57,14)	27/44 (61,36)	1
	Cohorte 2002-2015	30/41 (73,17)	34/54 (62,96)	0,29
Pacientes (n) con percentil de PC <10 al nacimiento que alcanza el <i>catch-up</i> de PC a los 2 años de EC (%)	Cohorte global	38/48 (79,16)	53/93 (56,98)	< 0,01
	Cohorte 1990-2001	5/7 (71,42)	23/41 (56,09)	0,68
	Cohorte 2002-2015	33/41 (80,48)	30/52 (57,69)	0,01

VC: velocidad de crecimiento; EC: edad corregida; PC: perímetro craneal.

Tabla 4. Proporción de los niños fallecidos y de los niños con discapacidad grave a los 2 años de edad corregida en función de la velocidad de crecimiento media intra-hospitalaria y de las cohortes nutricionales consideradas

	Cohorte global		VC adecuada		VC no adecuada	
	Número de fallecidos/N total (%)	Número con discapacidad grave/N total (%)	Número de fallecidos/N total (%)	Número con discapacidad grave/N total (%)	Número de fallecidos/N total (%)	Número con discapacidad grave/N total (%)
Cohorte global	111/1194 (9,29)	76/1194 (6,3)	16/177 (9,03)	4/177 (2,25)	95/1017 (9,34)	72/1017 (7,07)
Cohorte 1990-2002	43/478 (9)	32/478 (6,69)	0/29 (0)	3/29 (10,34)	43/449 (9,57)	29/449 (6,45)
Cohorte 2002-2015	68/716 (9,49)	44/716 (6,14)	16/148 (10,81)	1/148 (0,67)	52/568 (9,15)	43/568 (7,57)

VC: velocidad de crecimiento.

grave, pero que no llegaron a fallecer. Estos datos se muestran en función de la variable independiente VC y estratificada por las subcohortes nutricionales valoradas en el trabajo. Además, en la *Tabla 5*, se exponen los resultados de la comparación del riesgo de muerte tras el alta o discapacidad grave a los 2 años de EC considerando la VC media intrahospitalaria. No se encontraron diferencias significativas en la cohorte global ni en las cohortes temporales.

DISCUSIÓN

En este estudio se muestra cómo, durante las últimas décadas, la población de RNMBP que tuvo una adecuada VC media intrahospitalaria, calculada mediante la fórmula de Fenton, alcanzó mayor peso a los 2 años de EC. En la cohorte donde se introdujo la fortificación de la leche materna, los niños con una VC media adecuada intrahospitalaria también alcanzaron mayor talla a los 2 años de EC; esta cohorte tenía una edad gestacional media significativamente menor. Podría explicarse esta menor edad gestacional media en la cohorte 2002-2015 como un aumento de la complejidad de los pacientes por una actitud cada vez más activa por parte del servicio en trabajar con niños prematuros más pequeños. También, un mayor número de niños con un percentil de peso y perímetro craneal al nacimiento inferior al p10 recuperaron percentiles normales a los 2 años de EC cuando la VC media intrahospitalaria fue adecuada, tanto en la cohorte global como en la cohorte fortificada.

Tan solo se ha encontrado un estudio que ha explorado el impacto de la VC intrahospitalaria en las medidas antropométricas de la infancia temprana. Dicho estudio fue realizado por

Ehrenkranz y cols.,² e incluyeron 495 recién prematuros entre 501 g y 1000 g de peso. Objetivaron que el porcentaje de niños con percentiles inferiores al 10 para el peso y para la talla a los 18 meses de EC era significativamente menor a medida que aumentaba la VC durante el período neonatal. Estos resultados están en línea con los obtenidos en nuestro estudio.

En relación al impacto de la fortificación proteica de la leche humana en las medidas antropométricas de la infancia temprana, existen estudios que demuestran que esta estrategia nutricional permite mayor ganancia intrahospitalaria ponderal,¹⁹ de talla²⁰ y de perímetro cefálico²¹ hasta las 40 semanas de edad posmenstrual. Nuestros resultados muestran que la cohorte fortificada alcanzó mayor talla a los 2 años de EC, así como un mayor porcentaje de prematuros que alcanzaron el *catch-up* de perímetro craneal. Algunos estudios comparan diferentes grados de fortificación proteica a largo plazo. Dogra y cols.,²¹ no observaron una mejoría significativa de las medidas antropométricas a los 12-18 meses de edad al comparar una fortificación de 1 g de proteínas/100 ml con otra de 0,4 g/100 ml. Sin embargo, Mariani y cols.,²² compararon dos regímenes de fortificación proteica de dos unidades neonatales; una con una fortificación proteica de 3,5 g/kg/día versus otra de 4,8 g/kg/día en una población de neonatos con peso \leq 1500 g, y encontraron mayor perímetro craneal y mayor talla a los 12 y a los 24 meses en la cohorte fortificada. Por otro lado, hay estudios que apoyan que estrategias como la fortificación han permitido conciliar dos retos actuales de las unidades de cuidados neonatales: aumentar la VC de los niños prematuros sin un detrimento de las

Tabla 5. Comparación del riesgo de muerte tras el alta o discapacidad grave a los 2 años de edad corregida considerando una velocidad de crecimiento media intrahospitalaria en la cohorte total y en las cohortes nutricionales. Se muestra también la comparación ajustando la velocidad de crecimiento por edad gestacional

	VC adecuada	VC no adecuada	OR (IC95 %)	OR (IC95 %) ajustado por EG
	Número de fallecidos o con discapacidad grave/N con VC adecuada (%)	Número de fallecidos o con discapacidad grave/N con VC no adecuada (%)		
Cohorte global	20/177 (11,29)	167/1017 (16,42)	0,65 (0,38-1,04)	0,79 (0,47-1,12)
Cohorte 1990-2001	3/29 (10,34)	72/449 (16,03)	0,60 (0,14-1,77)	0,84 (0,19-2,57)
Cohorte 2002-2015	17/148 (11,48)	95/568 (16,72)	0,65 (0,36-1,09)	0,80 (0,44-1,39)

VC: velocidad de crecimiento; EG: edad gestacional; OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

tasas de lactancia materna.²³

Existe bastante evidencia que avala la asociación entre una adecuada VC y un menor riesgo de muerte tras el alta o de discapacidad grave. Numerosos estudios y revisiones sistemáticas muestran una asociación positiva entre una adecuada ganancia ponderal y mejores resultados cognitivos en rangos de edad de entre los 12 meses y los 19 años.^{2,24-27} En nuestro estudio, no se encontró una asociación significativa entre una adecuada VC media intrahospitalaria y un menor riesgo de muerte tras el alta o discapacidad grave a los 2 años de EC. Es posible que la baja frecuencia del evento muerte tras el alta y discapacidad grave no permita encontrar la significación estadística. Por otro lado, existen otros aspectos clínicos del período intrahospitalario tales como la sepsis, la infección nosocomial o el propio retraso del crecimiento intrauterino, así como factores socioeconómicos en la evolución entre el alta hospitalaria y los 2 años de vida que podrían influir en dicha asociación y que no han sido motivo de análisis de este trabajo.^{28,29}

El presente estudio es el primero en explorar la relación entre la VC media intrahospitalaria calculada con fórmulas simplificadas y la somatometría más allá del período neonatal. Como limitaciones, debe considerarse que la escasa aparición del evento muerte tras el alta o discapacidad grave en esta muestra, al quedar distribuido por grupos, precisaría un mayor tamaño muestral para estudiar su relación con la VC. Pueden existir otras modificaciones en la práctica clínica relacionadas o no con la asociación entre la VC y la somatometría y el riesgo de muerte tras el alta o discapacidad grave a los 2 años de EC, y que podrían influir en los resultados, por ejemplo, la apertura de un banco de leche humana donada y pasteurizada en el año 2008.

A tenor de los resultados aquí presentados, se puede concluir que la VC media intrahospitalaria mejoró la somatometría a los 2 años de edad. Además, en la población estudiada, la fortificación de leche humana se relacionó con mayor talla y con un porcentaje significativamente mayor de RNMBP que alcanzaron el *catch-up* de su perímetro craneal en la infancia temprana. ■

REFERENCIAS

1. Richter L, Ting J, Muraca G, Boutin A, et al. Temporal Trends in Preterm Birth, Neonatal Mortality, and Neonatal Morbidity Following Spontaneous and Clinician-Initiated Delivery in Canada, 2009-2016. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;

- 41(12):1742-51.
2. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117(4):1253-61.
3. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89(5):428-30.
4. Horbar J, Ehrenkranz R, Badger G, Edwards E, et al. Weight growth velocity and postnatal growth failure in infants 501 to 1500 grams: 2000-2013. *Pediatrics.* 2015; 136(1):e84-92.
5. Shah PS, Wong KY, Merko S, Bishara R, et al. Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. *J Perinat Med.* 2006; 34(6):484-9.
6. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch W, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics.* 2009; 123(1):e101-9.
7. Sammallahti S, Pyhälä R, Lahti M, Lahti J, et al. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J Pediatr.* 2014; 165(6):1109-15.e3.
8. Profit M, Kowalkowski J, Zupancic JA, Pietz K, et al. Baby-monitor: a composite indicator of NICU quality. *Pediatrics.* 2014; 134(1):74-82.
9. Fenton T, Chan H, Madhu A, Griffin I, et al. Preterm infant growth velocity calculations: a systematic review. *Pediatrics.* 2017; 139(3):e20162045.
10. Fenton T, Anderson D, Groh-Wargo S, Hoyos A, et al. An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants-Evaluation of Practical Bedside Methods. *J Pediatr.* 2018; 196:77-83.
11. Briend A, Maire B, Fontaine O, Garenne M. Mid-upper arm circumference and weight-for-height to identify high-risk malnourisher under-five children. *Matern Child Nutr.* 2012; 8(1):130-3.
12. O'Neill SM, Fitzgerald A, Briend A, Van den Broeck J. Child mortality as predicted by nutritional status and recent weight velocity in children under two in rural Africa. *J Nutr.* 2012; 142(3):520-5.
13. Chen LC, Chowdhury A, Huffman SL. Anthropometric assessment of energy-protein malnutrition and subsequent risk of mortality among preschool aged children. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33(8):1836-45.
14. Fenton T, Nasser R, Eliasziw M, Kim J, et al. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infants. *BMC Pediatr.* 2013; 13:92.
15. Park E. Stability of the gross motor function classification system in children with cerebral palsy for two years. *BMC Neurol.* 2020; 20(1):172.
16. Kilbride HW, Aylward GP, Doyle LW, Singer LT, Lantos J. Prognostic neurodevelopmental testing of preterm infants: do we need to change the paradigm? *J Perinatol.* 2017; 37(5):475-9.
17. Spencer-Smith M, Spittle A, Lee K, Doyle L, Anderson P. Bayley-III Cognitive and Language Scales in Preterm Children. *Pediatrics.* 2015; 135(5):e1258-65.
18. Maller V, Cohen H. Neonatal Head Ultrasound: A Review and Update-Part 1: Techniques and Evaluation of the Premature Neonate. *Ultrasound Q.* 2019; 35(3):202-11.
19. Moya F, Sisk PM, Walsh K, Berseth CL. A new liquid human milk fortifier and linear growth in preterm infants. *Pediatrics.* 2012; 130(4):e928-35.
20. Olsen IE, Harris CL, Lawson ML, Berseth CL. Higher protein intake improves length, not weight, z scores in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(4):409-16.

21. Dogra S, Thakur A, Garg P, Kler N. Effect of differential enteral protein on growth and neurodevelopment in infants < 1500 g: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(5):e126-32.
22. Mariani E, Biasini A, Marvulli L, Maritini S, et al. Strategies of increased protein intake in ELBW infants fed by human milk lead to long term benefits. *Front Public Health.* 2018; 6:272.
23. Piris Borregas S, López Maestro M, Torres Valdivieso MJ, Martínez Ávila JC, et al. Improving nutritional practices in premature infants can increase their growth velocity and the breastfeeding rates. *Acta Paediatr.* 2017; 106(5):768-72.
24. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics.* 2011; 128(4):899-906.
25. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2003; 143(2):163-70.
26. Claas MJ, de Vries LS, Koopman C, Uniken Venema MM, et al. Postnatal growth of preterm born children ≤ 750 g at birth. *Early Hum Dev.* 2011; 87(7):495-507.
27. Ong K, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015; 104(10):974-86.
28. Krebs N, Lozoff B, Georgieff M. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Infancy in Low-Resource Settings *Pediatrics.* 2017; 139(Suppl 1):S50-8.
29. Zonneberg I, van Dijk-Lokkart E, van den Dunjen F, Vermeulen F, van Weissenbruch M. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age in preterm infants with late-onset sepsis. *Eur J Pediatr.* 2019; 178(5):673-80.

Conclusiones

1. Respecto a los objetivos de la primera publicación:

- Conclusión respecto al objetivo principal:
 - Las prácticas nutricionales incorporadas en nuestra unidad durante los últimos 24 años han permitido aumentar de forma global la VC en el grupo de los RNMBP, siendo este aumento mayor en el subgrupo de BPEG.
 - Se objetivó una tendencia a la disminución de la VC cuando se incorporó alguna estrategia que aumentaba la disponibilidad de leche humana, como la congelación de esta o la apertura de un banco de leche donada. Sin embargo, se encontró una recuperación inmediata de la VC con la fortificación de la leche materna y la modificación de los protocolos nutricionales de la unidad, que permitieron un inicio más precoz de la alimentación enteral y de la alimentación parenteral.
- Conclusión respecto al objetivo secundario: las prácticas incorporadas en nuestra unidad han permitido igualmente aumentar las tasas de LM al alta desde el año 2000, permitiendo así conciliar dos preocupaciones fundamentales de la Neonatología en el momento actual: aumentar la VC de los RNMBP en los últimos años mejorando de la misma manera las tasas de LM al alta.

2. Respecto a los objetivos de la segunda publicación:

- Conclusión respecto al objetivo principal: el modelo neonatal basado en las morbilidades mayores de la prematuridad durante el periodo intrahospitalario, es válido para predecir mortalidad o discapacidad severa a los 7 años de edad en los recién nacidos con menos de 1250 g de peso al nacimiento. El modelo predijo riesgo de muerte o secuela grave cuando se produjeron dos de las tres morbilidades mayores consideradas (ROP, DBP o lesión cerebral grave), siendo la ROP la que más riesgo asoció.

- Conclusión respecto al objetivo secundario: el comportamiento predictivo del modelo fue distinto cuando se aplicó a cohortes temporales diferentes.

3. Respecto a los objetivos de la tercera publicación:

- Conclusión respecto al objetivo principal: una adecuada VC media intrahospitalaria mejora la somatometría a los 2 años de edad de los RNMBP, en términos de peso.
- Conclusión respecto a los objetivos secundarios: los resultados no permitieron predecir una asociación significativa entre la VC media intrahospitalaria de los RNMBP y la probabilidad de muerte tras el alta o discapacidad grave a los 2 años de EC. La fortificación rutinaria de leche humana se relacionó con mayor talla y con un porcentaje significativamente mayor de los RNMBP que alcanzaron el catch-up de su perímetro craneal en la infancia temprana. No se encontró una asociación significativa entre la fortificación de la leche humana y el riesgo de muerte tras el alta o discapacidad grave a los 2 años de EC.

Aplicabilidad clínica

A la vista de los resultados obtenidos en esta línea de investigación, podrían tenerse en cuenta una serie de recomendaciones para la práctica clínica diaria:

- Las UCIN deben garantizar una adecuada actualización de sus protocolos nutricionales para potenciar el efecto nutricional de la leche humana y los beneficios propios de la LM. Esto ayudaría a frenar la tendencia a la disminución de la VC intrahospitalaria cuando se incorporan estrategias que aumentan la disponibilidad de LM.
- Sería recomendable desde el momento más temprano posible, idealmente antes del alta, prever y organizar un programa específico de atención al neurodesarrollo de los RNMBP que presenten durante el periodo intrahospitalario ROP severa, o 2 de las 3 morbilidades contempladas en el modelo predictivo (DBP, ROP severa o LCG).
- Es aconsejable que todas las UCIN que atienden RNMBP garanticen un programa de seguimiento específico al menos hasta los 7 años de edad, teniendo en cuenta que los modelos que consideran la morbilidad intrahospitalaria del prematuro pronostican dificultades en el desarrollo infantil hasta esa edad.
- Es importante incorporar no solo la ganancia ponderal, sino la VC intrahospitalaria como una constante más de monitorización nutricional en los RNMBP, dado que determinan parte de la somatometría en la infancia temprana. En dicha monitorización habitual del crecimiento, las fórmulas simplificadas como la propuesta por Fenton, pueden ser una herramienta más que nos permite establecer objetivos precisos de crecimiento sabiendo que, si la VC es adecuada durante el ingreso, se obtendrán mejores resultados en la antropometría a los dos años de EC.

Referencias bibliográficas

1. McCabe ER, Carrino GE, Russell RB, Howse JL. Fighting for the next generation: US Prematurity in 2030. *Pediatrics*. 2014;134(6):1193-9.
2. Barre N, Morgan A, Doyle LW, Anderson PJ. Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2011;158(5):766-774.e1.
3. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385(9966):430-40.
4. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology*. 2010;98(4):419.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
6. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005;352(1):9-19.
7. Msall ME, Park JJ. The spectrum of behavioral outcomes after extreme prematurity: regulatory, attention, social, and adaptive dimensions. *Semin Perinatol*. 2008;32(1):42-50.
8. Brazy JE, Anderson BM, Becker PT, Becker M. How parents of premature infants gather information and obtain support. *Neonatal Netw*. 2001;20(2):41-8.
9. Perlman NB, Freedman JL, Abramovitch R, Whyte H, Kirpalani H, Perlman M. Informational needs of parents of sick neonates. *Pediatrics*. 1991;88(3):512-8.
10. Davis L, Edwards H, Mohay H, Wollin J. The impact of very premature birth on the psychological health of mothers. *Early Hum Dev*. 2003;73(1-2):61-70.
11. Dupont-Thibodeau A, Barrington KJ, Farlow B, Janvier A. End-of-life decisions for extremely low-gestational-age infants: why simple rules for complicated decisions should be avoided. *Semin Perinatol*. 2014;38(1):31-7.
12. Korvenranta E, Lehtonen L, Rautava L, Häkkinen U, Andersson S, Gissler M, et al. Impact of very preterm birth on health care costs at five years of age. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1109-14.
13. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD005495.
14. Lucas BR, Elliott EJ, Coggan S, Pinto RZ, Jirikowic T, McCoy SW, et al. Interventions to improve gross motor performance in children with neurodevelopmental disorders: a meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):193.
15. Lee HC, Green C, Hintz SR, Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Prediction of death for extremely premature infants in a population-based cohort. *Pediatrics*. 2010;126(3):e644-50.
16. Nepomnyaschy L. Socioeconomic gradients in infant health across race and ethnicity. *Matern Child Health J*. 2009;13(6):720-31.

17. McGowan EC, Vohr BR. Neurodevelopmental Follow-up of Preterm Infants: What Is New? *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):509-523.
18. Ko G, Shah P, Lee SK, Asztalos E. Impact of maternal education on cognitive and language scores at 18 to 24 months among extremely preterm neonates. *Am J Perinatol.* 2013;30(9):723-30.
19. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005;116(2):400-6.
20. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) Investigators. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 2003;289(9):1124-9.
21. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):e30-8.
22. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med.* 2017;376(7):617-628.
23. Adams M, Bassler D, Bucher HU, Roth-Kleiner M, Berger TM, Braun J, et al. Variability of Very Low Birth Weight Infant Outcome and Practice in Swiss and US Neonatal Units. *Pediatrics.* 2018;141(5):e20173436.
24. Smith LK, Blondel B, Van Reempts P, Draper ES, Manktelow BN, Barros H, et al. Variability in the management and outcomes of extremely preterm births across five European countries: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(5):F400-F408.
25. Helenius K, Sjörs G, Shah PS, Modi N, Reichman B, Morisaki N, et al. Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20171264.
26. Powers NG, Bloom B, Peabody J, Clark R. Site of care influences breastmilk feedings at NICU discharge. *J Perinatol.* 2003;23(1):10-3.
27. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC, et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *J Perinatol.* 2005;25(7):478-85.
28. Pallás-Alonso CR, Losacco V, Maraschini A, Greisen G, Pierrat V, Warren I, et al. Parental involvement and kangaroo care in European neonatal intensive care units: a policy survey in eight countries. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(5):568-77.
29. Lopez-Maestro M, De la Cruz J, Perapoch-Lopez J, Gimeno-Navarro A, Vazquez-Roman S, Alonso-Diaz C, et al. Eight principles for newborn care in neonatal units: Findings from a national survey. *Acta Paediatr.* 2020;109(7):1361-1368.
30. Alonso-Díaz C, Utrera-Torres I, de Alba-Romero C, Flores-Antón B, López-Maestro M, Lora-Pablos D, et al. Feeding practices with human milk in newborns less than 1.500 g or less than 32 weeks. *An Pediatr (Barc).* 2016;85(1):26-33.
31. Pallás-Alonso CR, Loureiro B, De la Cruz Bértolo J, García P, Ginovart G, Jiménez A, et al. Spanish survey on follow-up programmes for children born very preterm. *Acta Paediatr.* 2019;108(6):1042-1048.
32. EFCNI (2018). Estándares Europeos de Referencia para el Cuidado de la Salud del Recién Nacido. Newborn-health-standards.org. Recuperado de <https://newborn-health-standards.org/standards/overview/> (Consultado y disponible a fecha de 01/07/2021).
33. Lapillonne A, Groh-Wargo S, Gonzalez CH, Uauy R. Lipid needs of preterm infants: updated recommendations. *J Pediatr.* 2013;162(3):S37-47.
34. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr.* 1999;134(4):492-8.
35. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic Bone Disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr.* 2009;35(1):20.
36. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):1208-16.

37. Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(6):993-9.
38. Gabory A, Attig L, Junien C. Epigenetic mechanisms involved in developmental nutritional programming. *World J Diabetes.* 2011;2(10):164-75.
39. Zhang L, Tang L, Wei J, Lao L, Gu W, Hu Q, et al. Extrauterine growth restriction on pulmonary vascular endothelial dysfunction in adult male rats: the role of epigenetic mechanisms. *J Hypertens.* 2014;32(11):2188-98.
40. Morley R, Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 y of age in preterm children. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(3):822-8.
41. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1253-61.
42. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics.* 2009;123(1):e101-9.
43. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med.* 1991;325(4):231-7.
44. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1253-61.
45. Shenkin SD, Starr JM, Pattie A, Rush MA, Whalley LJ, Deary IJ. Birth weight and cognitive function at age 11 years: the Scottish Mental Survey 1932. *Arch Dis Child.* 2001;85(3):189-96.
46. Matte TD, Bresnahan M, Begg MD, Susser E. Influence of variation in birth weight within normal range and within sibships on IQ at age 7 years: cohort study. *BMJ.* 2001;323(7308):310-4.
47. Dasgupta S, Jain SK. Protective effects of amniotic fluid in the setting of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2017;82(4):584-595.
48. de Silva A, Jones PW, Spencer SA. Does human milk reduce infection rates in preterm infants? A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(6):F509-13.
49. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Marret S, Pierrat V, Vieux R, et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatr.* 2011;100(3):370-8.
50. Patel AL, Johnson TJ, Robin B, Bigger HR, Buchanan A, Christian E, et al. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(3):F256-F261.
51. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol.* 2016;36(11):913-920.
52. Keller T, Körber F, Oberthuer A, Schafmeyer L, Mehler K, Kuhr K, et al. Intranasal breast milk for premature infants with severe intraventricular hemorrhage-an observation. *Eur J Pediatr.* 2019;178(2):199-206.
53. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr.* 2013;162(3 Suppl):S17-25.
54. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85-91.
55. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The Wapm Working Group On Nutrition. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med.* 2010;38(3):233-8.
56. O'Connor DL, Kiss A, Tomlinson C, Bando N, Bayliss A, Campbell DM, et al. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing <1250 g: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;108(1):108-116.
57. Brown JV, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD000343.

58. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology*. 2008;94(4):245-54.
59. Ichikawa G, Watabe Y, Suzumura H, Sairenchi T, Muto T, Arisaka O. Hypophosphatemia in small for gestational age extremely low birth weight infants receiving parenteral nutrition in the first week after birth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(3-4):317-21.
60. Repa A, Lochmann R, Unterasinger L, Weber M, Berger A, Haiden N. Aggressive nutrition in extremely low birth weight infants: impact on parenteral nutrition associated cholestasis and growth. *PeerJ*. 2016;4:e2483.
61. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):49-74.
62. Castellote C, Casillas R, Ramírez-Santana C, Pérez-Cano FJ, Castell M, Moretones MG, et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *J Nutr*. 2011;141(6):1181-7.
63. Collins CT, Makrides M, McPhee AJ, Sullivan TR, Davis PG, Thio M, et al. Docosahexaenoic Acid and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1245-1255.
64. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR; Pediatric Amino Acid Study Group. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;120(6):1286-96.
65. Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, Gulati P, Hayes J, Lore P, et al. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol*. 2009;29(6):428-32.
66. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD001241.
67. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(2):F108-13.
68. Uberos J, Lardón-Fernández M, Machado-Casas I, Molina-Oya M, Narbona-López E. Nutrition in extremely low birth weight infants: impact on bronchopulmonary dysplasia. *Minerva Pediatr*. 2016;68(6):419-426.
69. Arslanoglu S, Ziegler EE, Moro GE; World Association of Perinatal Medicine Working Group On Nutrition. Donor human milk in preterm infant feeding: evidence and recommendations. *J Perinat Med*. 2010;38(4):347-51.
70. Koenig A, de Albuquerque Diniz EM, Barbosa SF, Vaz FA. Immunologic factors in human milk: the effects of gestational age and pasteurization. *J Hum Lact*. 2005;21(4):439-43.
71. World Health Organization (2001). Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low-and middle-income countries. Recuperado de https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241548366.pdf (Consultado y disponible a fecha de 01/07/2021)
72. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):535-42.
73. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-41.
74. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD002971.
75. Ganapathy V, Hay JW, Kim JH. Costs of necrotizing enterocolitis and cost-effectiveness of exclusively human milk-based products in feeding extremely premature infants. *Breastfeed Med*. 2012;7(1):29-37.
76. Narayanan I, Prakash K, Murthy NS, Gujral VV. Randomised controlled trial of effect of raw and holder pasteurised human milk and of formula supplements on incidence of neonatal infection. *Lancet*. 1984;2(8412):1111-3.
77. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Kramer BW, Villamor E. Donor Human Milk Protects against Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(2):238.
78. Van Marter LJ, Kuban KC, Allred E, Bose C, Dammann O, O'Shea M, et al. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F20-9.

79. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Kendrick DE, Das A, Higgins RD, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum Dev.* 2012;88(7):509-15.
80. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN, Bose C, Kuban K, Van Marter LJ, et al. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2009;124(2):637-48.
81. Van Marter LJ, Kuban KC, Allred E, Bose C, Dammann O, O'Shea M, et al. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F20-9.
82. Jeng SF, Hsu CH, Tsao PN, Chou HC, Lee WT, Kao HA, et al. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(1):51-7.
83. Singer LT, Siegel AC, Lewis B, Hawkins S, Yamashita T, Baley J. Preschool language outcomes of children with history of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(1):19-26.
84. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999;104(2 Pt 1):280-9.
85. Schaubel D, Johansen H, Dutta M, Desmeules M, Becker A, Mao Y. Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma. *J Asthma.* 1996;33(4):255-64.
86. Evans M, Palta M, Sadek M, Weinstein MR, Peters ME. Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia, and childhood asthma in very low birth weight children. *Am J Epidemiol.* 1998;148(5):460-6.
87. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zacchello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):149-55.
88. Fakhoury KF, Sellers C, Smith EO, Rama JA, Fan LL. Serial measurements of lung function in a cohort of young children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2010;125(6):e1441-7.
89. Broström EB, Thunqvist P, Adenfelt G, Borling E, Katz-Salamon M. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med.* 2010;104(3):362-70.
90. Álvarez-Fuente M, Arruza L, Muro M, Zozaya C, Avila A, López-Ortego P, et al. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr.* 2017;176(12):1587-1593.
91. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio KM, Dobson V, Tung B, McClead RE, et al. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. Behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics.* 2000;106(5):998-1005.
92. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics.* 2005;115(6):1645-1651.
93. Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ; Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing long-term outcomes for infants 500-999 g birth weight in Victoria, 1979-2005. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(6):F443-7.
94. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013 Oct 26;382(9902):1445-57.
95. Schmidt B, Davis PG, Asztalos EV, Solimano A, Roberts RS. Association between severe retinopathy of prematurity and nonvisual disabilities at age 5 years. *JAMA.* 2014;311(5):523-5.
96. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012;307(3):275-82.
97. Glass TJA, Chau V, Gardiner J, Foong J, Vinall J, Zwicker JG, et al. Severe retinopathy of prematurity predicts delayed white matter maturation and poorer neurodevelopment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):F532-F537.
98. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics.* 2009;123(3):1037-44.

99. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev.* 2005;81(11):909-16.
100. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R; NICHD Research Network. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1167-77.
101. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2015;169(12):1162-72.
102. Vohr BR, Allan W, Katz KH, Schneider K, Tucker R, Ment LR. Adolescents born prematurely with isolated grade 2 haemorrhage in the early 1990s face increased risks of learning challenges. *Acta Paediatr.* 2014;103(10):1066-71.
103. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K; New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. *Pediatrics.* 2014;133(1):55-62. *Pediatrics.* 2019;144(3):e20192079.
104. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Marret S, Pierrat V, Vieux R, et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatr.* 2011;100(3):370-8.
105. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr.* 2013;167(5):451-9.
106. Reubsat P, Brouwer AJ, van Haastert IC, Brouwer MJ, Koopman C, Groenendaal F, et al. The Impact of Low-Grade Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage on Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *Neonatology.* 2017;112(3):203-210.
107. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2012;129(6):1019-26.
108. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics.* 2015;136(1):e84-92.
109. Catrine K. Anthropometric assessment. In: Groh-Wargo S, Thompson M, Hovasi Cox J, eds. *Nutritional care for high-risk newborns.* 3rd ed. Chicago: Precept Press Inc.; 2000. p. 11-22.
110. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* 2010;125(2):e214-24.
111. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59. doi
112. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health.* 2015;3(11):e681-91.
113. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Garza C, Yang H; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr.* 2006;9(7):942-7.
114. Bertino E, Coscia A, Mombrò M, Boni L, Rossetti G, Fabris C, et al. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(5):F349-56.
115. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr.* 2013;13:92.
116. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20162045.
117. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1977;60(4):519-30.

118. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
119. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, *et al.* Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009;124(2):649-57.
120. Euser AM, Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Hille ET, Wit JM, Dekker FW. 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.* 2005;81(2):480-7.
121. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet.* 2003;361(9363):1089-97.
122. Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J, Dekker FW, Hille ET, Frölich M, *et al.* Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in The Netherlands. *Pediatrics.* 2005;116(3):725-31.
123. Profit J, Kowalkowski MA, Zupancic JA, Pietz K, Richardson P, Draper D, *et al.* Baby-MONITOR: a composite indicator of NICU quality. *Pediatrics.* 2014;134(1):74-82.
124. Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, Hoyos A, Ehrenkranz RA, Senterre T. An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants-Evaluation of Practical Bedside Methods. *J Pediatr.* 2018;196:77-83.

Anexo 1.
Consentimiento
de las revistas para el uso
de las publicaciones en
esta tesis doctoral

5/7/2021

RightsLink Printable License

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jul 05, 2021

This Agreement between Fundación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 5102680065524

License date Jul 05, 2021

Licensed Content
Publisher John Wiley and Sons

Licensed Content
Publication ACTA PAEDIATRICA: NURTURING THE CHILD

Licensed Content
Title Improving nutritional practices in premature infants can increase their growth velocity and the breastfeeding rates

Licensed Content
Author Carmen Rosa Pallás Alonso, Gerardo Bustos Lozano, José Carlos Martínez Ávila, et al

Licensed Content
Date Mar 19, 2017

Licensed Content
Volume 106

Licensed Content
Issue 5

Licensed Content
Pages 5

Type of use Dissertation/Thesis

5/7/2021

RightsLink Printable License

Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Title	Improving nutritional practices in premature infants can increase their growth velocity and the breastfeeding rates
Institution name	12 de Octubre University Hospital
Expected presentation date	Jul 2021
Order reference number	https://doi.org/10.1111/apa.13788
Requestor Location	Fundación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre Avenida de Córdoba s/n Madrid, Madrid 28041 Spain Attn: Fundación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

5/7/2021

RightsLink Printable License

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jul 05, 2021

This Agreement between Fundación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 5102680439853

License date Jul 05, 2021

Licensed Content
Publisher John Wiley and Sons

Licensed Content
Publication ACTA PAEDIATRICA: NURTURING THE CHILD

Licensed Content
Title Model that predicted death or disabilities in premature infants was valid at seven years of age

Licensed Content
Author Salvador Piris Borregas, María José Torres Valdivieso, Cristina Martín-Arriscado, et al

Licensed Content
Date Jan 16, 2019

Licensed Content
Volume 108

Licensed Content
Issue 7

Licensed Content
Pages 5

Type of use Dissertation/Thesis

5/7/2021

RightsLink Printable License

Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Title	Model that predicted death or disabilities in premature infants was valid at seven years of age
Institution name	12 de Octubre University Hospital
Expected presentation date	Jul 2021
Order reference number	https://doi.org/10.1111/apa.14679
Requestor Location	Fundación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre Avenida de Córdoba s/n Madrid, Madrid 28041 Spain Attn: Fundación Biomédica Hospital Universitario 12 de Octubre
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Sociedad Argentina de Pediatría



Por una niñez y
adolescencia sanas
en un mundo mejor

MIEMBRO de la ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE PEDIATRÍA y de la ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dr. Omar Leonardo Tabacco

Vicepresidente 1°

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Vicepresidente 2°

Dra. María Eugenia Cobas

Secretaría General

Dra. Verónica Sabina

Giubergia

Pro secretaria General

Dra. Elizabeth P. Bogdanowicz

Tesorero

Dr. Miguel Javier Indart

de Arza

Secretaria de

Educación Continua

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Secretario de

Actas y Reglamentos

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de Medios y

Relaciones Comunitarias

Dr. Manuel Rocca

Rivarola

Secretario de Relaciones

Institucionales

Dr. Juan Bautista

Dartiguelongue

Secretaria de

Subcomisiones, Comités y

Grupos de Trabajo

Dra. Rosa Pappolla

Secretaria de Regiones,

Filiales y Delegaciones

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Vocal 1°

Dr. Gonzalo Luis Mariani

Vocal 2°

Dr. Federico Caceres

Collantes

Vocal 3°

Dra. Cristina Iris Gatica

Buenos Aires, 1 de julio de 2021

A quien corresponda:

Archivos Argentinos de Pediatría autoriza la utilización del artículo **“Efecto de la velocidad de crecimiento intrahospitalaria en la somatometría a los 2 años en niños con peso de nacimiento menor de 1500 gramos”** del cual es primer autor el *Lic. Salvador Piris Borregas*, para ser incluido en la Línea de Investigación de su Tesis Doctoral. El artículo fue aprobado para su publicación el 10 de mayo del corriente año.

Dejamos constancia que la revista está indexada en la base de datos Medline de la National Library of Medicine de los EE.UU.

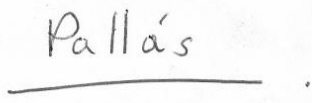
Cordialmente.

Dr. José María Ceriani Cernadas

Editor

Anexo 2.
Consentimiento de los
coautores para el uso de
las publicaciones en esta
tesis doctoral

Los coautores de las tres publicaciones que se incluyen en esta tesis doctoral otorgan su consentimiento para la utilización de los artículos en la elaboración de esta y declaran que estas publicaciones no serán utilizadas para ser presentadas como parte de sus tesis doctorales.



Carmen Rosa Pallás



María Teresa Moral



José Beceiro



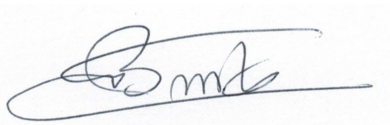
María López



María José Torres



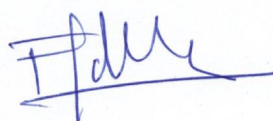
José Carlos Martínez



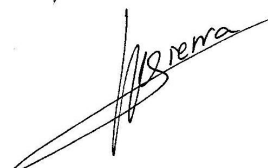
Gerardo Bustos



Cristina Martín-Arriscado



Javier de la Cruz



Purificación Sierra

