



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS.

**ESTUDIO EN UNA POBLACIÓN DE RECIÉN NACIDOS CON
PESO INFERIOR A 1500 GRAMOS EN LA COMUNIDAD DE
CANTABRIA. INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA NEONATAL Y
NUTRICIÓN EN SU CRECIMIENTO POSTERIOR.**

TESIS DOCTORAL.

JOSÉ LORENZO GUERRA DIEZ.



Estudio en una población de Recién Nacidos con peso inferior a 1500 gramos en la Comunidad de Cantabria. Influencia de la Patología Neonatal y Nutrición en su crecimiento posterior.

(Study of newborns weighing less than 1500 grams in Cantabria. Influence of Neonatal Pathology and Nutrition in its subsequent growth)

Tesis doctoral presentada por José Lorenzo Guerra Diez para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

Director: C. Luzuriaga Tomás.

Tutor: M^a José Lozano de la Torre.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Servicio de Pediatría.

Santander 2013.

A mis padres Pilar y José Antonio:

Por haber realizado un gran esfuerzo incondicional, permitiendo con su apoyo y ejemplo muchas horas de trabajo y estudio.

A mi mujer Noelia y mis hijos Jorge y Diego:

Por su cariño, paciencia, comprensión, y por permitir haberles robado mucho de su tiempo para este fin.

Agradecimientos:

Quisiera agradecer a través de éstas líneas a todas las personas que han podido colaborar en este proyecto: al Servicio de Pediatría, a la Unidad de Neonatología, en especial y de forma póstuma al Dr. Galván por su inquietud, inestimable ayuda y defensa del proyecto. A la Unidad de Endocrinología Infantil (Ana Rebollo, Inmaculada Palazuelos, Guadalupe García y Carmen Llana), y también a otras personas que han colaborado en este trabajo: Sara Duque, Cristina Pato, Teresa Galván, Elena Galván, que han pasado parte de su tiempo trabajando para su elaboración.

Durante los dos primeros años de trabajo contamos con la ayuda y aportación de los laboratorios Pfizer a través de una beca de la Fundación Marqués de Valdecilla (actual IFIMAV) concedida tras la valoración y aprobación del proyecto.

Finalmente Quisiera agradecer muy sinceramente a la Dra. Luzuriaga, por su tesón, apoyo y gran ayuda en la realización de este trabajo.



FUNDACIÓN MARQUÉS DE VALDECILLA
IFIMAV



CRISTINA IRENE CAMPO HOYOS, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Estudio en una población de Recién Nacidos con peso inferior a 1500 gramos en la Comunidad de Cantabria. Influencia de la Patología Neonatal y Nutrición en su crecimiento posterior.

TIPO DE ESTUDIO: **Proyecto de Investigación**

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se puede realizar el proyecto sin necesidad de obtener un consentimiento informado individualizado.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho estudio sea realizado en el **HOSPITAL SIERRALLANA**, actuando como investigador principal el Dr. **JOSÉ LORENZO GUERRA DIEZ**

Como queda reflejado en el Acta: **24/2013**.

Lo que firmo en Santander, a **2 de agosto de 2013**


Cristina Irene Campo Hoyos
Secretario/a del CEIC



Tlfo: 942 315 515 • Fax: 942 315 517 • e-mails: ifimav.eclnicos3@fmdv.org y ifimav.eclnicos4@fmdv.org
• <http://www.ifimav.org> Avda. Valdecilla, s/n • 39008 SANTANDER (Cantabria)

LISTADO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS.

- 1) GH-IGF-1. Eje hormonal: "*Growth hormone*" (hormona de crecimiento) y "*Insulin-like growth factor 1*" (factor de crecimiento similar a la insulina).
- 2) RNPT: recién nacido pretérmino.
- 3) RNAT: recién nacido a término.
- 4) PEG: pequeño para la edad gestacional.
- 5) AEG: adecuado para la edad gestacional.
- 6) RCIU: retraso de crecimiento intrauterino.
- 7) INE: instituto nacional de estadística.
- 8) SOX9: Factor de Transcripción SOX9.
- 9) PPARgamma: Factor de Transcripción PPARgamma.
- 10) Pit1: Factor de Transcripción Pit1.
- 11) IGF-I: "*Insulin-like growth factor 1*" (factor de crecimiento similar a la insulina).
- 12) IGF-II: "*Insulin-like growth factor 2*" (factor de crecimiento similar a la insulina).
- 13) CPAP: dispositivo de presión positiva continua de las vías respiratorias.

- 14)CO₂: dióxido de carbono.
- 15)PCA: persistencia del conducto arterioso.
- 16)T₃: triyodotironina.
- 17)T₄: tetrayodotironina.
- 18)TSH: hormona estimulante del tiroides.
- 19)TRH: hormona hipotalámica liberadora de TSH.
- 20)Kcal: kilocalorías.
- 21)ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
- 22)GHRH: hormona hipotalámica liberadora de la hormona del crecimiento.
- 23)PROP 1: factor de transcripción PROP 1.
- 24)LHX3: factor de transcripción LHX3.
- 25)LHX4: factor de transcripción LHX4.
- 26)HESX1: factor de transcripción HESX1.
- 27)GHBP: proteína transportadora de hormona de crecimiento.
- 28)IGBP3: proteína transportadora de factor de crecimiento similar a la insulina.
- 29)ALS: subunidad ácido lábil.
- 30)SDS: "*standard deviation score*". Desviación estándar.
- 31)UCIN: unidad de cuidados intensivos pediátricos.
- 32)ING.UCIN: ingreso en unidad de cuidados intensivos pediátricos.
- 33)ING.NEO: ingreso en unidad de neonatología.
- 34)CIA: comunicación interventricular.
- 35)FOP: formán oval permeable.

- 36)RGE: reflujo gastroesofágico.
- 37)T12MS: talla en centímetros a los 12 meses.
- 38)T18MS: talla en centímetros a los 18 meses.
- 39)T24MS: talla en centímetros a los 24 meses.
- 40)T3A: talla en centímetros a los 3 años.
- 41)T4A: talla en centímetros a los 4 años.
- 42)T5A: talla en centímetros a los 5 años.
- 43)P12MS: peso en kilogramos a los 12 meses.
- 44)P18MS: peso en kilogramos a los 18 meses.
- 45)P24MS: peso en kilogramos a los 24 meses.
- 46)P3A: peso en kilogramos a los 3 años.
- 47)P4A: peso en kilogramos a los 4 años.
- 48)P5A: peso en kilogramos a los 5 años.
- 49)PC12MS: perímetro cefálico en centímetros a los 12 meses.
- 50)PC18MS: perímetro cefálico en centímetros a los 18 meses.
- 51)PC24MS: perímetro cefálico en centímetros a los 24 meses.
- 52)VEL01: incremento de talla en centímetros desde el nacimiento hasta el primer año de vida.
- 53)VEL12: incremento de talla en centímetros desde el primer año hasta el segundo año de vida.
- 54)VEL23: incremento de talla en centímetros desde el segundo año hasta el tercer año de vida.
- 55)VEL34: incremento de talla en centímetros desde el tercer año hasta el cuarto año de vida.

- 56)VEL45: incremento de talla en centímetros desde el cuarto año hasta el quinto año de vida.
- 57)Pcal7d: calorías por kilogramo de peso (cal/kg) a los 7 días de vida.
- 58)Pcal15d: calorías por kilogramo de peso (cal/kg) a los 15 días de vida.
- 59)Pcal1m: calorías por kilogramo de peso (cal/kg) al mes de vida
- 60)Pcal2m: calorías por kilogramo de peso (cal/kg) a los 2 meses de vida.
- 61)Incrp715: incremento de peso en kilogramos calculado entre los 7 y 15 días de vida.
- 62)Incrp151: incremento de peso en kilogramos calculado entre los 15 días y el mes de vida.
- 63)Incrp1a2: incremento de peso en kilogramos calculado entre el mes y los dos meses de vida.
- 64)p/prot7d: proteínas expresadas en gramos por kilogramo de peso a los 7 días de vida.
- 65)p/prot5d: proteínas expresadas en gramos por kilogramo de peso a los 15 días de vida.
- 66)p/prot1m: proteínas expresadas en gramos por kilogramo de peso al mes de vida.
- 67)p/prot2m: proteínas expresadas en gramos por kilogramo de peso a los dos meses de vida.
- 68)p/hc7d: hidratos de carbono expresados en gramos por kilogramo de peso a los 7 días de vida.
- 69)p/hc15d: hidratos de carbono expresados en gramos por kilogramo de peso a los 15 días de vida.

- 70)p/hc1m: hidratos de carbono expresados en gramos por kilogramo de peso al mes de vida.
- 71)p/hc2m: hidratos de carbono expresados en gramos por kilogramo de peso a los dos meses de vida.
- 72)p/lipid7d: lípidos expresados en gramos por kilogramo de peso a los 7 días de vida.
- 73)p/lip15d: hidratos de carbono expresados en gramos por kilogramo de peso a los 15 días de vida.
- 74)p/lipid1m: hidratos de carbono expresados en gramos por kilogramo de peso al mes de vida.
- 75)p/lipid2m: hidratos de carbono expresados en gramos por kilogramo de peso a los dos meses de vida.
- 76)PEGR: "*preterm extrauterine growth retardation*". Retraso de crecimiento extrauterino.

LISTADO DE IMÁGENES, TABLAS Y GRÁFICOS.

Imagen 1. Definición de recién nacido pretérmino en relación a las semanas de gestación.	27
Imagen 2. Eje hormonal: Hipotálamo-hipófisis-GH-IGFs.	75
Tabla 1. Factores etiológicos y/o predisponentes asociados a parto pretérmino.	29
Tabla 2. Gráfico 1. Base de datos perinatal nacional 2000-2002, sección española de medicina perinatal. Distribución de los partos según su edad gestacional.	31
Tabla 3. Número de recién nacidos anual con peso inferior a 1000 y entre 1000 y 1499 gr. Número de recién nacidos totales desde el año 2001 al 2008.	34
Tabla 4. Curvas de percentiles de peso en recién nacidos en relación a la edad gestacional.	38
Tabla 5. Patología perinatal prevalente en pacientes pretérmino y/o bajo peso.	45
Tabla 6. Recomendaciones nutricionales según el Comité de Nutrición de la Sociedad Pediátrica Canadiense.	66

Tabla 7. Estancia media, desviación estándar y mediana de ingreso hospitalario de pacientes PEG y AEG.....	94
Tabla 8. Número de pacientes clasificados por sexo y controlados a los diferentes edades de estudio.	98
Tabla 9. Talla, peso, perímetro cefálico e incremento anual de talla en NIÑOS menores de 1500 gr entre 1 y 5 años.	99
Tabla 10. Talla, peso, perímetro cefálico e incremento anual de talla en NIÑAS menores de 1500 gr entre 1 y 5 años.....	103
Tabla 11. Porcentaje de pacientes medidos en cada punto de corte de datos auxológicos y clasificados por el tipo de patología respiratoria.....	112
Tabla 12. Porcentaje de pacientes medidos en cada punto de corte de datos auxológicos y clasificados por el tipo de patología cardiaca.	114
Tabla 13. Porcentaje de pacientes medidos en cada punto de corte de datos auxológicos y clasificados por el tipo de patología digestiva.....	115
Tabla 14. Porcentaje de pacientes medidos en cada punto de corte de datos auxológicos y clasificados por el tipo de patología tiroidea.	116
Tabla 15. Porcentaje de pacientes medidos en cada punto de corte de datos auxológicos y clasificados por el tipo de patología infecciosa.....	117
Tabla 16. Pacientes con peso y/o longitud con SDS mayor o menor a -2 sds.	118
Tabla 17. Pacientes PEG medidos entre los 12 meses y 5 años.....	119
Tabla 18. Características auxológicas al nacimiento de pacientes NO RECUPERADORES.....	122
Tabla 19. SDS de peso, talla y perímetro cefálico de pacientes NO RECUPERADORES desde los 12 meses hasta los 5 años.....	124

Tabla 20. Número y porcentaje de pacientes controlados entre los 7 días y 2 meses de vida postnatal.....	128
Tabla 21. Calorías /peso. Clasificación por peso.	130
Tabla 22. Calorías /peso. Clasificación por PEG.....	131
Tabla 23. Calorías /peso. Clasificación por RECUPERADORES/NO RECUPERADORES.....	132
Tabla 24. Incremento de peso. Clasificación por sexo.	134
Tabla 25. Incremento de peso. Clasificación por PEG/AEG.....	135
Tabla 26. Incremento de peso. Clasificación por PEG/AEG.....	135
Tabla 27. Incremento ponderal medio entre los 0-30 y los 0-60 días de vida e ingreso hospitalario. Clasificación por sexo, PEG/AEG y recuperación de talla a los 5 años.	136
Tabla 28. Número de pacientes en los que se analiza el aporte proteico. .	141
Tabla 29. Aporte medio proteico en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por sexo.....	142
Tabla 30. Aporte medio proteico en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por PEG/AEG.....	143
Tabla 31. Aporte medio proteico en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por recuperación de talla a los 5 años.....	144
Tabla 32. Número de pacientes en los que se analiza el aporte de hidratos de carbono.	146
Tabla 33. Aporte medio de hidratos de carbono en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por sexo.	147

Tabla 34. Aporte medio de hidratos de carbono en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por PEG/AEG.	148
Tabla 35. Aporte medio de hidratos de carbono en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por recuperación en talla a los 5 años.	149
Tabla 36. Número de pacientes en los que se analiza el aporte de hidratos de carbono.	150
Tabla 37. Aporte medio de lípidos en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por sexo.....	151
Tabla 38. Aporte medio de lípidos en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por PEG/AEG.	152
Tabla 39. Aporte medio de lípidos en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por recuperación en talla a los 5 años.....	153
Gráfico 1. Base de datos perinatal nacional 2000-2002, sección española de medicina perinatal. Distribución de los partos según su edad gestacional...	31
Gráfico 2. Evolución del porcentaje de recién nacidos en España entre el año 2001 y 2008 con menos de 37 semanas de gestación.....	32
Gráfico 3. Base de datos INE. Evolución del porcentaje de recién nacidos en España entre el año 2001 y 2008 con peso inferior a 1500 gr.	33
Gráfico 4. Incremento del número de recién nacidos en Cantabria entre los Años 2001 - 2010.	34

Gráfico 5. Evolución del porcentaje de recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos entre el año 2001 y 2008 en Cantabria.	35
Gráfico 6. Desarrollo fetal del tiroides.....	58
Gráfico 7. Modelo de crecimiento de Kalberg. Diferenciación de los tres periodos de crecimiento.	70
Gráfico 8. Porcentaje de recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos distribuidos por sexo.....	90
Gráfico 9. Distribución y porcentaje de los recién nacidos en relación a su edad gestacional.	91
Gráfico 10. Media de SDS de peso, longitud y perímetro cefálico de recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos.....	92
Gráfico 11. Estancia media hospitalaria de los pacientes nacidos con peso inferior a 1500 gramos.....	94
Gráfico 12. Porcentaje de pacientes con peso inferior a 1500 gramos y patología respiratoria.....	95
Gráfico 13. Porcentaje de pacientes con patología cardiaca en pacientes con peso inferior a 1500 gramos.....	96
Gráfico 14. Porcentaje de pacientes con patología digestiva en pacientes con peso inferior a 1500 gramos.....	97
Gráfico 15. Talla, peso, perímetro cefálico e incremento anual de talla en NIÑOS menores de 1500 gr entre 1 y 5 años.	99
Gráfico 16. Talla, peso, perímetro cefálico e incremento anual de talla en NIÑAS menores de 1500 gr entre 1 y 5 años.....	103

Gráfico 17 de puntos. Correlación del peso y los días de ingreso hospitalario en la Unidad de Intensivos Neonatales y Hospitalización Neonatal. Puntos analizados con significación estadística.....	108
Gráfico 18 de puntos. Correlación de talla con los días de ingreso hospitalario en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Hospitalización Neonatal.....	110
Gráfico 19. Evolución de peso y talla según patología respiratoria perinatal.	113
Gráfico 20. Evolución de peso y talla según patología digestiva.....	114
Gráfico 21. Evolución de peso y talla en pacientes con hipotiroxinemia y tratamiento exógeno.....	116
Gráfico 22. Evolución de peso y talla en pacientes con patología infecciosa.	117
Gráfico 23. Media de peso y talla en recién nacidos que cumplen criterios PEG.....	120
Gráfico 24. Evolución de Talla y Peso de los pacientes considerados NO RECUPERADORES entre el año y los cinco años de vida.....	126
Gráfico 25. Calorías /peso. Clasificación por peso.....	130
Gráfico 26. Calorías /peso. Clasificación por PEG.....	131
Gráfico 27. Calorías /peso. Clasificación por RECUPERADORES/NO RECUPERADORES.....	132
Gráfico 28. Media de Peso obtenido al nacimiento, 7, 15 días; 1 y 2 meses de vida.....	133
Gráfico 29. Incremento de peso. Clasificación por sexo.....	134
Gráfico 30. Incremento de peso. Clasificación por PEG/AEG.....	135

Gráfico 31. Incremento de peso. Clasificación por PEG/AEG.....	135
Gráfico 32. Incremento ponderal medio entre los 0-30 y los 0-60 días de vida e ingreso hospitalario. Clasificación por sexo, PEG/AEG y recuperación de talla a los 5 años.	136
Gráfico 33 de puntos. Correlación entre el incremento ponderal en intervalos: 7-15 días, 15 días-1 mes; 1-2 meses y SDS en talla a los 12 meses.....	138
Gráfico 34 de puntos. Correlación entre el incremento ponderal entre los 15 días y 1 mes con la talla alcanzada a los 12, 18 y 24 meses.....	138
Gráfico 35 de puntos. Correlación entre el incremento ponderal diario entre los 0 y 30 días de vida con la talla alcanzada a los 12, 18 y 24 meses.....	139
Gráfico 36 de puntos. Correlación entre el incremento ponderal diario entre los 0 y 60 días de vida con la talla alcanzada a los 18 meses.	140
Gráfico 37. Aporte medio proteico en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por sexo.....	142
Gráfico 38. Aporte medio proteico en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por PEG/AEG.....	143
Gráfico 39. Aporte medio proteico en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por recuperación de talla a los 5 años.....	144
Gráfico 40. Proteínas por kilogramo de peso administradas a los 13 pacientes considerados NO RECUPERADORES en talla a los 5 años.....	145
Gráfico 41. Aporte medio de hidratos de carbono en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por sexo.	147

Gráfico 42. Aporte medio de hidratos de carbono en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por PEG/AEG.	148
Gráfico 43. Aporte medio de hidratos de carbono en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por recuperación en talla a los 5 años.	149
Gráfico 44. Aporte medio de lípidos en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por sexo.	151
Gráfico 45. Aporte medio de lípidos en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por PEG/AEG.	152
Gráfico 46. Aporte medio de lípidos en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por recuperación en talla a los 5 años.	153

ÍNDICE:

1.	INTRODUCCIÓN.....	26
1.1.	EPIDEMIOLOGÍA.....	30
1.1.1.	<i>Datos nacionales.....</i>	<i>30</i>
1.1.2.	<i>Datos en Cantabria.....</i>	<i>33</i>
2.	REVISIÓN DOCTRINAL.....	36
2.1.	CARACTERÍSTICAS DEL CRECIMIENTO PRE-NATAL.....	36
2.1.1.	<i>Factores maternos.....</i>	<i>38</i>
2.1.2.	<i>Factores fetales.....</i>	<i>40</i>
2.2.	PATOLOGÍA PERINATAL. INGRESO HOSPITALARIO.....	43
2.2.1.	<i>Respiratorio.....</i>	<i>46</i>
2.2.1.1.	Membrana Hialina.....	46
2.2.1.2.	Taquipnea Transitoria.....	49
2.2.1.3.	Hemorragia pulmonar.....	50
2.2.2.	<i>Patología Cardíaca.....</i>	<i>50</i>
2.2.2.1.	Persistencia del Conducto Arterioso (PCA).....	51
2.2.2.2.	Comunicación interventricular.....	52

2.2.3.	<i>Patología Digestiva</i>	54
2.2.3.1.	Reflujo gastroesofágico	54
2.2.3.2.	Enterocolitis necrotizante	55
2.2.4.	<i>Patología Endocrinológica</i>	56
2.2.4.1.	Alteraciones de las hormonas tiroideas	57
2.2.5.	<i>Patología Infecciosa</i>	61
2.3.	NUTRICIÓN EN PRETÉRMINO Y BAJO PESO	63
2.3.1.	<i>Introducción</i>	63
2.3.2.	<i>Energía</i> :.....	65
2.3.3.	<i>Proteínas</i> :.....	66
2.3.4.	<i>Hidratos de Carbono</i>	67
2.3.5.	<i>Lípidos</i>	68
2.4.	CRECIMIENTO POSTNATAL	69
2.4.1.	<i>Crecimiento pondo-estatural</i>	69
2.4.2.	<i>Factores reguladores del crecimiento</i>	73
2.4.2.1.	Genéticos.....	73
2.4.2.2.	Nutricionales.....	73
2.4.2.3.	Afectivos, sociales y ambientales.....	74
2.4.2.4.	Hormonales.....	75
3.	JUSTIFICACIÓN:	78
4.	OBJETIVOS:	81
5.	MATERIAL Y MÉTODOS:	83
5.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	83

5.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	84
5.3.	DATOS PERINATALES	85
5.4.	PATOLOGÍA NEONATAL ASOCIADA.	87
5.5.	VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO:	88
5.6.	VALORACIÓN NUTRICIONAL:	88
5.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	89
6.	RESULTADOS.	90
6.1.	TIPO DE EMBARAZO, EDAD GESTACIONAL Y AUXOLOGÍA AL NACIMIENTO.	91
6.1.1.	<i>Tipo de embarazo, edad gestacional</i>	91
6.1.2.	<i>Auxología al nacimiento.</i>	92
6.2.	CARACTERÍSTICAS DE SU INGRESO EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA Y PATOLOGÍA PERINATAL ASOCIADA.	93
6.2.1.	<i>Patología Respiratoria.</i>	95
6.2.2.	<i>Patología cardiaca.</i>	96
6.2.3.	<i>Patología Digestiva.</i>	97
6.2.4.	<i>Patología Tiroidea e Infecciosa.</i>	97
6.3.	CRECIMIENTO DE LOS PACIENTES CON PESO NATAL INFERIOR A 1500 GRAMOS.....	98
6.4.	CORRELACIÓN DE CRECIMIENTO EN PESO Y TALLA CON LA ESTANCIA HOSPITALARIA.	107
6.5.	CRECIMIENTO EN PESO Y TALLA DE LOS RECIÉN NACIDOS CON PESO INFERIOR A 1500 GR. EN FUNCIÓN DE LA PATOLOGÍA NEONATAL.	112
6.5.1.	<i>Pacientes con Patología Respiratoria</i>	112

6.5.2.	<i>Pacientes con Patología Cardíaca</i>	113
6.5.3.	<i>Pacientes con Patología Digestiva</i>	114
6.5.4.	<i>Pacientes con Patología Tiroidea</i>	115
6.5.5.	<i>Pacientes con Patología Infecciosa</i>	116
6.6.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS DE PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG). CRECIMIENTO POSTNATAL	117
6.6.1.	<i>Características perinatales. PEG</i>	118
6.6.2.	<i>Patología perinatal</i>	119
6.6.3.	<i>Crecimiento postnatal</i>	119
6.7.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES NO RECUPERADORES (SDS EN TALLA MENOR O IGUAL A -2).	121
6.7.1.	<i>Patología perinatal</i>	123
6.7.2.	<i>Crecimiento postnatal</i>	124
6.8.	CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA CON PESO INFERIOR A 1500 GR.	128
6.8.1.	<i>Alimentación parenteral y enteral</i>	128
6.8.2.	<i>Calorías administradas durante el ingreso hospitalario</i>	129
6.8.2.1.	Calorías / sexo	130
6.8.2.2.	Calorías / criterios de PEG	130
6.8.2.3.	Calorías / NO RECUPERADORES	131
6.8.3.	<i>Análisis del incremento ponderal durante el ingreso hospitalario en la Unidad de Neonatología</i>	132
6.8.4.	<i>Análisis nutricional. Energía y Macronutrientes</i>	140
6.8.4.1.	Cuantificación de proteínas	140

6.8.4.2. Cuantificación de Hidratos de Carbono.....	146
6.8.4.3. Cuantificación de Lípidos.....	150
7. DISCUSIÓN.....	154
8. CONCLUSIONES.....	169
9. BIBLIOGRAFÍA.....	172

1. Introducción.

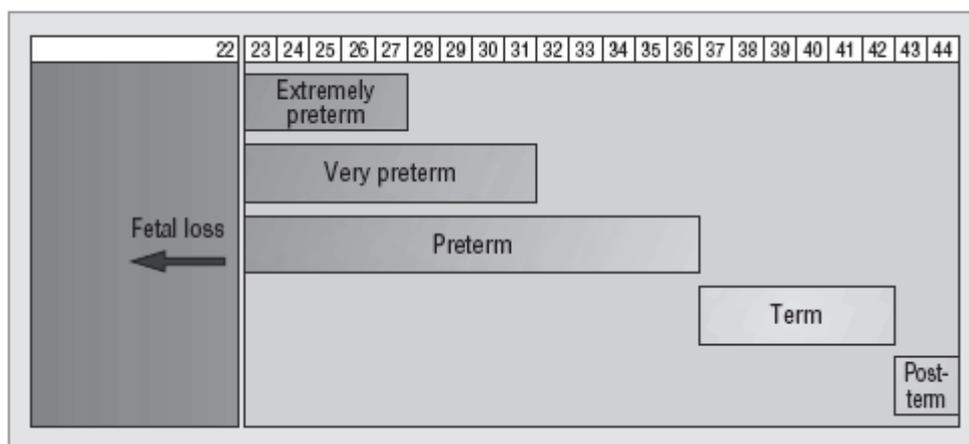
El incremento de la supervivencia actual de los niños nacidos con peso inferior a 1500 gramos con una disminución significativa de la morbilidad asociada ha supuesto un aumento en la demanda asistencial de estos pacientes en relación a su crecimiento y desarrollo. Son niños que presentan en ocasiones necesidades especiales y controles en distintas subespecialidades pediátricas con el fin de conseguir una calidad óptima de vida. Por tanto, el crecimiento de estos pacientes constituye desde hace años un problema importante porque existe de forma subjetiva la sensación de que hay niños que a pesar de tener un adecuado estudio hormonal respecto al eje GH-IGF-1 no alcanzan una talla mínima adecuada y en su mayoría no son candidatos a tratamiento con hormona de crecimiento como los niños Pequeños para la Edad Gestacional (PEG).

Según la Organización Mundial de la Salud, se considera recién nacido pretérmino (RNPT), aquel cuyo nacimiento se produce por debajo de la semana 37 de gestación ⁽¹⁾ ; y recién nacido a término (RNAT) el que se encuentra entre la 37 y 42 semana de gestación. Imagen 1.

Atendiendo a la edad gestacional los recién nacidos pretérmino se clasifican como ⁽²⁾.

- **Extremadamente prematuros:** con edad gestacional entre 23 y 27 semanas
- **Gran pretérmino:** entre la 28 y 31 semanas de gestación
- **Pretérmino:** hasta la 37 semana de gestación.

Imagen 1. Definición de recién nacido pretérmino en relación a las semanas de gestación.



. Se estima que aproximadamente un tercio de los recién nacidos con peso natal inferior a 1500 gramos presentan una edad gestacional igual o superior a 37 semanas.

Atendiendo exclusivamente al peso natal, los recién nacidos se clasifican como:

- **Bajo peso:** si es inferior a 2500 gramos
- **Muy bajo peso:** si está por debajo de 1500 gramos.
- **Extremado bajo peso:** si es inferior a 1000 gramos.

Cuando unimos las dos variables (peso y edad gestacional) en la clasificación de los recién nacidos se denominan:

- **Pequeño para la Edad Gestacional (PEG):** recién nacido cuyo peso natal se encuentra por debajo del percentil 3 para las tablas de referencia vigentes. Estos pacientes si durante el periodo fetal han presentado un crecimiento enlentecido se denomina Retraso de Crecimiento Intrauterino (RCIU).
- **Adecuado para la Edad Gestacional (AEG):** recién nacidos cuyo peso natal se encuentra entre el percentil 3 y 97 para las tablas de referencia vigentes. Habitualmente no han presentado retraso de crecimiento intrauterino.

Actualmente la incidencia global de parto pretérmino oscila entre un 5 y 10 % de todos los partos anuales, siendo en Estados Unidos incluso hasta un 12%. De todos los recién nacidos prematuros, aproximadamente el 30% se encuentran por debajo de la semana 32 y entre el 0,5 y 1 % pesan menos de 1500 gr ⁽³⁾. Son pacientes que requieren una atención especial por sus características perinatales y en la mayoría de los casos necesitan un ingreso hospitalario prolongado en las Unidades de Neonatología.

No se conocen exactamente las causas desencadenantes de un parto pretérmino pero sí se han estudiado múltiples factores predisponentes que favorecen su evolución (tabla 1) ^{(4) (5) (6) (7)}:

Tabla 1. Factores etiológicos y/o predisponentes asociados a parto pretérmino.

Factores maternos	Factores fetales	Riesgo de rotura prematura de membranas	Riesgo de parto pretérmino espontáneo
Hipertensión durante el embarazo y problemas vasculares.	Retraso de crecimiento intrauterino	Infección materna	Antecedentes de parto prematuro
Complicación obstétrica	Pérdida de bienestar fetal	Distensión uterina	Bajo índice de masa corporal materna
Sangrado anteparto	Anomalía fetal	Anomalías cervicales	Anomalías uterinas
Edad materna >35 años	Embarazos múltiples		Estrés
			Hábito tabáquico Abuso de drogas Edad materna inferior a 18 años Idiopático

La mortalidad y morbilidad de estos pacientes ha disminuido considerablemente en la actualidad gracias a las unidades de cuidados intensivos neonatales y la aplicación de nuevas técnicas médicas y quirúrgicas para el tratamiento de las múltiples complicaciones que pueden aparecer durante el periodo perinatal. También se ha producido un avance considerable en el manejo respiratorio, infeccioso y nutricional que pretende proteger al máximo al recién nacido y conseguir un desarrollo pondoestatural y neurológico adecuado.

El crecimiento y desarrollo postnatal de estos pacientes es muy variable y está íntimamente asociado con la auxología al nacimiento y con su edad gestacional. Existe una proporción de niños no despreciable que no consigue alcanzar percentiles normales de peso y/o talla a pesar de no presentar una patología concomitante que afecte su crecimiento^{(8) (9) (10)}.

1.1. Epidemiología.

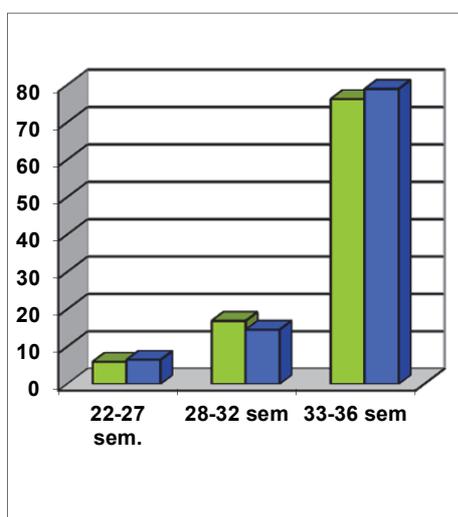
1.1.1. Datos nacionales.

En España, la incidencia anual de recién nacido pretérmino en el año 2010 fue de 7,96%⁽¹¹⁾ y con peso inferior a 1500 gramos de 0,92 % (el 0,26 % corresponde a recién nacidos con peso natal menor de 1000 gr). De forma global oscila entre 5 y 7% de los partos anuales

Los datos expuestos a continuación publicados por la sociedad española de ginecología y obstetricia (tabla 2; gráfico 1) muestra la incidencia del parto pretérmino en nuestro país así como su distribución en función de la edad gestacional ⁽¹²⁾.

Tabla 2. Gráfico 1. Base de datos perinatal nacional 2000-2002, sección española de medicina perinatal. Distribución de los partos según su edad gestacional.

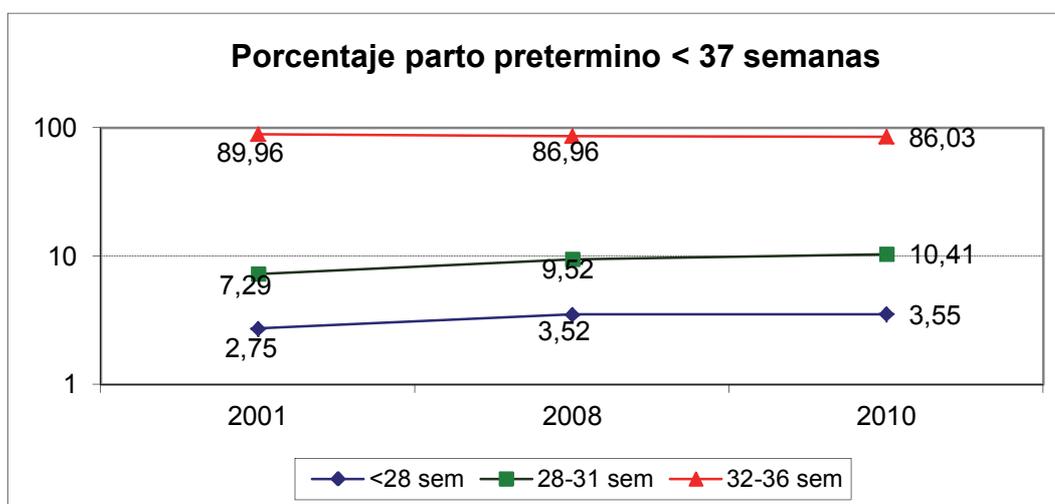
Año		2000	2002
Parto < 37 sem.	%	9,31	8,08
Parto 37-42 sem.	%	88,35	89,85
Parto >42 sem.	%	2,34	2,07
Año		2000	2002
22-27 sem.	%	5,95	6,49
28-32 sem	%	16,91	14,56
33-36 sem	%	76,23	78,95



El porcentaje de parto pretérmino durante el periodo 2000-2002 en función de la edad gestacional a la que ha finalizado el embarazo, presenta un aumento en los siguientes rangos de gestación: recién nacidos con menos de 27 semanas y entre los que se sitúan entre la 33 y 36 semanas de gestación. En el año 2008 los datos del INE reflejan que; el porcentaje de recién nacidos con edad gestacional inferior a 37 semanas se mantiene en el 6,6% y se ha producido un incremento de los neonatos con menos de 28 semanas y entre 28 y 31 semanas que se mantiene hasta el 2010. Los

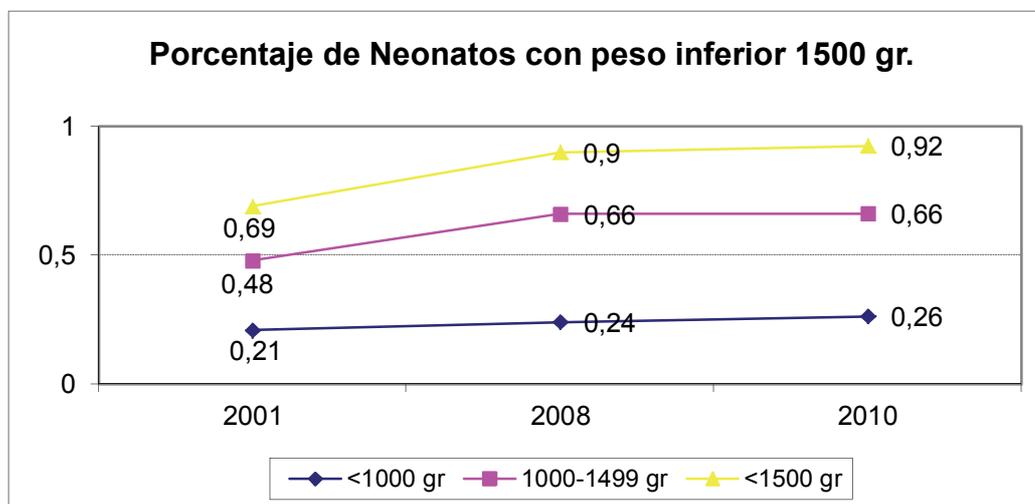
últimos datos publicados en el 2010 reflejan un nuevo repunte de los recién nacidos con menos de 37 semanas hasta el 7,96% (gráfico 2).

Gráfico 2. Evolución del porcentaje de recién nacidos en España entre el año 2001 y 2008 con menos de 37 semanas de gestación.



Respecto al peso de los recién nacidos también observamos en la siguiente figura (Gráfico 3), cómo ha existido un aumento en el porcentaje de recién nacidos que pesan menos de 1500 gr. Entre el año 2001 y 2010 en España hemos pasado de 0,69 a 0,92% anual.

Gráfico 3. Base de datos INE. Evolución del porcentaje de recién nacidos en España entre el año 2001 y 2008 con peso inferior a 1500 gr.



Se ha producido un incremento considerable en aquellos pacientes que nacen con un peso entre 1000 y 1500 gramos, en relación a los que han pesado menos de 1000 gramos.

1.1.2. Datos en Cantabria.

Según los datos publicados por la *Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de Cantabria* ⁽¹³⁾ y el *Instituto Cántabro de Estadística* ⁽¹⁴⁾; (Gráfico 4) el aumento progresivo del número de recién nacidos en la comunidad de Cantabria se ha acompañado de un incremento de los recién nacidos pretérmino en este intervalo de tiempo.

Respecto a los pacientes con peso inferior a 1500 gramos existen oscilaciones anuales, el porcentaje de grandes pretérmino en el año 2001 fue de 0.74%; en el 2007 se incrementó hasta el 0.99%.(Tabla 3, Gráfico 5).

Gráfico 4. Incremento del número de recién nacidos en Cantabria entre los Años 2001 - 2010.

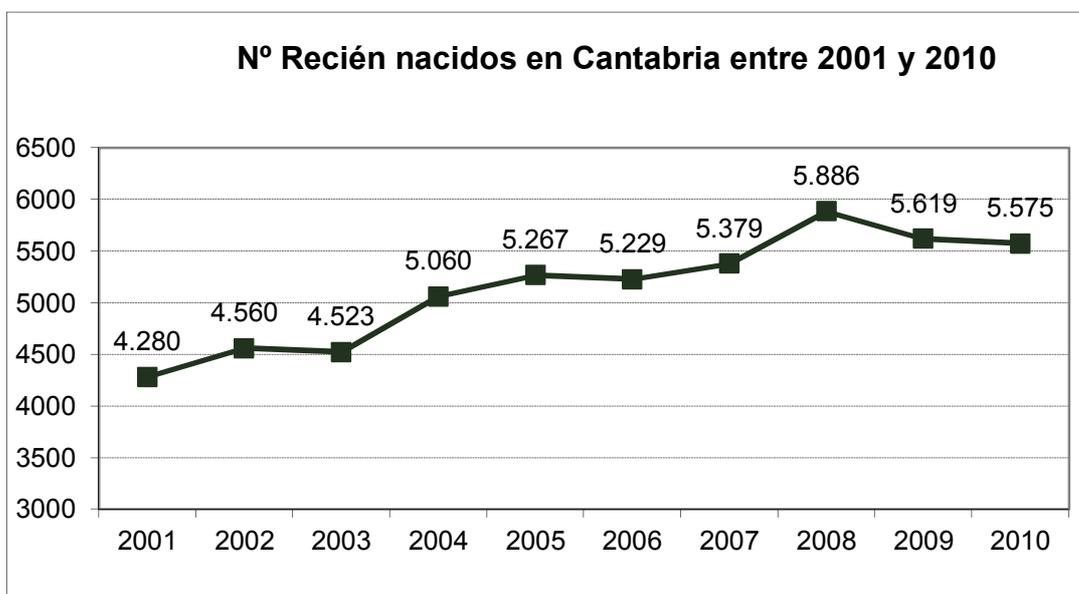
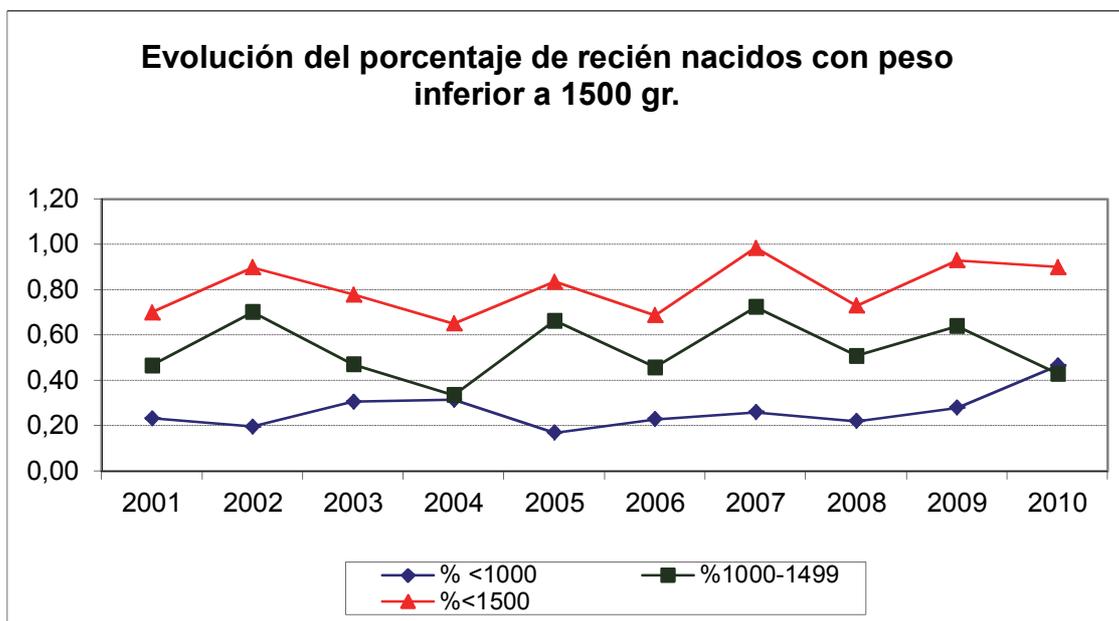


Tabla 3. Número de recién nacidos anual con peso inferior a 1000 y entre 1000 y 1499 gr. Número de recién nacidos totales desde el año 2001 al 2008.

Año	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<1000 gr	10	9	15	16	9	12	14	13
1000-1499 gr	20	32	23	17	35	24	39	30
RN Total	4280	4560	4873	5060	5267	5229	5379	5886

Gráfico 5. Evolución del porcentaje de recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos entre el año 2001 y 2008 en Cantabria.



2. Revisión doctrinal.

2.1. Características del crecimiento pre-natal.

La evolución y desarrollo del feto desde la fecundación hasta el momento del parto constituye un periodo muy importante de multiplicación celular, embriogénesis y crecimiento que puede marcar el desarrollo de la vida postnatal. Es necesario garantizar que las condiciones nutricionales maternas sean óptimas para un adecuado proceso de crecimiento fetal. La aparición de factores externos, maternos o fetales que puedan alterar el normal desarrollo del embrión condicionan su evolución y normal desarrollo.

Durante el **periodo embrionario** que termina en la 12 semana de gestación se produce un proceso de multiplicación celular de forma exponencial que establecerá las bases de su desarrollo. Progresivamente el embrión irá diferenciando diferentes capas celulares: ectodermo, endodermo y mesodermo que constituirán la base de la organogénesis. Todo este proceso está regulado por genes que son responsables de factores de transcripción que aseguran la correcta evolución de los embriones; permitiendo que las células iniciales de carácter pluripotencial se

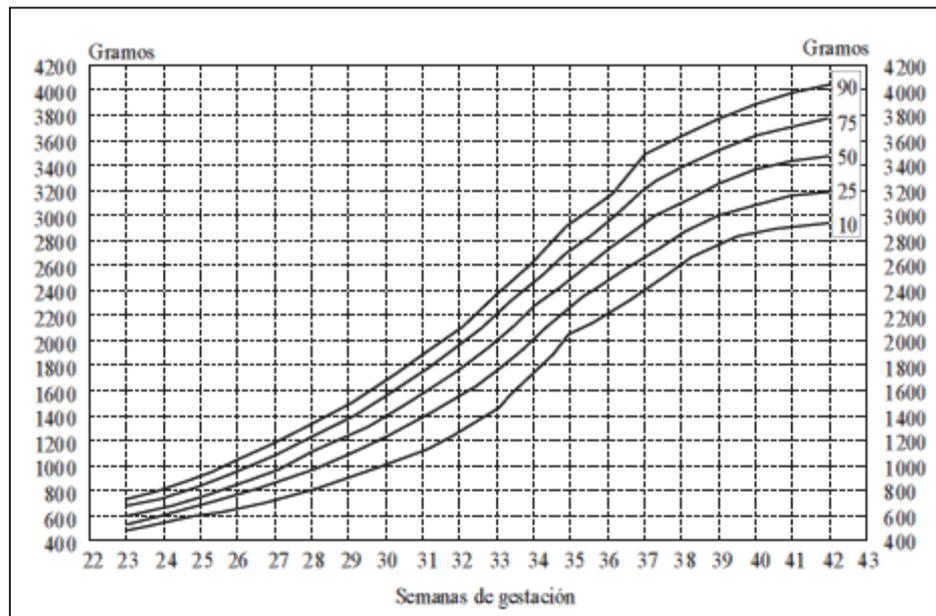
especialicen y evolucionen a la formación de órganos específicos. Entre los factores de transcripción que se conocen están el SOX9, PPAR gamma, Pit1 y cuyas mutaciones pueden provocar malformaciones fetales, muchas de ellas incompatibles con la vida. En muchos casos estos factores de transcripción no se expresan en una única estirpe celular sino en varios tejidos por lo que su alteración potencialmente puede afectar a varios órganos y dicha secuencia de hechos, puede orientarse con el diagnóstico molecular.

Pasada la 12 semana de edad gestacional comienza el **periodo fetal**, en esta fase aunque se mantiene el proceso de multiplicación celular, se realiza de una forma mucho menos intensa. El objetivo de este periodo es el crecimiento y maduración progresiva de los órganos que se han organizado para conseguir adaptarse posteriormente a la vida extrauterina. Durante el desarrollo postnatal se continúa la maduración de muchos órganos fetales que no alcanzan su máximo desarrollo incluso hasta los 2 años ⁽¹⁵⁾.

El crecimiento fetal es un parámetro indispensable en el seguimiento de la gestación y debe garantizarse para el normal desarrollo de los fetos y recién nacidos. En la actualidad, la utilización de estudios ecográficos prenatales, ha permitido establecer seguimiento estrecho en aquellos pacientes en los que no se observa un crecimiento adecuado sin que la técnica perjudique ni dañe estructuras fetales. Para su valoración se realizan medidas del: diámetro biparietal, circunferencia cefálica, longitud femoral y abdominal. Con todas estas mediada se establece una estimación del peso

fetal y se compara con la edad gestacional, lo que permite utilizando tablas de crecimiento fetal conocer el buen desarrollo o no del feto ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾. (Tabla 4).

Tabla 4. Curvas de percentiles de peso en recién nacidos en relación a la edad gestacional.



La regulación normal del crecimiento intrauterino se debe al correcto funcionamiento de todos los factores implicados tanto maternos como fetales. Además de existir una regulación de base genética tanto materna como fetal que implica su normal desarrollo.

2.1.1. Factores maternos.

En relación a los **factores maternos** se incluyen dos grupos fundamentales; **a) el estado nutricional y hormonal;** **b) los factores placentarios.**

a) Estado nutricional y hormonal:

El estado nutricional de la madre es esencial para garantizar un aporte adecuado de nutriente, vitaminas, minerales etc.. que permitan garantizar el correcto desarrollo del feto. Existen estudios que han demostrado como la carencia de nutrientes y/o la malnutrición materna en diferentes estadios de la gestación puede repercutir en el desarrollo del feto, principalmente cuando se produce durante las primeras semanas de embarazo⁽¹⁸⁾.

b) Factores relacionados con la placenta:

La correcta formación y desarrollo de la placenta también tiene un papel fundamental en el crecimiento intrauterino. A través de la placenta se consigue asegurar el paso de nutrientes y elementos esenciales en la maduración fetal. Es imprescindible por tanto que la irrigación placentaria a través de las arterias uterinas esté garantizada por la existencia de un adecuado aporte vascular materno. El crecimiento de la placenta va paralelo al crecimiento fetal y por tanto existe una relación muy estrecha. Por tanto al constituirse como un órgano de intercambio fundamental entre el feto y su madre, su adecuada implantación, crecimiento y correcta función es necesario para el normal desarrollo de la gestación. Factores maternos previamente descritos, incluyendo patología cardiovascular que disminuya el flujo sanguíneo que llega a la placenta influyen negativamente en el desarrollo fetal⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

La placenta a su vez tiene una funcionalidad propia y es capaz de formar hormonas que regulan el crecimiento fetal. Entre ellas el *lactógeno placentario* y la *gonadotropina coriónica*.

El ***lactógeno placentario*** es una hormona sintetizada exclusivamente en la placenta y que presenta concentraciones elevadas preferentemente en la madre. A través de diferentes efectos fundamentalmente de carácter anabólico, aumenta la secreción de insulina y la tolerancia a la glucosa garantizando una adecuada disponibilidad de glucosa y aminoácidos al feto para poder favorecer su desarrollo y crecimiento. Se han descrito también efectos directos sobre el feto ya que existen receptores en distintos órganos y tejidos fetales: hígado, músculo y hueso.

La ***gonadotropina coriónica*** se sintetiza durante las primeras semanas de embarazo con el fin de mantener el cuerpo lúteo los tres primeros meses; tiene una acción reguladora de síntesis hormonal y está relacionada con el proceso de diferenciación sexual.

Existen otras hormonas que son sintetizadas por la placenta: hormona de crecimiento placentario, esteroides, factores de crecimiento placentarios; que regulan el desarrollo y crecimiento de la placenta de forma directa y/o indirecta el desarrollo fetal.

2.1.2. Factores fetales.

Respecto a los **factores fetales**, existen múltiples hormonas y factores de crecimiento que regulan el proceso de desarrollo fetal. Entre las hormonas más importantes que participan en este proceso está La **IGF-I**

(factor de crecimiento similar a insulina) e **IGF-II**. La síntesis de estos factores de crecimiento se puede producir en todos los tejidos fetales y su concentración fetal está muy relacionada con el incremento de peso del feto. Su acción se realiza a través de los receptores para la IGF-I y II favoreciendo la multiplicación y diferenciación celular. Clásicamente se ha dado menos importancia a la acción de la Hormona de Crecimiento fetal como factor implicado en el crecimiento intrauterino, aunque si existen concentraciones progresivas y crecientes a lo largo de la gestación y tiene un efecto sobre la multiplicación celular en algunos tejidos fetales ⁽²⁰⁾.

Otras hormonas fetales que participan en el crecimiento intrauterino de forma directa o indirecta son: la insulina, las hormonas tiroideas, factor de crecimiento epidérmico, fibroblástico y recientemente la leptina.

- La **insulina** se caracteriza por su capacidad anabólica, favorece la síntesis proteica, el glucógeno y la lipólisis. Tiene una acción fundamental sobre el crecimiento fetal celular gracias a garantizar el aporte de nutrientes.
- El desarrollo del **sistema hormonal tiroideo** es importante para la evolución adecuada de la gestación, en un primer estadio garantizado por la función tiroidea materna y posteriormente gracias a la formación de hormonas tiroideas fetales. Su acción está implicada fundamentalmente en la mineralización ósea y de forma muy importante sobre el sistema nervioso central.

- En el caso de la **leptina**, se ha demostrado como existe una síntesis propia fetal durante la gestación que también varía a lo largo de las semanas de embarazo y del sexo del feto. La síntesis de leptina fetal se puede realizar por los tejidos fetales e incluso por parte de la placenta. Se ha demostrado incluso la existencia de una diferencia marcada en cuanto a su concentración respecto al sexo del feto, siendo muy superior en el caso de las niñas. La acción de la leptina fetal está en relación con la generación y distribución del tejido graso en el feto y de forma indirecta está relacionada con el crecimiento intrauterino. Existen estudios que han medido los valores de leptina en pacientes que presentan un crecimiento intrauterino retrasado y se han constatado valores inferiores a los fetos con un crecimiento adecuado ⁽²¹⁾.
- Otros factores de crecimiento que participan en el desarrollo fetal son el **factor de crecimiento epidérmico**, cuya acción se realiza sobre las células epiteliales, maduración pulmonar...etc. **El factor de crecimiento fibroblástico** que favorece la diferenciación ósea y cartilaginosa y muchos más que garantizan un adecuado desarrollo fetal.

2.2. Patología Perinatal. Ingreso Hospitalario.

Los recién nacidos con un peso menor a 1500 gramos son considerados recién nacidos de riesgo por la alta morbimortalidad potencial que presentan. Desde su nacimiento en paritorio o quirófano se requiere una actuación rápida y coordinada entre los obstetras y pediatras neonatólogos hasta su ubicación en las unidades de ingreso hospitalario donde se realizarán los cuidados que requiera su situación⁽²²⁾.

La escasa madurez de estos pacientes al nacimiento constituye un factor limitante en su supervivencia y además puede empeorar la gravedad de las patologías que pueden aparecer en ellos. Existe además un incremento en la posibilidad de presentar una infección grave, factor relacionado íntimamente con la morbimortalidad de los pacientes.

De forma global es necesario asegurar un ambiente neutro a los pacientes desde su nacimiento, asegurando unas condiciones externas adecuadas para que la pérdida de calor sea mínima y se pueda mantener una temperatura corporal adecuada. Es aconsejable que la humedad relativa a la que se mantienen los pacientes sea entre 40 y 60%, evitando la sequedad de piel y mucosas.⁽²³⁾ La oxigenoterapia es importante en

pacientes con hipoxia y problemas respiratorios y sus necesidades dependerán de la clínica asociada intentando evitar las lesiones dependientes de la hipoxia. Debe realizarse un control estrecho de su administración puesto que también tiene un efecto tóxico y puede producir y favorecer la aparición de retinopatía del prematuro.

Respecto a la patología más frecuente que puede afectar a los recién nacidos de bajo peso se hará especial hincapié en las que han sido analizadas con posterioridad en este estudio y se agrupan en 4 grupos principales:

- a) Respiratorio.
- b) Digestivo.
- c) Cardiológico.
- d) Endocrinológico.

En la siguiente tabla (tabla 5) se exponen las patologías más frecuentes que aparecen en pacientes pretérmino y/o con bajo peso al nacimiento adecuado o no para su edad gestacional.

Tabla 5. Patología perinatal prevalente en pacientes pretérmino y/o bajo peso.

Respiratorio:	Membrana Hialina Enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar) Taquipnea transitoria Neumotórax Neumonía Congénita Hipoplasia pulmonar Hemorragia pulmonar
Cardiovascular:	Persistencia de conducto arterioso Malformaciones congénitas Hipotensión Hipertensión.
Gastrointestinal:	Reflujo gastroesofágico Enterocolitis necrotizante Escasa motilidad gastroduodenal
Endocrinología:	Hipoglucemia Hipocalcemia Hipotermia Hipofunción suprarrenal Hipotiroxinemia
Neurología:	Hemorragia intraventricular Convulsiones neonatales Hipoacusia Encefalopatía Hipóxico-isquémica Hipotonía
Nefrología:	Hiponatremia Hipernatremia Hiperpotasemia
Infecciosas:	Infección congénita Infección perinatal Infección nosocomial.
Otros	Hipotermia

2.2.1. Respiratorio.

2.2.1.1. Membrana Hialina.

Es una de las patologías más prevalentes en pacientes pretérmino y de bajo peso; y su frecuencia es mayor cuanto menor es la edad gestacional del recién nacido y /o el peso al nacimiento. En pacientes con edad gestacional inferior a 28 semanas aparece hasta en un 60 – 80% de los recién nacidos; entre la semana 32 y 36 el porcentaje está entre el 15 y 30% y por encima de las 37 semanas, menos del 5% de los pacientes presentan síndrome de distrés respiratorio⁽²⁴⁾.

Existen a su vez factores externos maternos que pueden favorecer el desarrollo de esta patología respiratoria: la diabetes gestacional, embarazos múltiples, cesárea, asfixia perinatal, estrés, antecedentes de hijos con dificultad respiratoria al nacimiento; todos son factores predisponentes para su desarrollo y evolución.

La base fisiopatológica del proceso se basa en el déficit de producción y secreción de surfactante (o agente tensoactivo); lo que determina una disminución de la distensibilidad del pulmón con colapso alveolar y producción de atelectasias. Se genera un pulmón rígido, incapaz de ventilarse y por tanto no garantiza la difusión de oxígeno a los capilares.

Durante el periodo embrionario y fetal, a partir de las 20 semanas de gestación ya existen cantidades elevadas de agente tensoactivo en los pulmones que hasta la semana 34 – 35 no es suficiente como para garantizar la existencia de una adecuada maduración pulmonar y por tanto

disminuir la posibilidad de distrés respiratorio postnatal. Existen a su vez factores externos y maternos que influyen en la síntesis de surfactante como son: la asfixia, hipovolemia, hipotensión...

En resumen, la presencia de un pulmón con atelectasias, con disminución de la complianza, la falta de ventilación de los alveolos; hace que exista una alteración en la unidad de ventilación-perfusión que desencadena una disminución de la oxigenación, un aumento del anhídrido carbónico y una acidosis mixta.

Clínicamente, el paciente comienza con taquipnea de forma precoz, con una frecuencia respiratoria incluso superior a 60 respiraciones por minuto; quejido espiratorio, tiraje intercostal, subcostal, bamboleo abdominal, aleteo nasal y cianosis. En su evolución el proceso respiratorio puede empeorar y desencadenar episodios de apnea y secundariamente bradicardia, afectación del estado general, acidosis, ileo paralítico oliguria y muerte.

El diagnóstico está basado en las características perinatológicas, clínicas y estudio de imagen. De elección se realiza una radiografía de tórax que presenta un patrón radiológico característico de granulación en parénquima pulmonar, de aspecto reticular fino, broncograma y que afecta a ambos campos pulmonares. La presencia de estos signos radiológicos es más patente a partir de las 4 o 6 horas de evolución.

La realización de un seguimiento adecuado y cuidado específico durante la época fetal en pacientes embarazadas de riesgo, puede disminuir

la aparición, gravedad y evolución del síndrome de distrés respiratorio. La realización del cociente lecitina/esfingomielina puede informarnos de la madurez pulmonar de los fetos en relación a la edad gestacional estimada, esto puede tener un significado muy importante a la hora de tomar decisiones sobre la necesidad de finalizar un embarazo o no en función de la patología materna.

El uso de corticoides antes del parto entre la semana 24 y 34 puede favorecer en caso de nacimiento que exista una mejor evolución de la patología respiratoria durante la vida postnatal, disminuye la gravedad del distrés y la incidencia de otras complicaciones derivadas de la prematuridad.

El tratamiento del síndrome de distrés respiratorio se basa en garantizar una adecuada ventilación y desarrollo pulmonar. Debe monitorizarse las constantes básicas junto con parámetros respiratorios e hidroelectrolíticos. En muchos casos de forma espontánea existe una buena evolución, por lo que únicamente en estos casos será necesario un tratamiento básico de mantenimiento hasta garantizar su resolución.

a. Oxigenoterapia:

En el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio se aportará una FiO₂ suficiente para mantener saturación de oxígeno entre el 85 y 95%, durante un tiempo adecuado evitando y controlando en lo posible la aparición de toxicidad⁽²⁵⁾.

b. Ventilación:

Si durante la evolución del síndrome de distrés respiratorio se produce un empeoramiento marcado con necesidades de oxígeno superiores a 60% y respiraciones ineficaces puede estar indicado la instauración de un CPAP (presión positiva) que evite el colapso alveolar y mejora la relación ventilación-perfusión. Si a pesar de esto la evolución no es favorable, será necesario comenzar con ventilación mecánica; será necesario si existe una acidosis moderada con presiones de CO₂ superiores a 60 mmHg, presiones arteriales de oxígenos bajas y/o apneas frecuentes. El empleo de la ventilación mecánica garantiza una expansión pulmonar, respiraciones eficaces, oxigenación adecuada y eliminación de CO₂; de forma controlada para evitar el barotrauma.

c. Surfactante exógeno.

El uso de agente tensoactivo exógeno por vía endotraqueal ha permitido aumentar la supervivencia de los pacientes con membrana hialina. Tras su administración se produce un aumento de la distensibilidad pulmonar y disminución de la presión media del respirador. El uso precoz de estos agentes en las unidades de neonatología han favorecido la buena evolución de esta patología respiratoria y la disminución de la morbilidad ⁽²⁶⁾
(27).

2.2.1.2. Taquipnea Transitoria.

Este tipo de distrés respiratorio también denominado tipo II, se caracteriza por presentar dificultad respiratoria progresiva precoz en

pacientes a término y/o pretérmino con necesidades de oxígeno generalmente inferior a 40%. La recuperación habitualmente es progresiva hasta la normalidad. No presenta alteraciones radiológicas específicas como en el caso de la membrana hialina. La base fisiopatológica del proceso consiste en una disminución de la reabsorción del líquido pulmonar, disminuyendo su distensibilidad y favoreciendo el distrés. Es característico de algunos recién nacidos procedentes de cesáreas en los que, al no haber pasado por el canal del parto y no haber experimentado el aumento de la presión torácica se favorece la presencia del líquido pulmonar y la evolución hacia la dificultad respiratoria. El tratamiento está basado en asegurar una adecuada ventilación y oxigenación hasta su resolución ⁽²⁸⁾.

2.2.1.3. Hemorragia pulmonar.

Constituye una de las complicaciones más importantes en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio, asociado al uso de surfactante exógeno en hasta un 5% de los pacientes tratados. Los neonatos presentan clínica de dificultad respiratoria súbita y/o empeoramiento de su estado previo de forma severa y con necesidad de ventilación mecánica. En la radiografía de tórax se observan unos infiltrados uno o bilaterales algodonosos, necesitando tratamiento de soporte hasta su reabsorción ⁽²⁹⁾.

2.2.2. Patología Cardíaca.

La sospecha de una cardiopatía en pacientes recién nacidos supone la realización de una adecuada valoración intraútero y una actuación correcta al nacimiento en función de la posible gravedad a la que pueda

evolucionar. Se estima que existe hasta en el 1% de los neonatos la presencia de una cardiopatía congénita; la más frecuente es la comunicación interventricular, y en caso de pacientes pretérmino o bajo peso predomina el ductus arterioso persistente.

2.2.2.1. Persistencia del Conducto Arterioso (PCA).

Durante el periodo fetal, existe un sistema de comunicación entre la circulación pulmonar y sistémica a través del conducto arterioso, situado entre el tronco pulmonar principal y la aorta descendente y que es esencial para el mantenimiento y desarrollo del feto. Tras el nacimiento se produce el cierre de este conducto en la mayoría de los recién nacidos y prácticamente en todos a los 3 días de vida⁽³⁰⁾.

La incidencia de PCA en recién nacidos a término está en torno al 10%, aumentando de forma característica en pacientes prematuros hasta en un 25%. La presencia de esta cardiopatía es muy frecuente en pacientes pretérmino y/o de bajo peso, relacionándose de forma significativa con la edad gestacional de los recién nacidos. Se estima que un 20% de los pacientes con menos de 1500 gramos al nacimiento presentan PCA y hasta un 50% de los que pesan menos de 1000 gramos⁽³¹⁾.

La presencia de PCA en estos pacientes desencadena, como consecuencia de un aumento progresivo de la presión Aórtica un paso de sangre de Arteria Aorta a Pulmonar e hiperflujo. Cuanto mayor es la permeabilidad del conducto mayor es la cantidad de sangre que trasvasa por lo que puede desencadenar un aumento de la presión pulmonar hasta

incluso alcanzar niveles sistémicos, aumentando el riesgo de desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Por otro lado el aumento de la cantidad de líquido que retorna hasta el ventrículo izquierdo produce un aumento de la precarga con progresiva dilatación de éste, aumento de la presión en diástole y aumento secundario de la presión en aurícula izquierda. Todo esto puede evolucionar hacia una insuficiencia cardíaca y edema pulmonar secundario.

La confirmación diagnóstica se realiza con una ecocardiografía que demuestra la presencia del conducto arterioso permeable. El cierre del conducto arterioso se puede realizar de forma farmacológica o quirúrgica, existiendo aún en la actualidad dificultades en la selección de aquellos pacientes que van a necesitar dicho tratamiento ⁽³²⁾. Para el tratamiento farmacológico se emplea la indometacina o el ibuprofeno según pautas estandarizadas, sin que se hayan encontrados diferencias significativas entre ambos fármacos ^{(33) (34)}. El cierre quirúrgico del ductus está reservado a aquellos casos en el que los tratamientos previos han fracasado.

2.2.2.2. Comunicación interventricular.

La comunicación interventricular constituye una de las cardiopatías más frecuentes en todos los recién nacidos, que puede llegar hasta el 25% de todas las cardiopatías. Se basa en la presencia de un paso anómalo de sangre entre ambos ventrículos que varía en función del tamaño del mismo, del flujo sanguíneo y de la presión pulmonar. El paso de los días y la caída

de las presiones pulmonares favorecen que aumente el shunt izquierda derecha y se haga manifiesto el soplo cardíaco secundario a la comunicación presente. En el caso de recién nacidos pretérmino la aparición del soplo puede ser más precoz que en los recién nacido a término, puesto que la disminución de las presiones vasculares se produce antes ⁽³⁵⁾.

El diagnóstico de sospecha aparece ante la auscultación de un soplo en recién nacidos y se confirma posteriormente mediante ecocardiografía, determinando la localización, tamaño y posible repercusión de la comunicación.

La evolución de las lesiones depende de su tamaño y repercusión clínica, las lesiones más pequeñas y localizadas en la zona muscular del tabique interventricular pueden cerrarse en los primeros dos años de vida. Las lesiones de mayor tamaño pueden repercutir en los pacientes pudiendo desarrollar hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca, el tratamiento médico en estos pacientes está destinado a prevenir el desarrollo de una enfermedad vascular pulmonar. El tratamiento definitivo se basa en el cierre quirúrgico, destinado a aquellos pacientes que no se controlan con tratamiento médico ⁽³⁶⁾.

2.2.3. Patología Digestiva.

2.2.3.1. Reflujo gastroesofágico.

Los pacientes con bajo peso ingresados en las unidades de neonatología presentan con frecuencia dificultades para el inicio de su alimentación y su mantenimiento. Esto, unido a la inmadurez del sistema digestivo y su capacidad para evitar el paso de alimento entre el estómago y el esófago favorece la aparición de reflujo gastroesofágico.

En lactantes se estima que hasta el 75% presentan a los 4 meses sintomatología de reflujo gastroesofágico sin que se acompañe de problemas relevantes: escasa ganancia ponderal, imposibilidad para la alimentación, esofagitis secundaria y llanto intenso por dolor, problemas respiratorios secundarios a la regurgitación de alimento (apnea con o sin bradicardia, dificultad respiratoria por aspiración etc.) ⁽³⁷⁾. En el caso de recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento, hasta el 25% de los pacientes con peso inferior a 1000 gramos va a recibir tratamiento con antiácidos y/o procinéticos.

En el desarrollo de la asistencia de los niños pretérmino en las unidades de neonatología, el diagnóstico de reflujo gastroesofágico se realizará ante la sospecha clínica que se apoya con el estudio de imagen (ecografía) y será definitivo a través de la pHmetría, con elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico.

El tratamiento del reflujogastroesofágico se basa en tres pilares fundamentales en relación a la intensidad de los síntomas asociados.

Además de las medidas posturales, puede ser necesaria la introducción de fármacos antiácidos, fundamentalmente inhibidores de la bomba de protones asociados o no a procinéticos. Las farmacias hospitalarias han favorecido el desarrollo y adecuado tratamiento de pacientes pretérmino permitiendo dosis ajustadas a su peso.

2.2.3.2. Enterocolitis necrotizante.

Consiste en la aparición de necrosis de la pared y mucosa gastrointestinal con diferentes grados evolutivos, con múltiples factores que pueden favorecer su aparición y desarrollo. Se diagnostica hasta en un 3% de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Su frecuencia y gravedad es mayor cuanto menor es la edad gestacional y el peso del paciente⁽³⁸⁾.

La enterocolitis necrotizante se caracteriza por su inicio brusco y afectación del estado general con hipotonía y sobre todo distensión abdominal de forma marcada acompañada en ocasiones con deposiciones sanguinolentas. Puede evolucionar con perforación intestinal y shock, aumentando de forma considerable su mortalidad^{(39) (40)}.

Ante la sospecha clínica, el estudio radiológico nos ayudará a esclarecer el diagnóstico al aparecer aire en la pared intestinal (neumatosis) que es el signo clave del diagnóstico. También la presencia de aire en la vena porta o neumoperitoneo indica un aumento de la gravedad. El estudio ecográfico también nos puede ayudar a apoyar el diagnóstico.

El tratamiento de la enterocolitis necrotizante está basado en medidas de sostén. Se indica dieta absoluta en cuanto existe una mínima sospecha y se intenta asegurar y mantener al paciente hemodinámicamente estable. El uso de antibióticos de amplio espectro es otra de las medidas adoptadas porque si empeora el estado general puede ser necesario aplicar ventilación mecánica, inotrópicos y correcciones hidroelectrolíticas. Si existen signos de perforación intestinal, es necesario realizar una intervención quirúrgica con exéresis de la porción intestinal necrosada con grave riesgo dadas las condiciones de los pacientes.

La mortalidad de estos pacientes oscila entre el 10 y el 30% de los casos. Se han seguido posteriormente pacientes intervenidos durante el periodo neonatal de enterocolitis necrotizante y se ha observado como algunos pueden presentar alteración en su crecimiento y desarrollo; porque la nutrición durante este periodo es deficiente e imposible de aportar todos los requerimientos necesarios ⁽⁴¹⁾ ⁽⁴²⁾.

2.2.4. Patología Endocrinológica.

La inmadurez que presentan los recién nacidos prematuros y/o con bajo peso al nacimiento, en especial los pacientes con peso inferior a 1500 gramos, influye de forma notable en el desarrollo de trastornos endocrinológicos que pueden ser de tipo transitorio. Entre los problemas más importantes que se plantean en las unidades de neonatología esta la función suprarrenal, la homeostasis de la glucosa, el metabolismo calcio-fosforo y en especial los trastornos del eje hipotalamo-hipofiso-tiroideo, en el

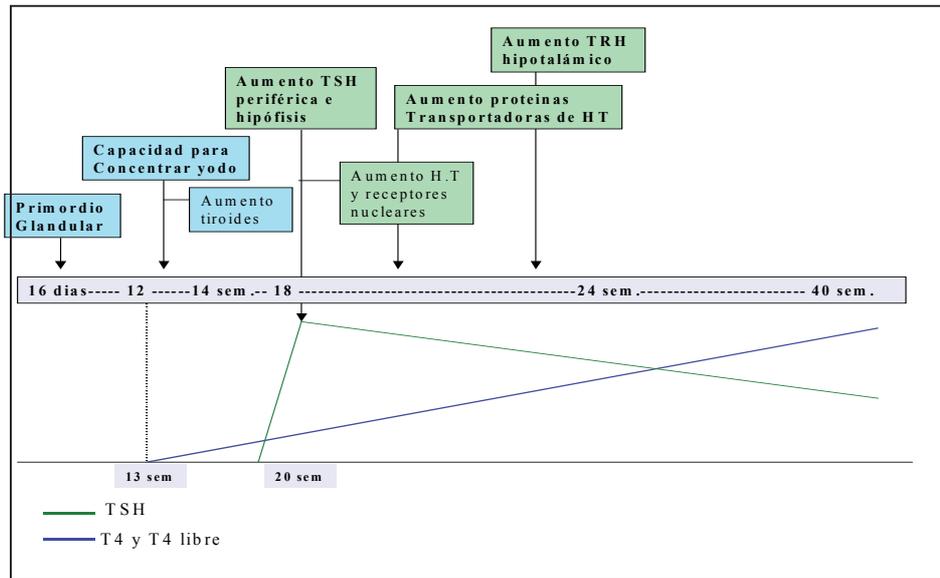
que nos centramos de forma más importante en este estudio por su frecuencia⁽⁴³⁾.

2.2.4.1. Alteraciones de las hormonas tiroideas.

Aunque la presencia de glándula tiroidea en el feto puede verse mediante ultrasonidos entre la segunda y tercera semana de gestación, no es hasta el segundo trimestre de embarazo cuando el feto es capaz de sintetizar hormonas tiroideas en cantidades suficientes; de forma que hasta entonces depende exclusivamente de las hormonas tiroideas maternas, de ahí la importancia que se deriva en que exista una correcta función tiroidea de la mujer embarazada e incluso preconcepcional; que en los protocolos de seguimiento de embarazadas no se contempla; así como una correcta función hipotálamo hipofisaria. Es imprescindible asegurar un aporte adecuado de yodo durante la gestación; evitándose así consecuencias en muchos casos irreversibles para los recién nacidos^{(44) (45) (46)}.

Desde la 5ª semana de gestación (gráfico 6) se sintetiza tiroglobulina y es a partir de la 11ª semana cuando el tiroides fetal comienza a acumular yodo y liberar triyodotironina (T3) y tetrayodotironina o tiroxina (T4), de forma que esta última aumenta de forma muy significativa con el desarrollo de la gestación⁽⁴⁷⁾, alcanzando sus valores máximos al final de la misma, en cambio la Hormona estimulante del Tiroides (TSH) presenta valores mínimos que van aumentando a partir de la 26 semanas de embarazo.

Gráfico 6. Desarrollo fetal del tiroides.



Cuando se produce el nacimiento, el tiroides del niño debe de ser capaz de sintetizar por sí mismo hormona tiroidea suficiente para obtener una función normal. Es aproximadamente a los 30 minutos de vida cuando se produce el pico máximo de TSH en el recién nacido por estímulo del factor hipotalámico (TRH) durante la adaptación a la vida extrauterina; y que estimula la formación de T4 y T3 en mayor cantidad. Posteriormente los valores de TSH disminuyen hasta la normalidad en 24 horas, mientras que los picos de T4 y T3 que se producen tienden a estabilizarse hacia el 5º día de vida y posteriormente se mantienen estables.

El yodo acumulado por los fetos durante la gestación varía en función del momento en que se produzca el nacimiento, de forma que los RNPT menores de 30 semanas se estima que han sido capaces de almacenar el 40% del yodo ingerido, que supone la mitad de lo que presenta un RNAT.

Cuanto menor es la edad gestacional a la que se interrumpe el embarazo, mayor es la inmadurez de los sistemas endocrinos y entre ellos el tiroideo. Los recién nacidos de más de 30 semanas de gestación presentan a las 24 horas de vida valores de hormonas tiroideas similares a los RNAT sanos y con valores sostenidos con el paso del tiempo, de forma que no suponen un grupo de riesgo para estos pacientes. En cambio los RNPT de menos de 30 semanas a pesar que los valores de TSH en las primeras 24 h de vida pueden permanecer normales, si que se ha observado una disminución de los valores de TSH, T4 y T3 y que muchas veces no normalizan hasta el tercer mes de vida ⁽⁴⁸⁾ ⁽⁴⁹⁾. Por tanto son pacientes en los que la monitorización de la función tiroidea es esencial en vista a la posible necesidad de administración exógena de hormona tiroidea con el fin de prevenir secuelas posteriores de tipo neurológico principalmente y poder favorecer el desarrollo de otros sistemas afectados por su inmadurez.

Al nacimiento los RNPT no experimentan un pico de TSH tan elevado como los RNAT de forma que en muchas ocasiones los valores de T4 y T3 no alcanzan valores de normalidad, y esto puede empeorar si no se acompaña de un aporte externo apropiado de yodo ⁽⁵⁰⁾.

2.2.4.1.1. Hipotiroidismo primario transitorio.

Se caracteriza por la presencia de una T4 total y libre disminuida acompañada de una TSH elevada., es típico de los RNPT y su frecuencia aumenta cuanto mayor es la inmadurez del recién nacido de forma que se estima en un 0,4% para los menores de 1500 gramos ⁽⁵¹⁾ ⁽⁵²⁾. Se ha

establecido la necesidad en estos pacientes de iniciar tratamiento con levotiroxina exógena lo antes posible y durante un periodo de tiempo que aún esta por determinar, aunque se conoce que este tipo de hipotiroidismo suele persistir hasta el tercer mes de vida. La prevalencia de este tipo de trastorno aumenta en aquellos países en los que existe una disminución importante en la ingesta de yodo.

2.2.4.1.2. Hipotiroxinemia transitoria.

Constituye la forma más frecuente de manifestación de la inmadurez de estos niños y se caracteriza por una disminución de las concentraciones de T4 total y T4 libre manteniendo valores normales de TSH. Los valores más bajos se alcanzan alrededor de los 15 días de vida, normalizándose hacia la octava semana. Es debido a la falta brusca de aporte de yodo materno tras el nacimiento prematuro, junto con una escasa administración del mismo tras el nacimiento. Además la escasa capacidad de acumulación de yodo por parte del tiroides inmaduro no permite formar la suficiente cantidad de hormona tiroidea. Durante buena parte de la gestación es la T4 materna la que predomina en el feto y su disminución brusca no es equiparada por la de origen fetal. El tratamiento con levotiroxina exógena supone una mejora en la evolución de los pacientes tanto en el ámbito psicomotor como en el resto de su patología asociada⁽⁵³⁾ ⁽⁵⁴⁾. Debe ser controlado con seguridad tras un diagnóstico certero a los 15 días de vida, momento clave en el desarrollo de esta patología y gracias a la determinación conjunta de T4 libre y TSH en sangre de talón⁽⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾.

2.2.5. Patología Infecciosa.

Uno de los factores favorecedores de desarrollo de una infección en los recién nacidos es su prematuridad asociado o no a su peso al nacimiento. A esto hay que sumar la necesidad de catéteres venosos centrales durante mucho tiempo, intubación o procedimientos que pueden ser puerta de entrada a los diferentes gérmenes ⁽⁵⁷⁾.

La necesidad además de estancias prolongadas en las unidades de neonatología favorece el desarrollo de infecciones que influyen en la mortalidad de los pacientes ingresados en los hospitales ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁵⁹⁾. La tasa de infección hospitalaria está en el 1% de los ingresos y se considera en aquellos en los que el patógeno no ha sido transmitido a través del canal del parto. Esta tasa se incrementa hasta en un 25% en el caso de pacientes que presenta un peso natal inferior a los 1500 gramos y en especial a los menores de 1000 gramos.

Los agentes que con mayor frecuencia se asocian a las infecciones adquiridas de forma nosocomial son:

1.- Bacterias:

- Stafilococos coagulasa negativos.
- Bacilos gram negativos
 - * E. Coli; Klebsiella Pneumoniae; Salmonella; Enterobacter; Citrobacter; Pseudomona; Serratia.
- Enterococos.
- Stafilococo Aureus
- Hongos (Cándida).

2.- Virus:

- Enterovirus; Citomegalovirus; Virus Hepatitis A; Adenovirus
Virus Influenza, Virus Respiratorios.

Cuando la infección se diagnostica en las primeras horas de vida, el origen más probable está determinado por la transmisión vertical durante el parto de gérmenes, principalmente el *Streptococo Agalactiae* del grupo B. Su incidencia en aquellos pacientes cuyas madres son portadoras a nivel vaginal y/o rectal es elevada. Establecer protocolos de actuación sobre las madres con cultivos positivos periparto y sobre los recién nacidos ha reducido la transmisión del germen y su posterior infección. La terapia precoz con antibióticos a la madre portadora durante el parto y al niño si se infecta, ha reducido de forma importante la morbimortalidad de este tipo de infección ⁽⁶⁰⁾ ⁽⁶¹⁾.

2.3. Nutrición en pretérmino y bajo peso.

2.3.1. Introducción.

Uno de los pilares básicos del tratamiento en el recién nacido prematuro y bajo peso es su nutrición; con especial importancia en el primer mes de vida y que es realizada durante su ingreso hospitalario. El objetivo de las unidades neonatales consiste en garantizar un aporte energético suficiente para favorecer el desarrollo adecuado, manteniendo a su vez un balance hidroelectrolítico correcto ⁽⁶²⁾; intentando evitar una de las complicaciones más importantes como es la enterocolitis necrotizante. Se debe por tanto aportar unas calorías suficientes que además compensen la situación clínico-patológica de estos niños ⁽⁶³⁾.

A pesar de que se ha producido un avance continuo en las pautas nutricionales de los grandes pretérminos, siguen existiendo en la actualidad problemas externos que dificultan un adecuado crecimiento y desarrollo de éstos pacientes, entre ellos esta principalmente la patología perinatal asociada: respiratoria, endocrina, gastroduodenal, cardiológico...etc; junto con el ambiente intrauterino hostil en el que se han desarrollado; que van a

impedir que se produzca un crecimiento postnatal en los primeros meses de vida no suficiente, inferior al que se produciría a nivel intrauterino.

Recalcamos que el objetivo esencial en nutrición de pacientes pretérmino y/o bajo peso consiste en asegurar un crecimiento durante la vida postnatal similar al que se produciría en el periodo fetal de la misma edad gestacional ⁽⁶⁴⁾. En pacientes que además asocian retraso de crecimiento intrauterino la dificultad en su nutrición es mayor por los requerimientos extras que necesitan, lo que les hace tener una susceptibilidad mayor a que se produzca una resistencia a la acción de la hormona de crecimiento durante el crecimiento postnatal y no se consiga alcanzar el percentil 3 de las tablas de crecimiento de la población de referencia posteriormente pero es conocida la necesidad de ir ganando lentamente peso y talla en estos niños para que no presenten insulinoresistencia o síndrome metabólico en la edad adulta ^{(65) (66)}.

Durante el ingreso en las unidades neonatales, las pautas de nutrición se adaptan a la edad postnatal del paciente, evolución y complicaciones de los mismos ^{(67) (68) (69)}.

De forma global existen al menos tres periodos críticos:

1. El periodo perinatal inmediato o de transición (desde el nacimiento hasta los 7 – 10 días de vida).
2. El periodo desde la primera semana de vida hasta el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, o periodo de Crecimiento Estable.

3. Fase de desarrollo y crecimiento desde el momento del alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales hasta el año siguiente.

2.3.2. Energía.

La cantidad de energía necesaria por los grandes prematuros depende de la situación clínica y metabólica en la que se encuentren; ya que será necesario compensar las pérdidas que se producen durante su crecimiento. La energía suministrada puede ser menor cuando se administra de forma total por vía parenteral (50-60 kcal/kg/día) puesto que son pacientes que realizan una optimización en el uso de la energía. Cuando se inicia la administración enteral y progresivamente desciende el aporte parenteral es posible incrementar de forma significativa el ingreso energético (130-140 kcal/kg/día), siendo uno de los objetivos principales realizar un crecimiento recuperador suficiente ⁽⁷⁰⁾. En la siguiente tabla (tabla 6) se expresa las necesidades calóricas necesarias en recién nacidos prematuros y bajo peso ⁽⁶⁹⁾

Tabla 6. Recomendaciones nutricionales según el Comité de Nutrición de la Sociedad Pediátrica Canadiense.

Nutrient	Period after birth;		P-RNI per day	
	Birth to 7 days	stable-growing (stabilization to discharge from NICU)	Postdischarge. 1 year following discharge from NICU	Volume of preterm-mother's milk needed to meet P-RNI during stable-growing period ml/kg/per day
water	variable	120-200	120-160	120-200
Energy kcal/kg	70-80	105-135	100-120	145-185
protein gr/kg	1,0-3,0	3,5-4 (<1000 gr)	2,2	180-210
		3-3,6 (>1000 gr)		
fat gr/kg	0,5-3,6	4,5-6,8	4,4-7,3	
Carbohydrate gr/kg	5-20 (3,5-16,5 mg/kg/min)	7,5-15,5	7,5-15,5	120-200

2.3.3. Proteínas.

El aporte proteico de los pacientes de bajo peso constituye uno de los pilares más importantes en el tratamiento nutricional, representando aproximadamente el 20% del aporte calórico total necesitado. Tras el nacimiento, los pacientes pretérmino y/o de bajo peso presentan una inmadurez en sus funciones metabólicas junto con un alto “turnover” proteico. Esta inmadurez a su vez favorece que la síntesis de determinados aminoácidos esté retrasada durante los primeros meses de vida.

Los protocolos actuales recomiendan el inicio del aporte de proteínas desde el inicio de la alimentación parenteral, durante las primeras horas de vida ⁽⁷¹⁾. Se aconseja que los aportes de proteínas estén entre 1,5 y 2,2 g/kg/día para evitar un balance nitrogenado negativo durante las primeras 24 horas de vida, con un incremento progresivo hasta alcanzar los 3,5-4 g/kg/día. Existen documentos de consenso basados en las recomendaciones de la ESPGHAN que determinan los límites recomendables de administración de proteínas en nutrición parenteral, entre 1,5 y 4 gr/kg de peso para recién nacidos pretérmino (recomendable 2,5-3,5 gr/kg). En recién nacidos a término se establecen límites entre 1,5 y 3 gr/kg de peso (recomendable 2,3-2,7 gr/kg). Valores superiores a 4 g/kg pueden tener un efecto deletéreo sobre los pacientes ⁽⁷²⁾.

Respecto al aporte de aminoácidos esenciales, existen deficiencias marcadas entre los recién nacidos a término y pretérmino, puesto que no son capaces de sintetizar además otros no considerados esenciales como cistina, taurina, tirosina y arginina. Por tanto las fórmulas parenterales y enterales empleadas en estos niños deben presentar un porcentaje de aminoácidos adecuados que supla todas estas carencias específicas de los recién nacido pretérmino ⁽⁷³⁾.

2.3.4. Hidratos de Carbono.

El aporte de hidratos de carbono para la formación y mantenimiento de la homeostasis de la glucosa es esencial en los recién nacidos y especialmente en los pacientes prematuros y/o de bajo peso. La glucosa es esencial para el desarrollo y aporte de energía de órganos fundamentales,

como el cerebro y corazón. Los hidratos de carbono pueden suponer hasta un 50% de la energía total administrada.

Los recién nacidos pretérmino y/o bajo peso presentan a su nacimiento unas reservas de glucógeno muy bajas y por tanto se acaban en muy poco tiempo si no existe un aporte externo. Los prematuros son pacientes especialmente sensibles por tanto a la hipoglucemia y sus consecuencias.

Se considera que el aporte de hidratos de carbono en forma de glucosa (en nutrición parenteral) o polímeros de glucosa (enteral) puede llegar hasta los 15,5 g/kg/día, sobre todo si no existe una ganancia ponderal adecuada de los pacientes.

2.3.5. Lípidos.

El aporte de grasas supone aproximadamente el 40% de la energía total administrada, con el fin de mantener y asegurar la energía consumida por el mantenimiento del metabolismo basal y asegurar el gasto energético que supone la síntesis de tejidos.

En pacientes que necesiten nutrición parenteral el aporte de lípidos debe realizarse incluso durante el primer día de vida. Las necesidades estimadas son de 1 a 3 g/kg/día lo que supone un 75% de la energía almacenada al final del embarazo⁽⁷⁴⁾.

2.4. Crecimiento postnatal.

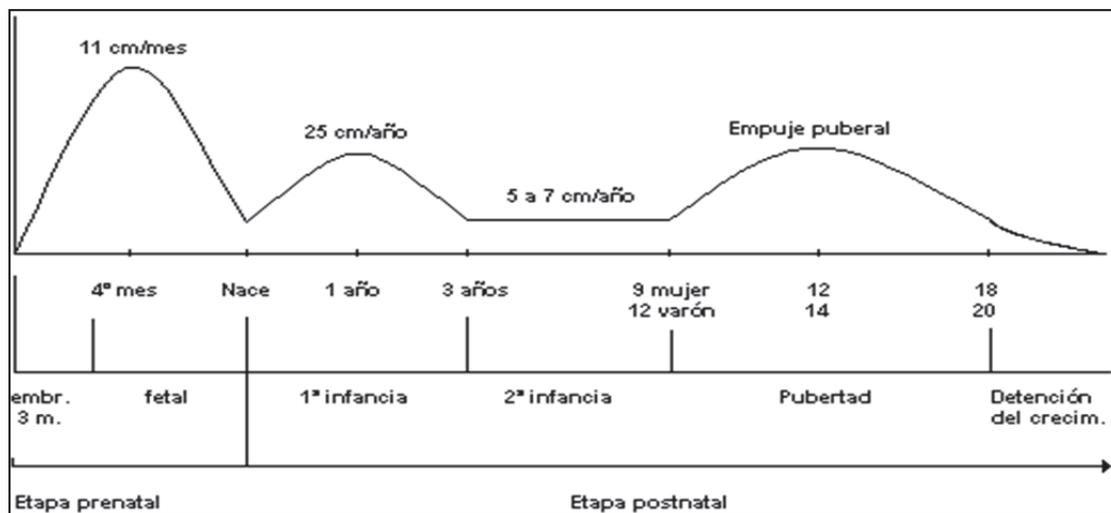
2.4.1. Crecimiento pondo-estatural.

Se define como crecimiento como el incremento y maduración de la estructura y órganos de los seres vivos, definido genéticamente y que comienza desde la concepción hasta el final de la pubertad.

Existen así mismo factores ambientales externos e intrínsecos a los humanos que pueden alterar la correcta evolución del mismo y, que a lo largo de la evolución ha permitido que se modifique y varíe. Esto implica que los patrones de crecimiento que existían hace 100 años no son comparables a los actuales debido no solo a los cambios que se han producido en la especie, sino que las condiciones socio-económicas son también diferentes.

Tras el nacimiento, los humanos realizan un patrón de crecimiento lineal caracterizado por la existencia de dos periodos de crecimiento aumentado y una fase estable⁽⁷⁵⁾. En cada periodo existe diferentes factores que definen su evolución. (Gráfico 7).

Gráfico 7. Modelo de crecimiento de Kalberg. Diferenciación de los tres periodos de crecimiento.



- a. Primer periodo.** Incluye la época de vida intrauterina junto con los primeros meses de vida postnatal con ralentización posterior de la velocidad de crecimiento hasta los 3 años de vida. Durante este periodo se produce un incremento ponderal y estatural marcado y maduración de sistemas. La época fetal está definida fundamentalmente por factores genéticos y la transferencia de factores nutricionales a través de la placenta. La hormona fundamental para el crecimiento fetal es la insulina que permite la formación de factores de crecimiento (IGFs) y estimula la generación de receptores para éstas proteínas. Después del nacimiento la velocidad de crecimiento sigue siendo elevada pero va ralentizándose progresivamente hasta los 3 años. Durante esta fase la hormona de crecimiento empieza a tener su función en la determinación de la talla junto con factores genéticos y muy

importantes los nutricionales. Los niños a partir de los 6 meses generalmente comienzan a localizarse en aquel percentil que les corresponde por su talla genética y a partir de ahí lo mantendrán hasta la finalización de su crecimiento. Además existe una pequeña influencia a nivel hormonal, puesto que los niños debido a su secreción de testosterona ligeramente elevada durante los primeros seis meses; presentan un crecimiento mayor en longitud y masa muscular respecto a las niñas. Es durante esta fase cuando se empieza a intuir un posible problema en el incremento en talla relacionado con la Hormona de Crecimiento, puesto que los pacientes deceleran progresivamente su velocidad y no alcanzan el percentil que les corresponde a nivel familiar siempre que se asegure una adecuada nutrición. También empiezan a manifestarse aquellos en los que se produce un retraso en su maduración, antes conocidos con retraso constitucional del crecimiento y en la actualidad “maduradores tardíos”.

- b. Segundo periodo.** A partir de los tres años comienza un periodo de crecimiento estable y que termina con el inicio de la pubertad. Durante esta fase existe una velocidad de crecimiento constante en un intervalo entre 5 y 7 cm/año. Se caracteriza por trazar una línea paralela al percentil de talla que le corresponde por su talla genética. Existen múltiples factores que influyen en este periodo entre los que se encuentran los nutricionales, ambientales,

afectivos y psicosociales. A nivel hormonal, la existencia de un eje Hipotálamo-Hipófisis-GH íntegro garantiza una adecuada evolución y desarrollo. Además existen otros ejes hormonales que pueden repercutir en el crecimiento como es el tiroideo y suprarrenal.

- c. Tercer periodo.** Esta tercera fase incluye la época puberal en la que se produce un incremento de la velocidad de crecimiento marcada debido a la secreción y acción de hormonas sexuales junto con la hormona de crecimiento. De forma característica las niñas realizan un incremento estatural marcado durante los dos primeros estadios Puberales, mientras que los niños realizan el pico de crecimiento en las últimas etapas del desarrollo de su pubertad. Los picos de velocidad de crecimiento oscilan entre 8 y 12 cm/año. La edad media a la que se produce este incremento en talla está en torno a los 12 años en las niñas y 14 años en los niños. Existen variaciones fisiológicas respecto al desarrollo puberal, que no representan patología en esta etapa y que se debe a la diferencia madurativa, adelantando o retrasando el pico de crecimiento puberal, que actualmente en las gráficas transversales del estudio español contempla y define correctamente hasta cuatro modelos: precoz, intermedio, tardío y muy tardío.

2.4.2. Factores reguladores del crecimiento.

El proceso biológico evolutivo que supone el crecimiento está determinado por múltiples factores que realizan una acción diferente en su regulación garantizando un adecuado incremento en masa y desarrollo de sistemas. Se incluyen factores genéticos, nutricionales, psíquicos y hormonales⁽⁷⁶⁾.

2.4.2.1. Genéticos.

Los factores genéticos son considerados determinantes en el crecimiento puesto que son los que definen finalmente al individuo. Constituye la base de regulación de otros factores que permiten el crecimiento y su control depende de múltiples genes. Además son responsables del crecimiento paralelo al percentil correspondiente a su talla genética. La maduración ósea también está definida por un grupo de genes independiente a los que regulan la velocidad de crecimiento e incremento de talla.

2.4.2.2. Nutricionales.

El aporte nutricional adecuado constituye un factor fundamental y permisivo para la realización de un crecimiento adecuado. Es necesario para su adecuada valoración garantizar que los factores nutricionales estén cubiertos, puesto que permiten la síntesis de proteínas y sustratos energéticos de los que depende el incremento en masa y que garantiza a su vez que se mantenga íntegro el eje GH-IGF1.

En situaciones en las que no existen una adecuada ingesta calórica y equilibrada en nutrientes puede existir un enlentecimiento en el crecimiento de los individuos, definido en ocasiones por una resistencia a la acción de la GH por disminución de sus receptores periféricos y de la respuesta post-receptor.

2.4.2.3. Afectivos, sociales y ambientales.

Este tipo de factores son difíciles de cuantificar pero se han descrito pacientes con situaciones familiares conflictivas que han mejorado su ritmo de crecimiento cuando se produce una separación del ambiente familiar complicado. La base del problema parece que subyace en la existencia de un déficit transitorio de GH en pacientes con deprivación afectiva, a lo que se suma en muchas ocasiones unas condiciones nutritivas e higiénicas deficitarias. Es conocido el cambio producido en los emigrantes y/o niños adoptados.

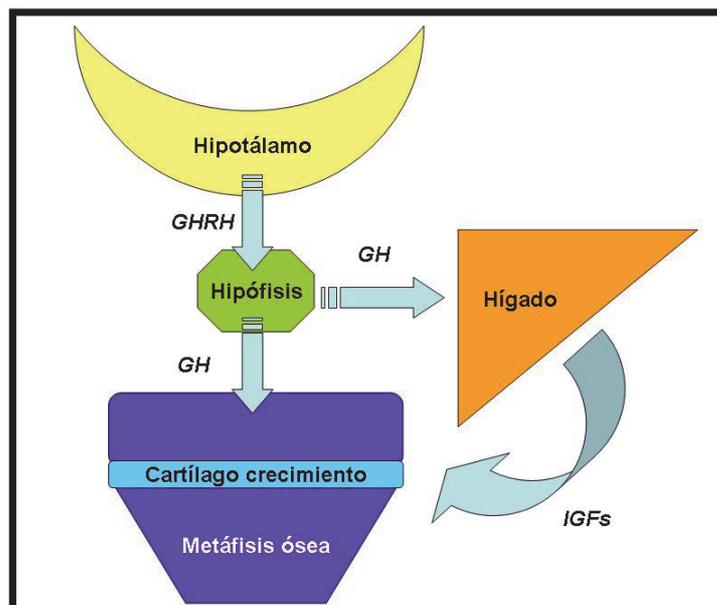
Otros factores como el clima, las condiciones de vida, sea en medio rural o urbano, el desarrollo de los países ..etc, son elementos externos al paciente y que pueden influir en su crecimiento.

2.4.2.4. Hormonales.

2.4.2.4.1. *Hormona de crecimiento y factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs).*

La Hormona de crecimiento se forma a nivel hipofisario gracias al estímulo constante hipotalámico de la GHRH y otros factores que influyen en su producción pero también a nivel hipotalámico la Somatostatina ejerce un efecto inhibitorio. La secreción es característicamente pulsátil con predominio nocturno ⁽⁷⁷⁾. El gen responsable de la secreción de hormona de crecimiento está regulado por la existencia de factores de transcripción como el PROP 1, que se expresa en las células hipofisarias y regula la expresión del gen de la GH. Otros factores implicados en este proceso son LHX 3, LHX 4, HESX 1...etc. (Imagen 2)

Imagen 2. Eje hormonal: Hipotálamo-hipófisis-GH-IGFs.



La hormona de crecimiento liberada al torrente sanguíneo circula unida en su mayoría a su proteína transportadora GHBP. A nivel hepático actúa favoreciendo la formación de proteínas semejantes a la insulina IGFs, que secretada a la circulación y unida así mismo a sus proteínas transportadoras IGBP3 y ALS viajan hasta el hueso y actúa sobre los condrocitos del cartílago de crecimiento favoreciendo su mineralización y desarrollo.

2.4.2.4.2. Hormonas Tiroideas.

Las hormonas tiroideas tienen un papel fundamental en el crecimiento además de favorecer el desarrollo y maduración del sistema nervioso central; favoreciendo la síntesis de proteínas que están implicadas en el proceso de mineralización. Su papel es fundamental en el estudio de la patología del crecimiento y se debe asegurar previamente que el eje tiroideo este intacto, para que se produzca el crecimiento correcto. En los estudios de secreción de GH los resultados de los test farmacológicos empleados para el diagnóstico pueden resultar falsamente negativos.

2.4.2.4.3. Hormonas sexuales.

La secreción de hormonas sexuales durante la pubertad tiene un papel fundamental en el crecimiento, incrementan durante este periodo la secreción de hormona de crecimiento estimulando la proliferación celular. Los pacientes con problemas en el desarrollo de su pubertad pueden retrasar, adelantar o no producir el pico de velocidad de crecimiento durante esta fase.

2.4.2.4.4. Insulina.

La insulina constituye un factor fundamental de crecimiento preferentemente durante la etapa prenatal, su función anabolizante favorece el paso de glucosa al interior de las células para su aprovechamiento y generación de energía. Durante el crecimiento postnatal su acción es menos importante y actúa fundamentalmente como factor permisivo del crecimiento.

3. Justificación:

Como consecuencia del aumento de la expectativa de vida de estos pacientes y la disminución de su morbilidad, el crecimiento y desarrollo de los recién nacidos pretérmino se ha convertido en un asunto primordial; en el que están implicados los neonatólogos, obstetras y los pediatras especialistas en diferentes áreas de atención primaria, que deben estar especialmente sensibilizados y ser capaces de detectar aquellos pacientes que no son capaces de recuperar su peso y/o talla en los primeros años de vida. Se insiste en el estudio y control de las patologías que conlleva su prematuridad, y por otro lado, cuál es la evolución de estos pacientes, tanto en peso, talla como en perímetro cefálico; ya que esta íntimamente relacionado con un adecuado desarrollo neurológico durante los primeros años de vida y posteriormente, con trastornos del desarrollo y/o metabólicos.

Todo esto adquiere especial relevancia en aquellos niños con un peso al nacimiento por debajo de los 1500 gr., en la mayoría de los casos se han desarrollado en un ambiente restrictivo durante su gestación y algunos, presentan una velocidad de crecimiento intrauterino disminuida ⁽⁷⁸⁾. Tras el nacimiento pueden presentar una menor velocidad de crecimiento en peso y

longitud, más acusado en los de menor peso (<1000 gr.), dado que al valorar la longitud de estos niños respecto a su edad cronológica, mantienen una diferencia respecto al resto de la población. Los datos auxológicos (peso, longitud, perímetro craneal, velocidad de crecimiento) se expresan y valoran en Desviación Standard para la media correspondiente a su edad. El final del periodo de crecimiento puede asociarse a una pubertad temprana, junto con un incremento de edad ósea, como esta descrito en los niños pequeños para la edad gestacional (PEG) y que recorta su periodo de crecimiento ⁽⁷⁹⁾.

Por otra parte cuando la ganancia de peso es acelerada durante los primeros años de vida, en la adolescencia o la edad adulta son candidatos a presentar un síndrome metabólico, con aumento de los factores de riesgo cardiovasculares y obesidad ^{(80) (81)}.

Una de los periodos más importantes en el crecimiento de los grandes pretérmino es el periodo hospitalario. El ajuste de la energía recibida es primordial para el desarrollo pondoestatural posterior ⁽⁸²⁾. El segundo y tercer mes de vida constituyen un punto clave en el crecimiento de los niños con muy bajo peso al nacimiento. Existen niños que aunque al nacer se encuentran en percentiles adecuados de peso y/o talla (superior a -2 SDS); cuando llegan a la edad gestacional completa a término pero ya como vida extrauterina, la talla y/o peso alcanzado en ese momento va a ser clave posteriormente. Hay niños que crecen a un ritmo adecuado (14-16 gr/día), y otros cuyo aumento ponderal será menor.

Se ha comprobado en algunos estudios que los niños que en su vida postnatal crecen lentamente y a los 2 o 3 meses de edad su peso y/o talla está por debajo de -2 SDS tiene un comportamiento en su crecimiento posterior al año de vida similar a los PEG⁽¹⁴⁾; pero en cambio actualmente no se benefician de un tratamiento con hormona de crecimiento; incluso se plantea una nueva nomenclatura para estos pacientes: PEGR (Preterm Extruterine Growth Retardation)⁽⁸³⁾.

Existen algunos pacientes que no cumplen criterios de PEG y que tampoco realizan un crecimiento y desarrollo óptimo. En estos pacientes es preciso realizar un estudio del eje GH-IGF1 que nos permita descartar los pacientes deficitarios y buscar soluciones para los que no cumplen criterios actuales de tratamiento con hormona de crecimiento.

Existe una nueva indicación de tratamiento con hormona de crecimiento en aquellos niños que presentaron retraso del crecimiento intrauterino y que a los 4 años de edad corregida no han realizado un crecimiento recuperador. La dosis empleada es más alta que para otras patologías, oscila entre 0.045 y 0.066 mg/kg/día, permitiendo alcanzar a estos pacientes el carril genético de crecimiento que les corresponde, e incluso disminuye el riesgo de presentar síndrome metabólico a la edad adulta⁽⁸⁴⁾.

4. Objetivos:

- 1. Realizar un estudio de crecimiento postnatal de recién nacidos pretérmino con peso inferior a 1500 gramos durante 5 años consecutivos, nacidos entre el 2001 y 2005 en la población de Cantabria.**
- 2. Comprobar la incidencia de esta población de niño pretérmino en Cantabria.**
- 3. Siguiendo los criterios auxológicos al nacer, clasificar a los pretérmino en PEG: pequeño para la edad gestacional y AEG: adecuado para su edad gestacional; y relacionarlo con su desarrollo posterior.**
- 4. Comprobar qué porcentaje de niños nunca se colocan dentro de los estándares normales (por encima del percentil 3).**

- 5. Análisis de datos perinatales. Descripción de Patologías perinatales en relación a su crecimiento posterior.**
- 6. Efecto de la duración del ingreso en las unidades de neonatología y sus consecuencias posteriores en el crecimiento.**
- 7. Expresar los datos de crecimiento de estos niños en percentiles y describir las diferencias con los estándares normales para la misma edad.**
- 8. Análisis de la influencia del incremento ponderal en los dos primeros meses de vida con el crecimiento pondoestatural desde los 12 meses, 2 años y hasta el 5º año de vida.**
- 9. Cálculo de calorías por kilogramo de peso recibidas a los 7 y 15 días, 1 y 2 meses de vida y su relación con el crecimiento postnatal.**
- 10. Cálculo del aporte de los diferentes nutrientes (hidratos de carbono, proteínas, lípidos).**
- 11. Comprobar si se establecen ya “alarmas” sugerentes de hipocrecimiento en este periodo de control.**

5. Material y métodos.

Dado que nuestro hospital es de referencia en la comunidad para los recién nacidos menores de 1500 gramos, se ha realizado un estudio retrospectivo, descriptivo en la comunidad de Cantabria entre los años (2001 - 2005).

Los datos han sido recogidos de la historia clínica del paciente durante su ingreso en la Unidad de Neonatología y posteriormente de la consulta externa hospitalaria de neonatología, donde se realiza el seguimiento de estos pacientes hasta los 5 años de edad. A su vez, los padres y/o tutores legales de los pacientes han sido informados por escrito sobre el estudio en el que participan. Se han establecido los siguientes criterios de inclusión:

5.1. Criterios de inclusión.

1. Recién nacidos vivos en la comunidad de Cantabria con peso natal menor de 1500 gr. ingresados en la unidad de Neonatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

2. No presentar patología perinatal severa que implique retraso de crecimiento por sí misma.
3. No presentar patología cromosómica y/o sindrómica.
4. Pacientes que hayan sido seguidos posteriormente en la consulta de neonatología del Hospital Valdecilla y que al menos hayan realizado 2 visitas en los primeros 5 años de vida, dentro de los periodos establecidos para el estudio.

5.2. Criterios de exclusión.

Se han excluido de la muestra los nacidos con patología perinatal severa que suponga un riesgo para el crecimiento postnatal, patología neurológica severa, patología cromosómica, sindrómica; y aquellos pacientes que han sido trasladados a otros hospitales y no han recibido un seguimiento en nuestra comunidad.

La no realización de cirugía cardiovascular durante el periodo neonatal en nuestro hospital desencadena que todas las gestantes que consideran llevar a término su embarazo, sean derivadas en su recta final de la gestación a un hospital de referencia en el que se realicen las técnicas adecuadas al recién nacido para su tratamiento. Por tanto los pacientes que han sido seleccionados para la realización de este estudio no presentan patología cardíaca y/o cardiopatías congénitas graves puesto que todos han sido trasladados a otros hospitales, además que, por su problema puede existir una alteración del crecimiento y desarrollo posterior.

5.3. Datos perinatales

a) Embarazo:

- i) Tipo de embarazo: único / múltiple
- ii) Edad gestacional (expresado en semanas)
- iii) Seguimiento en Patología gravídica
- iv) Administración de pauta de maduración pulmonar según protocolo establecido.

b) Parto:

- i) Tipo de Parto: eutócico / instrumental / cesárea

c) Datos neonatales:

- i) Sexo.
- ii) Peso al nacimiento:
 - (a) Se considera ***peso adecuado para la edad gestacional*** si la desviación estándar (SDS) para el peso y población de referencia se encuentra entre +2 y -2.
 - (b) Se considera ***peso reducido para la edad gestacional*** si la desviación estándar (SDS) para el peso y población de referencia se encuentra por debajo de -2.
 - (c) Se considera ***peso elevado para la edad gestacional*** si la desviación estándar (SDS) para el peso y población de referencia se encuentra por encima de +2.
- iii) Longitud al nacimiento:
 - (a) Se considera ***longitud adecuada para la edad gestacional*** si la desviación estándar (SDS) para la

longitud y población de referencia se encuentra entre +2 y -2.

(b) Se considera **longitud reducida para la edad gestacional** si la desviación estándar (SDS) para la longitud y población de referencia se encuentra inferior a -2.

(c) Se considera **longitud elevada para la edad gestacional** si la desviación estándar (SDS) para la longitud y población de referencia se encuentra superior a +2.

iv) Perímetro cefálico al nacimiento.

(a) Se considera **perímetro cefálico adecuado para la edad gestacional** si la desviación estándar (SDS) para la medida cefálica y población de referencia se encuentra entre +2 y -2.

(b) Se considera **Microcefalia** si la medida del perímetro cefálico es inferior a -2 SDS.

(c) Se considera **Macrocefalia** si la medida del perímetro cefálico es superior a +2 SDS.

Las tablas de crecimiento neonatal empleadas y aprobadas en nuestra comunidad para peso, talla y perímetro cefálico son las de Delgado et al. 1996. Se considera a un recién nacido “Pequeño para la edad gestacional (PEG)” si cumple el siguiente criterio auxológico: peso y/o talla inferior a -2 SDS para la población de referencia. (Tablas de crecimiento neonatal Delgado et al. 1996). Se considera a un recién nacido

“Adecuado para la edad gestacional (AEG)” si cumple el siguiente criterio auxológico: peso y/o talla superior o igual a -2 SDS para la población de referencia ⁽⁸⁵⁾ ⁽⁸⁶⁾.

5.4. Patología Neonatal asociada.

a) **Patología respiratoria:** clasificación y diagnóstico de la patología respiratoria presente: *Membrana Hialina / Taquipnea transitoria / Hemorragia pulmonar*

(i) Duración del aporte respiratorio (ventilación mecánica) expresado en días.

(ii) Duración oxigenoterapia, durante la respiración asistida y espontánea expresado en días.

b) **Patología cardíaca:**

i) Descripción de la presencia o no de cardiopatía congénita: clasificación según tipo y su repercusión clínica. Utilización de inotrópicos durante el ingreso en la Unidad de Neonatología.

c) **Patología digestiva:**

i) Enterocolitis necrotizante

ii) Reflujo gastroesofágico

iii) Alimentación:

(1) Enteral: días de vida de su inicio.

(2) Parenteral: aplicación y duración.

d) **Patología endocrina:**

(i) Hipotiroidismo o hipotiroxinemia diagnosticados por screening universal realizado en sangre de talón mediante determinación de T4 total y TSH. Confirmado diagnóstico de hipotiroxinemia con T4

libre y TSH a los 15 días de vida según protocolo establecido en la Unidad de Endocrinología pediátrica.

- (ii) Establecer la duración tratamiento con levotiroxina en los casos que lo han requerido.

e) Patología infecciosa:

- i) Determinar el diagnóstico de infecciones en estos recién nacidos estableciendo los días de vida en los que se presentó junto con el origen de la infección.

5.5. Valoración del crecimiento:

Se han establecido unos puntos de corte para el análisis del crecimiento que coinciden con la edad de revisión de los pacientes en la consulta externa de neonatología.

a) Durante el periodo de lactancia: *Peso, Talla, Perímetro cefálico* a los 12,18 y 24 meses.

b) Durante el periodo preescolar y escolar: *Peso, Talla* a los 3, 4, 5 años.

Desviación estándar de peso, talla y perímetro cefálico calculadas según tablas de crecimiento y desarrollo. B. Sobradillo y cols. Bilbao 2004 .Fundación Orbegozo. Aprobadas en nuestra comunidad.

5.6. Valoración nutricional:

El **estudio nutricional** se ha realizado calculando las calorías totales, calorías/kg, incremento ponderal y peso: a los 7 y 15 días, 1 y 2 meses; durante su ingreso hospitalario. Las calorías recogidas se han establecido

sumando las recibidas de forma parenteral y enteral (incluidos suplementos energéticos). Lactancia materna: 0,7 cal/cc. Lactancia artificial 0,8 cal/cc. Suplemento energético (MCT y fórmula con glucosa y proteínas) según la fórmula descrita. El cálculo de proteínas, hidratos de carbono y lípidos se ha realizado de forma individual en forma de gramos por kilogramo de peso, sumando así mismo el aporte enteral y parenteral en cada uno de los pacientes.

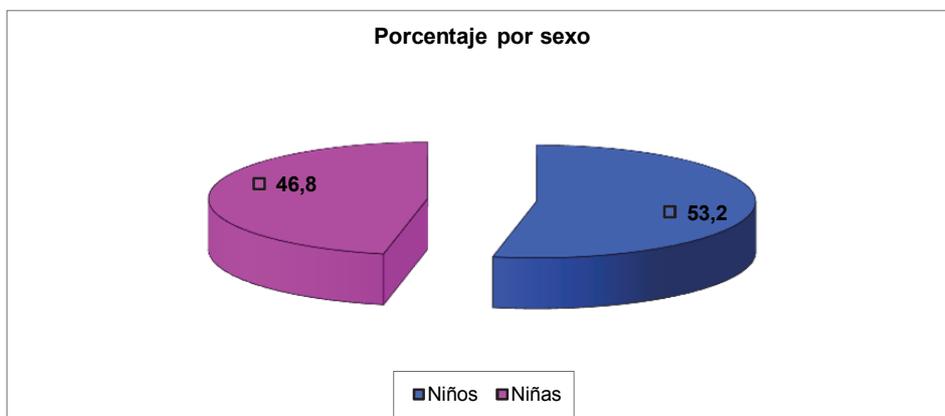
5.7. Análisis estadístico.

Los datos recogidos serán analizados mediante el programa informático SPSSv.15; realizando un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas, estableciendo la comparación de valores según el método adecuado además de su significación estadística, aceptando una $p < 0,05$. Las comparaciones de medias se realizarán mediante la prueba de *t de Student* en caso que sigan una distribución normal, mientras que en caso contrario se aplicará la prueba de significación estadística *no paramétrica U de Mann-Whitney*. Se realizarán correlaciones estadísticas entre distintas variables mediante *Correlación de Pearson*.

6. Resultados.

Durante los 5 años seleccionados para el estudio han nacido en Cantabria 186 niños con peso inferior a 1500 gramos. La incidencia calculada en este periodo de tiempo ha sido de 7,74 menores de 1500 gramos por cada 1000 recién nacidos vivos al año. De estos cumplen los criterios de inclusión y han sido controlados por la Unidad de Neonatología 124 (66,66%): 66 son niños (53,2%) y 58 niñas (46.8%) (gráfico 8).

Gráfico 8. Porcentaje de recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos distribuidos por sexo.

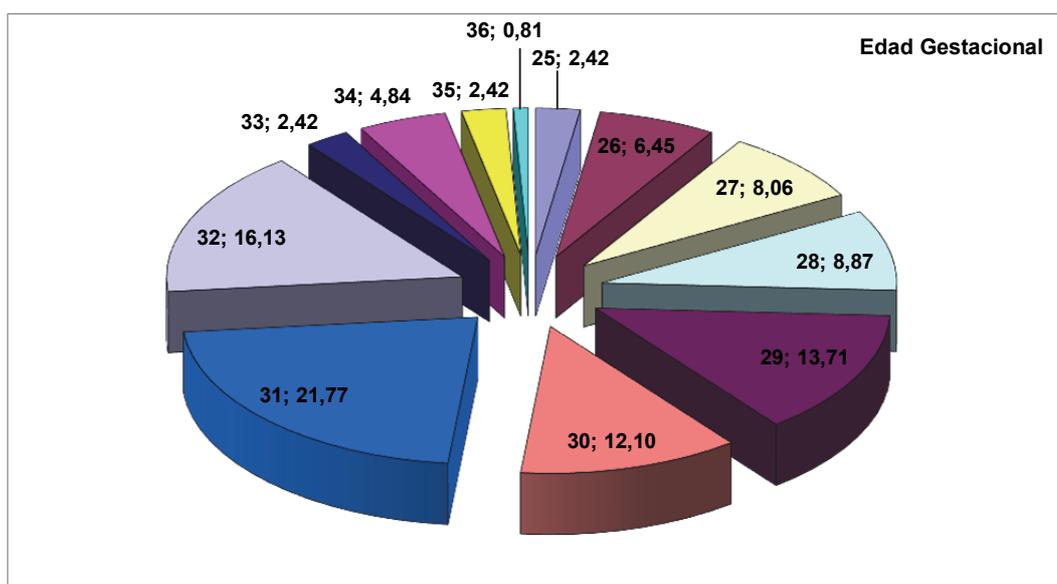


6.1. Tipo de embarazo, edad gestacional y auxología al nacimiento.

6.1.1. Tipo de embarazo, edad gestacional

El 62,1% de los embarazos han sido únicos y un 37,9% múltiples. Hasta el 91,9% de los recién nacidos proceden de embarazos entre la 25 y 33 semanas de gestación (gráfico 9).

Gráfico 9. Distribución y porcentaje de los recién nacidos en relación a su edad gestacional.

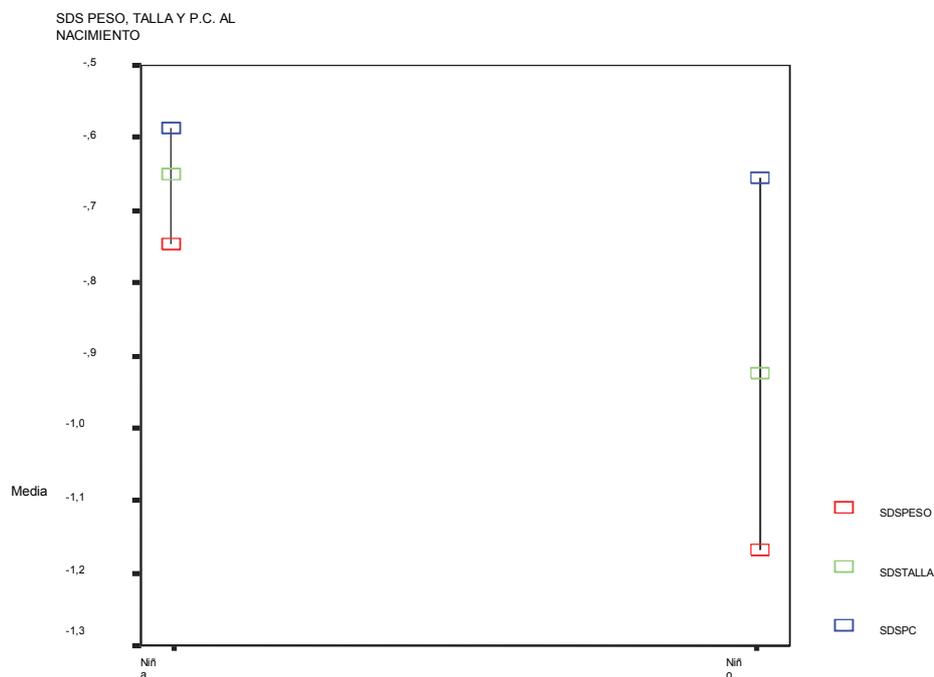


El 81,5% de los pacientes procede de un parto por cesárea, sólo el 17,7 son eutócicos, el 0,8 % instrumental. Han recibido maduración pulmonar un 74,2% de los recién nacidos frente al 25% que no. En un caso el dato es desconocido.

6.1.2. Auxología al nacimiento.

Respecto a la auxología de los recién nacidos la media de la desviación estándar (SDS) del peso es $-0,75 \pm 1,05$ en niñas frente a $-1,17 \pm 1,24$ en niños, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,042$); la SDS media de longitud es de $-0,65 \pm 1,12$ en niñas y $-0,92 \pm 1,42$ en niños. El perímetro cefálico presenta una media de SDS de $-0,59 \pm 1,09$ en niñas y $-0,65 \pm 1,04$ en niños (gráfico 10).

Gráfico 10. Media de SDS de peso, longitud y perímetro cefálico de recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos.



Se realiza una clasificación de los pacientes por criterios de peso y talla al nacimiento. Son Pequeños para la Edad Gestacional (PEG) 27 pacientes que corresponde al 21,77% (7 niñas y 20 niños) de la población el resto son denominados Adecuados para la Edad Gestacional (AEG).

6.2. Características de su ingreso en la Unidad de Neonatología y patología perinatal asociada.

Todos los pacientes desde su nacimiento han sido ingresados en la unidad de neonatología durante una media de $63,54 \pm 21,39$ días (Mediana 61 días), de los 124 pacientes 116 precisaron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con una estancia media de $14,65 \pm 18,49$ días (Mediana de 6 días). Los niños están una media de 6 días más ingresados respecto a las niñas aunque no existen diferencias significativas (gráfico 11). Los pacientes que cumplen criterios de PEG no presentan diferencias respecto a la estancia media en Neonatología en relación a los AEG, tanto en UCI como en Hospitalización convencional (tabla 7).

Gráfico 11. Estancia media hospitalaria de los pacientes nacidos con peso inferior a 1500 gramos.

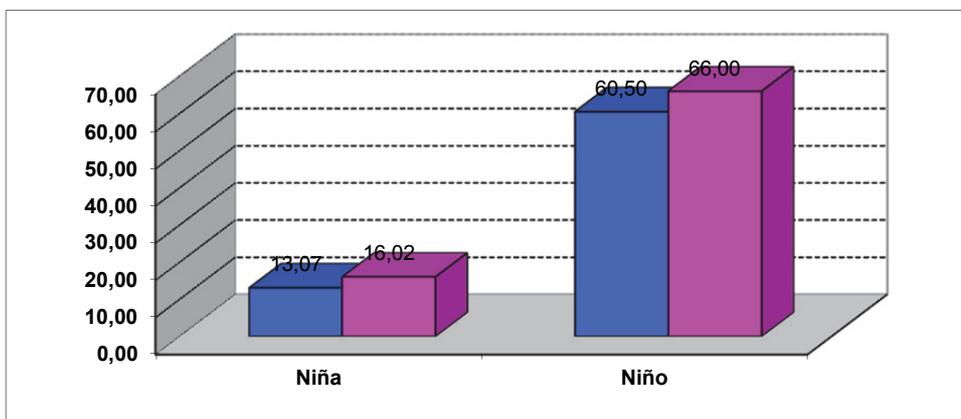


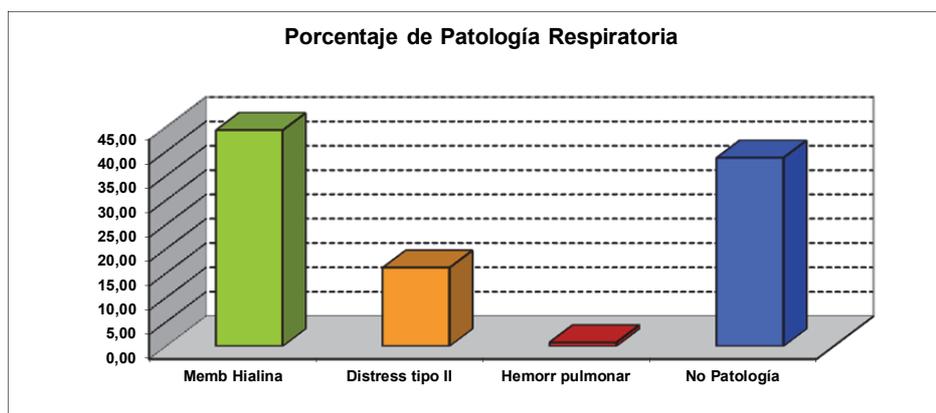
Tabla 7. Estancia media, desviación estándar y mediana de ingreso hospitalario de pacientes PEG y AEG.

Criterios PEG		ING.UCIN	ING.NEO
no	Media	14,65	63,64
	N	89,00	97,00
	Desv. típ.	18,33	20,71
	Mediana	7,00	61,00
si	Media	14,63	63,19
	N	27,00	27,00
	Desv. típ.	19,35	24,05
	Mediana	4,00	60,00

6.2.1. Patología Respiratoria.

De los 124 pacientes son diagnosticados de problemas respiratorios el 61,3% (76 recién nacidos) mientras que el 38,7% no presentan patología respiratoria (48). El proceso más frecuente fue la Membrana Hialina en 55 (72,37%) pacientes, Distrés tipo II en 20 (26,32%) y una Hemorragia pulmonar (1,31%). (Gráfico 12).

Gráfico 12. Porcentaje de pacientes con peso inferior a 1500 gramos y patología respiratoria.



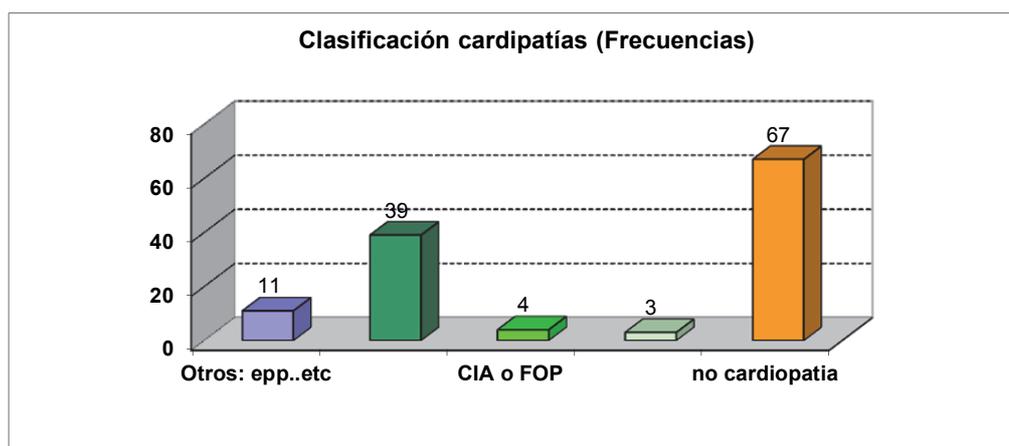
La duración media de la ventilación mecánica precisada durante su ingreso fue de $20,28 \pm 21,50$ días (mediana 9 días) y de oxigenoterapia $25,56 \pm 29,01$ (mediana 8 días). Los pacientes con membrana hialina necesitaron una media de $24,64 \pm 22,49$ días de ventilación (mediana de 15 días), en taquipnea transitoria $5,67 \pm 7,56$ días (mediana 5 días). El paciente

con hemorragia pulmonar requirió 44 días de ventilación mecánica y 55 de oxigenoterapia.

6.2.2. Patología cardiaca.

De los 124 pacientes seleccionados 57 (46%) presentan algún tipo de patología cardiológico, que no requirió traslado a otro hospital de referencia. Los diagnósticos más frecuentes fueron: persistencia de conducto arterioso (PCA) en 39 casos (31,5%); comunicación interauricular (CIA) o foramen oval permeable (FOP) en 4 (3,2%), comunicación interventricular (CIV) en 3 (2,4%) y otros diagnósticos (estenosis pulmonar periférica, taquicardia neonatal sinusal...) en 11 pacientes (8,9%) (Gráfico 13).

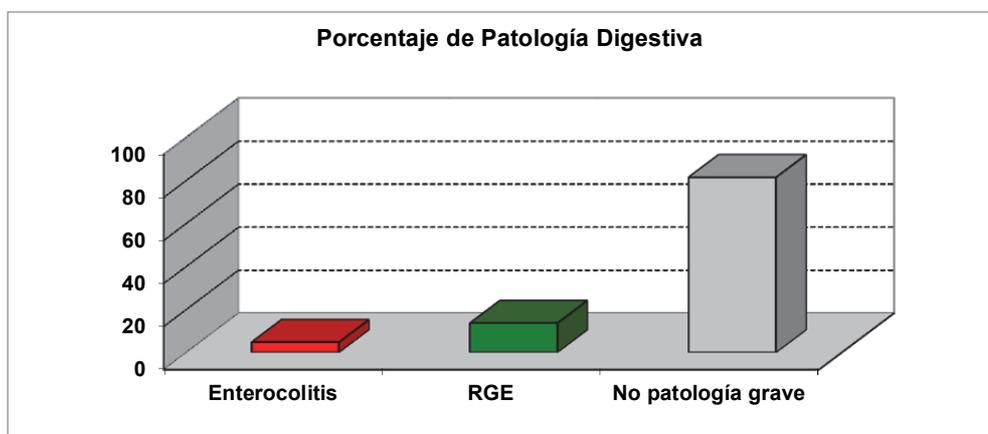
Gráfico 13. Porcentaje de pacientes con patología cardiaca en pacientes con peso inferior a 1500 gramos.



6.2.3. Patología Digestiva.

Respecto a la patología digestiva, 6 pacientes (4,8%) presentaron un cuadro de enterocolitis, todos los pacientes tuvieron un peso adecuado para su edad gestacional. En 17 casos (13,7%) se diagnosticó de Reflujo Gastresofágico (Gráfico 14). En 98 pacientes (79,03%) se administró alimentación parenteral con una media de duración de $11,85 \pm 11,25$ días (Mediana de 10 días). Durante su ingreso en la Unidad de Neonatología se inició la alimentación enteral con una media de $2,64 \pm 4,57$ días con mediana de 2 días.

Gráfico 14. Porcentaje de pacientes con patología digestiva en pacientes con peso inferior a 1500 gramos.



6.2.4. Patología Tiroidea e Infecciosa.

De los 124 pacientes controlados recibieron tratamiento con Levotiroxina exógena 31 niños (25%) durante una media de $1,61 \pm 0,66$ años; de estos, 9 cumplían criterios de PEG.

Fueron diagnosticados de sepsis clínica y/o analítica 36 pacientes que corresponde al 29% de los casos. La edad media de diagnóstico fue de 18,25±17,50 días. De estos 36 pacientes cumplían criterios de PEG.

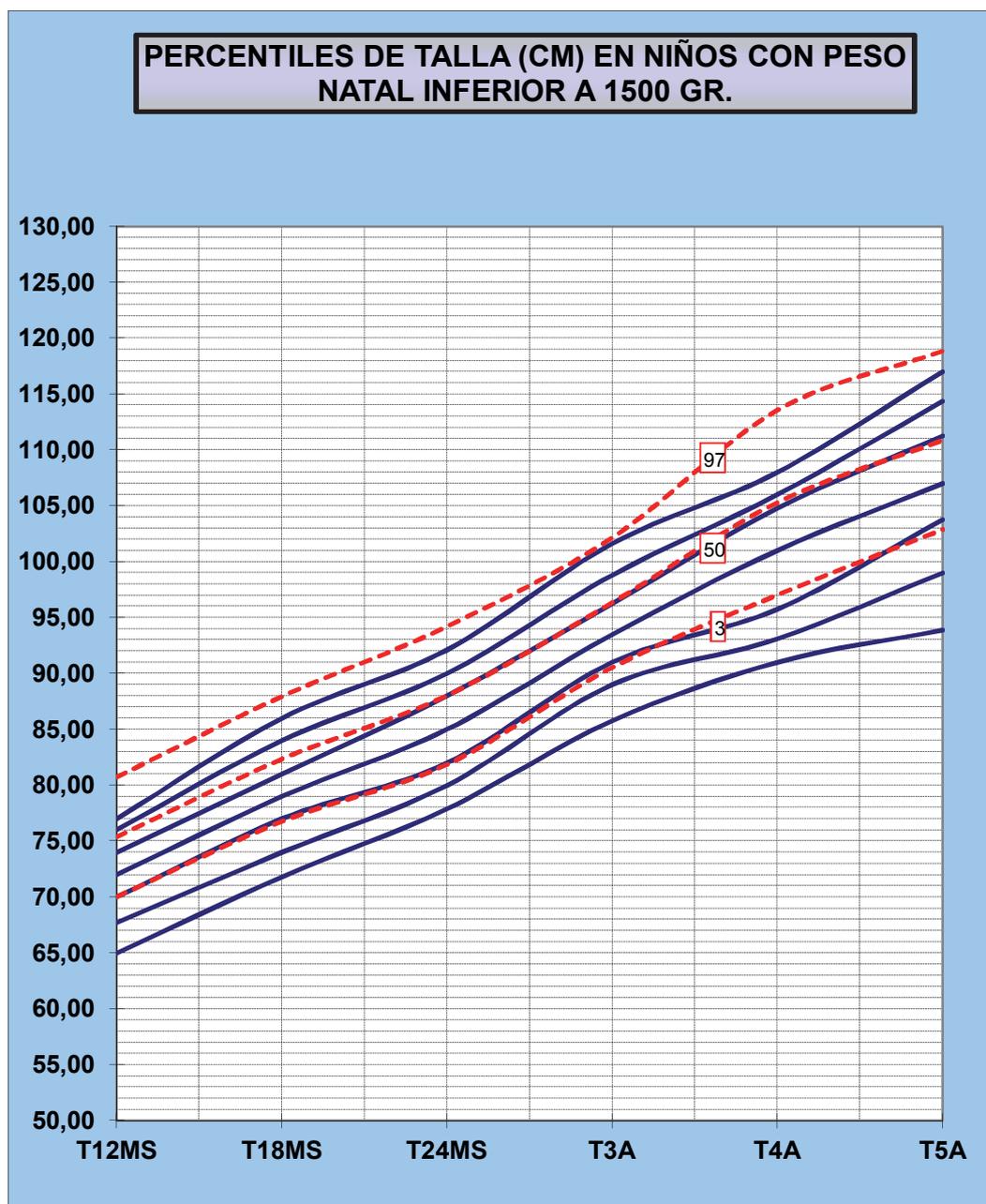
6.3. Crecimiento de los pacientes con peso natal inferior a 1500 gramos.

El crecimiento en longitud, talla y perímetro cefálico en función del sexo queda expresado en las siguientes gráficas de percentiles. En cada uno de los gráficos se expresa los valores de percentil de las gráficas actuales de referencia (Orbegozo 2004). Respecto a las diferentes edades en las que se ha realizado la medida, el número de pacientes que han sido controlados son (tabla 8):

Tabla 8. Número de pacientes clasificados por sexo y controlados a los diferentes edades de estudio.

Edad	Pacientes medidos	% Total	Niños	Niñas
12 meses	123	99,2	57	66
18 meses	109	87,9	50	59
24 meses	114	91,9	52	62
3 años	76	61,3	31	45
4 años	48	38,7	18	30
5 años	76	61,3	34	42

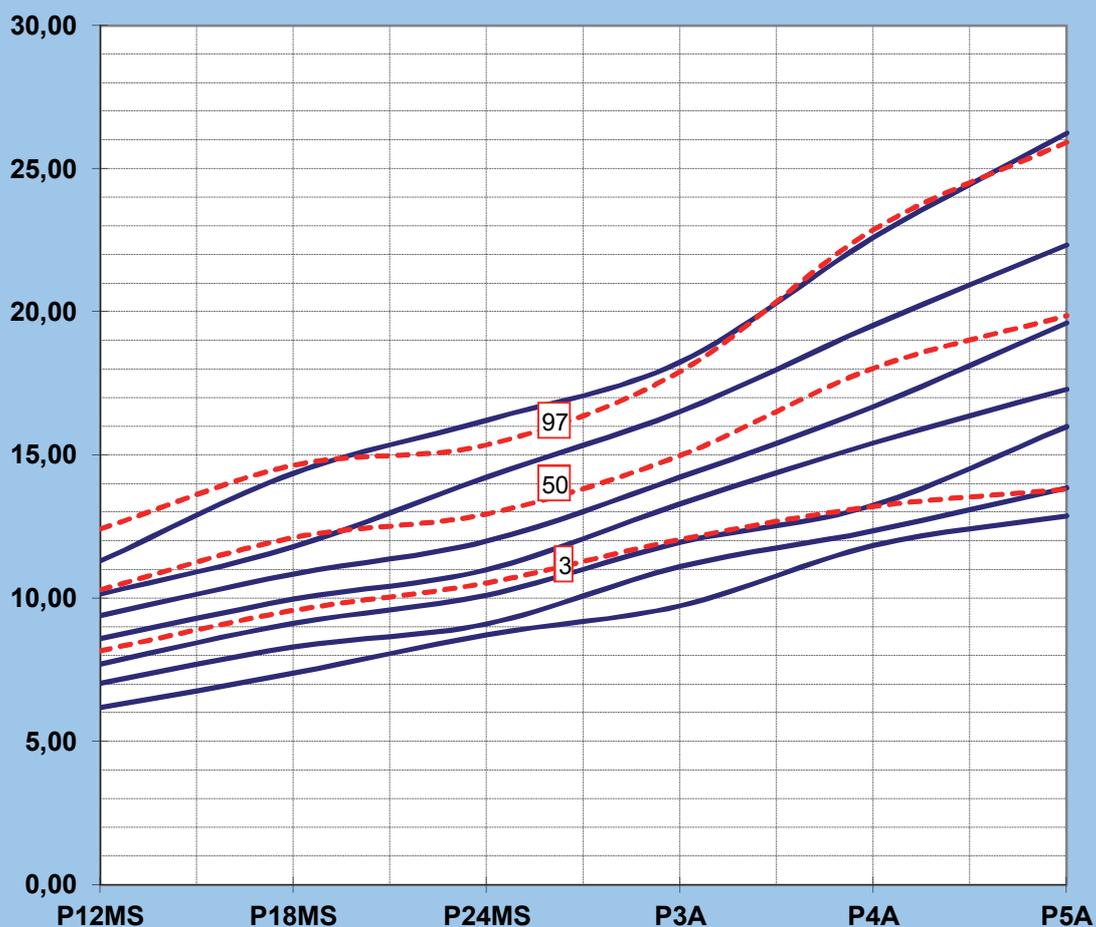
Gráfico 15. Tabla 9. Talla, peso, perímetro cefálico e incremento anual de talla en NIÑOS menores de 1500 gr entre 1 y 5 años.



-- Fundación Orbeagozo 2004

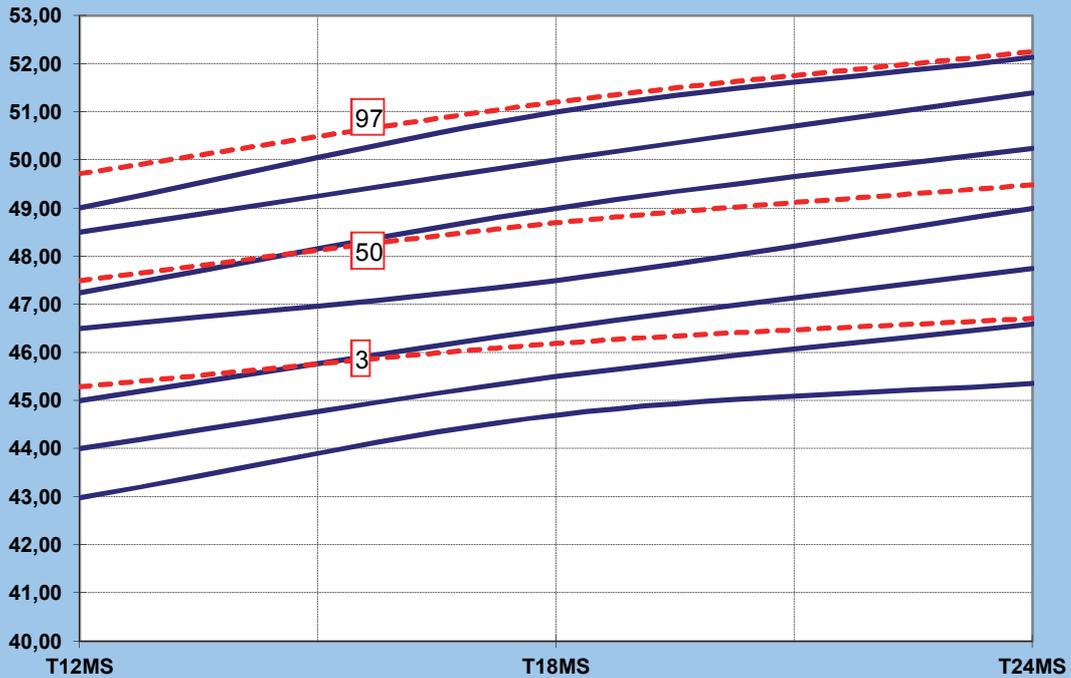
Percentil	T12MS	T18MS	T24MS	T3A	T4A	T5A
3	65,00	71,80	77,89	85,76	91,00	93,87
10	67,70	74,00	80,00	89,00	93,10	99,00
25	70,00	77,00	82,00	91,00	95,75	103,75
50	72,00	79,00	85,00	93,50	101,00	107,00
75	74,00	81,00	88,00	96,25	104,78	111,25
90	76,00	84,00	90,00	98,80	106,00	114,35
97	77,00	86,00	92,11	101,62	108,00	117,00

PERCENTILES DE PESO (KG) EN NIÑOS CON PESO NATAL INFERIOR A 1500 GR.



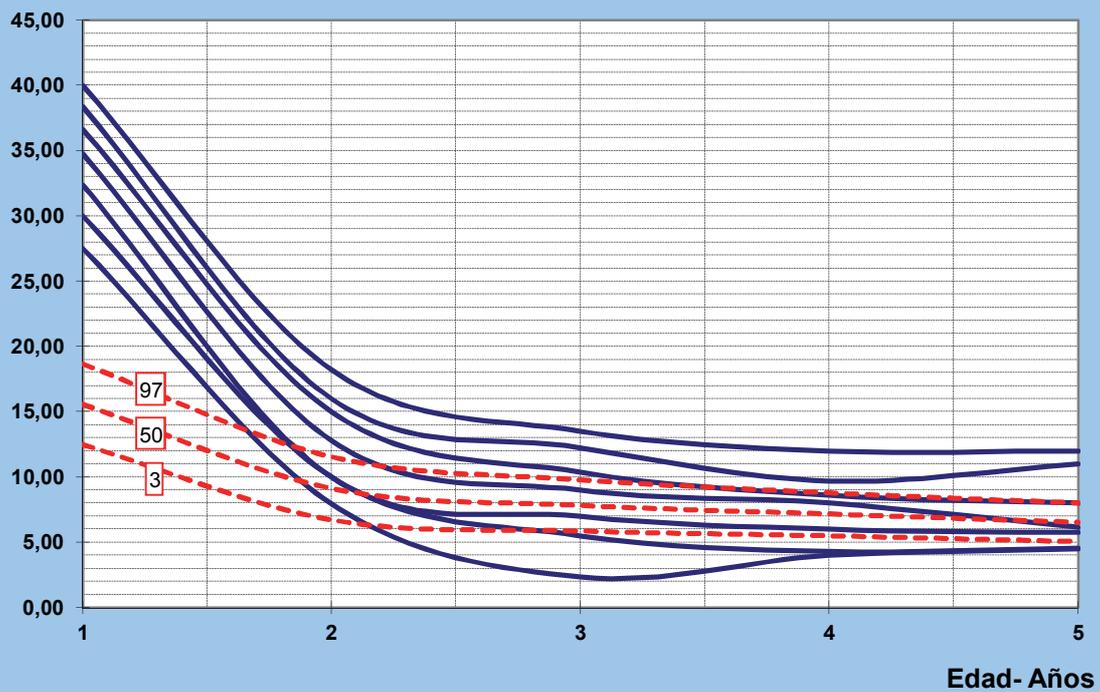
Percentil	P12MS	P18MS	P24MS	P3A	P4A	P5A
3	6,18	7,38	8,73	9,74	11,85	12,88
10	7,04	8,30	9,11	11,11	12,36	13,86
25	7,71	9,13	10,12	11,96	13,25	16,00
50	8,60	9,97	11,00	13,30	15,43	17,30
75	9,41	10,85	12,00	14,23	16,70	19,63
90	10,14	11,80	14,24	16,52	19,54	22,34
97	11,30	14,37	16,22	18,25	22,60	26,25

PERCENTILES DE PERIMETRO CEFALICO (CM) EN NIÑOS CON PESO NATAL INFERIOR A 1500 GR.



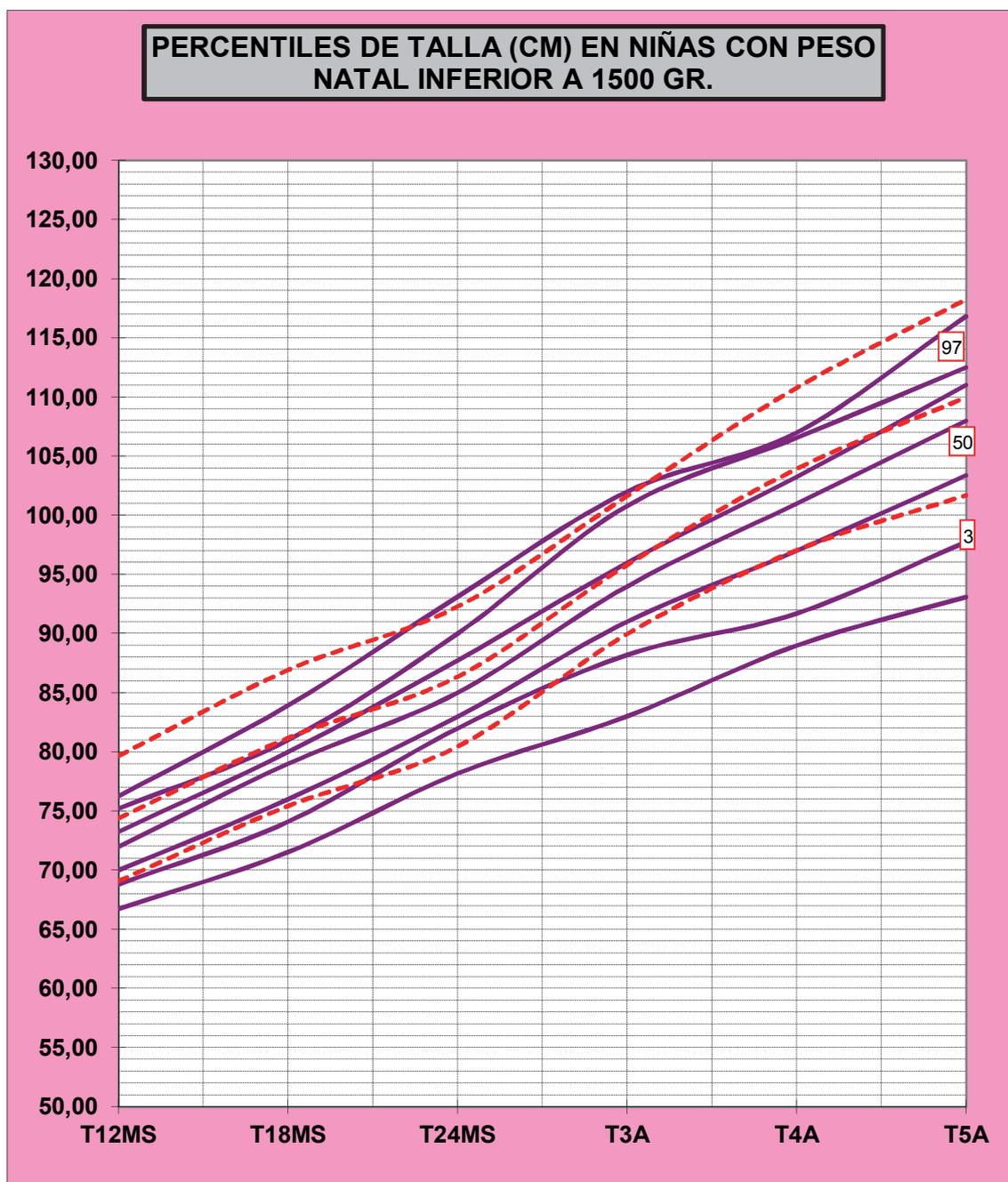
Percentiles	PC12MS	PC18MS	PC24MS
3	42,98	44,70	45,36
10	44,00	45,50	46,60
25	45,00	46,50	47,75
50	46,50	47,50	49,00
75	47,25	49,00	50,25
90	48,50	50,00	51,40
97	49,01	51,00	52,14

PERCENTILES DE INCREMENTO EN TALLA EN NIÑOS CON PESO INFERIOR A 1500 GR.



Percentiles	VEL01	VEL12	VEL23	VEL34	VEL45
3	27,51	7,95	2,35	4,00	4,50
10	30,00	10,00	5,50	4,30	4,56
25	32,38	10,00	7,00	6,00	5,75
50	34,75	12,80	9,00	8,00	6,15
75	36,63	15,00	10,38	8,60	8,00
90	38,37	16,00	12,25	9,70	11,00
97	40,00	18,22	13,52	12,00	12,00

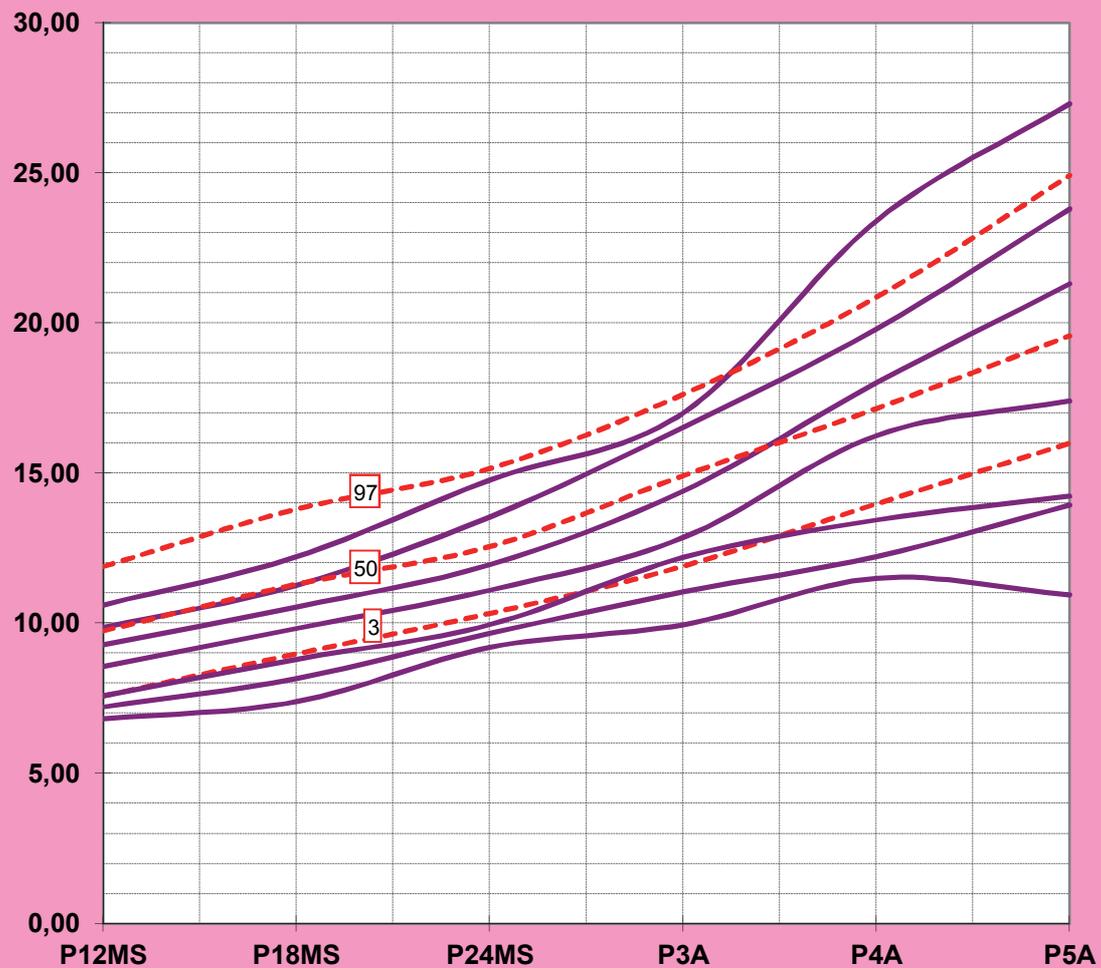
Gráfico 16. Tabla 10. Talla, peso, perímetro cefálico e incremento anual de talla en NIÑAS menores de 1500 gr entre 1 y 5 años.



----- *Fundación Orbegozo 2004

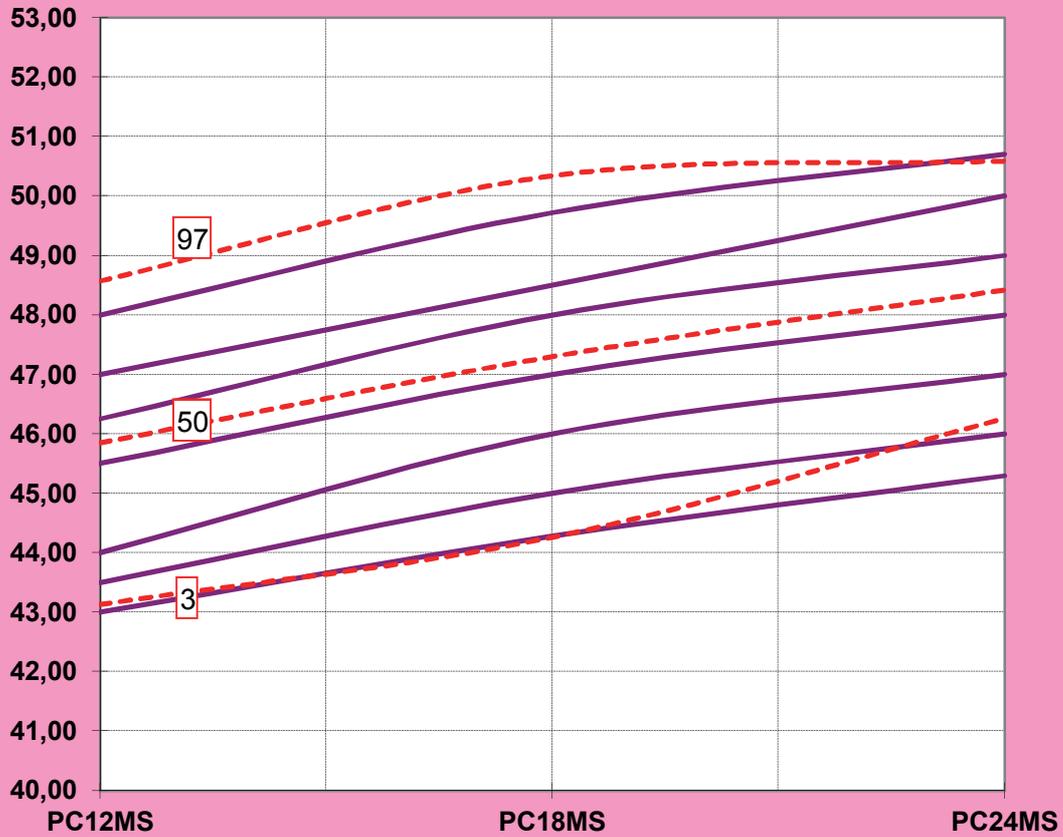
Percentiles	T12MS	T18MS	T24MS	T3A	T4A	T5A
3	66,74	71,53	78,18	83,00	89,00	93,10
10	68,80	74,10	82,00	88,20	91,70	97,75
25	70,00	76,00	83,00	91,00	97,00	103,38
50	72,00	79,00	85,00	94,00	101,00	108,00
75	73,25	80,00	87,75	96,00	103,25	111,00
90	75,20	81,00	90,00	100,80	106,55	112,50
97	76,26	83,94	93,12	102,00	107,00	116,83

PERCENTILES DE PESO (KG) EN NIÑAS CON PESO NATAL INFERIOR A 1500 GR.



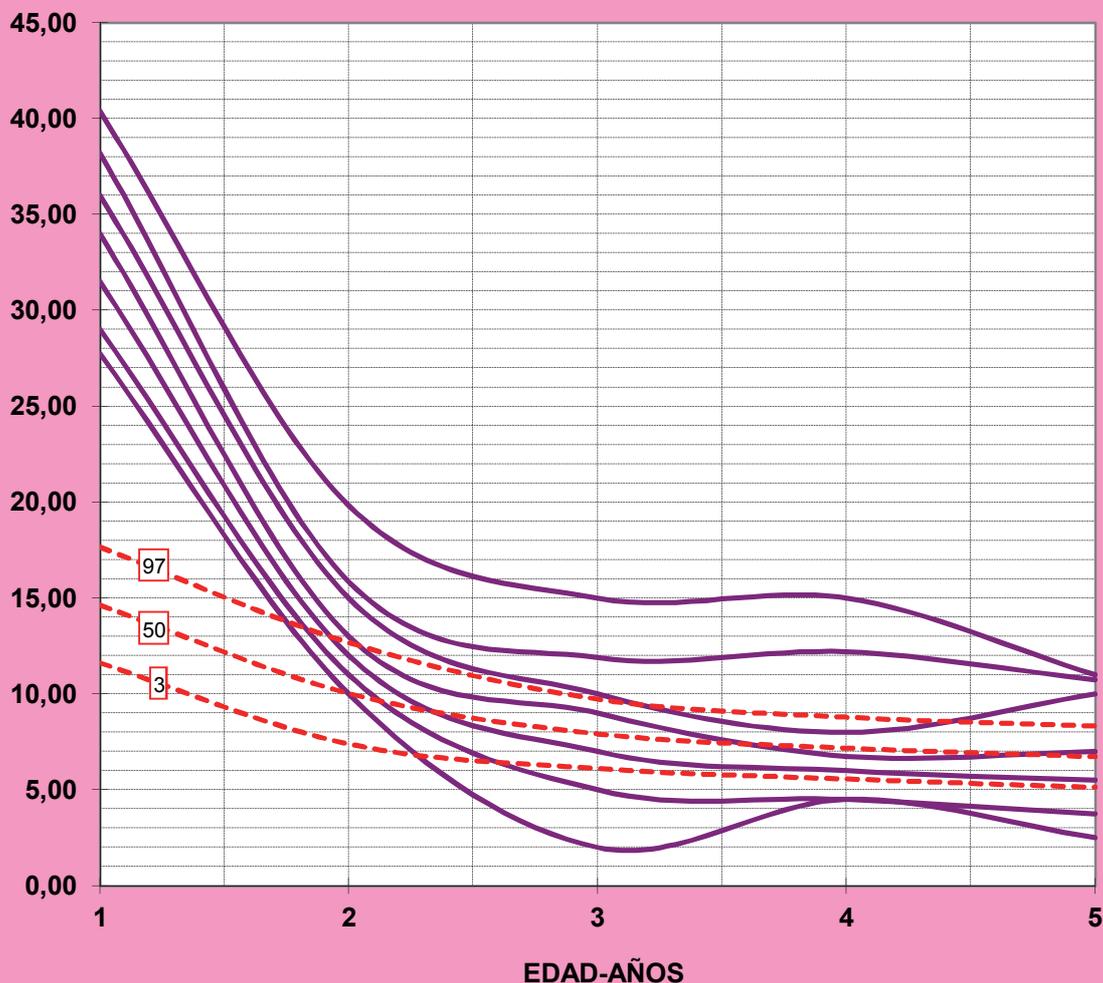
Percentiles	P12MS	P18MS	P24MS	P3A	P4A	P5A
3	6,81	7,39	9,20	9,95	11,50	10,95
10	7,21	8,16	9,66	11,04	12,22	13,94
25	7,58	8,98	10,33	11,90	13,98	16,00
50	8,56	9,83	11,10	12,85	16,25	17,40
75	9,28	10,55	11,95	14,40	18,00	21,30
90	9,85	11,27	13,54	16,52	19,80	23,80
97	10,61	12,21	14,77	17,00	23,40	27,30

**PERCENTILES DE PERIMETRO CEFALICO (CM)
PRETERMINOS EN NIÑAS CON PESO NATAL INFERIOR
A 1500 GR.**



Percentiles	PC12MS	PC18MS	PC24MS
3	43,00	44,28	45,30
10	43,50	45,00	46,00
25	44,00	46,00	47,00
50	45,50	47,00	48,00
75	46,25	48,00	49,00
90	47,00	48,50	50,00
97	48,00	49,72	50,71

PERCENTILES DE INCREMENTO EN TALLA (CM/AÑO) EN NIÑAS CON PESO NATAL INFERIOR A 1500 GR.



Percentiles	VEL01	VEL12	VEL23	VEL34	VEL45
3	27,74	10,00	2,00	4,50	2,50
10	29,00	11,00	5,00	4,50	3,75
25	31,50	12,00	7,00	6,00	5,50
50	34,00	13,00	9,00	6,75	7,00
75	36,00	15,00	10,00	8,00	10,00
90	38,20	15,85	11,90	12,20	10,75
97	40,39	19,82	15,00	15,00	11,00

En las gráficas realizadas en los pacientes estudiados se observa como el percentil 25 tanto en peso como en talla coincide con el percentil 3 de las gráficas de Orbegozo 2004.

6.4. Correlación de crecimiento en peso y talla con la estancia hospitalaria.

La estancia media de los pacientes con peso natal inferior a 1500 gr. fue de $63,54 \pm 21,39$ días (Mediana 61 días); de los 124 pacientes 116 precisaron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con una estancia media de $14,65 \pm 18,49$ días (Mediana de 6 días). Se ha realizado una correlación entre los días de ingreso y la SDS en peso y talla conseguida entre el año y los 5 años de vida en la que observamos los siguientes resultados:

Respecto al peso; existe una correlación negativa estadísticamente significativa entre la SDS del peso a los 12,18, 24 meses y 4 años con los días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Analizados los días de ingreso completos en Unidad de neonatología se correlacionan negativamente con el peso a los 12,18,24 meses, 4 y 5 años. En el siguiente gráfico de puntos se muestran las correlaciones estadísticamente significativas entre los días de ingreso y peso alcanzado en los diferentes puntos de análisis. Gráfico 17.

Gráfico 17 de puntos. Correlación del peso y los días de ingreso hospitalario en la Unidad de Intensivos Neonatales y Hospitalización Neonatal. Puntos analizados con significación estadística.

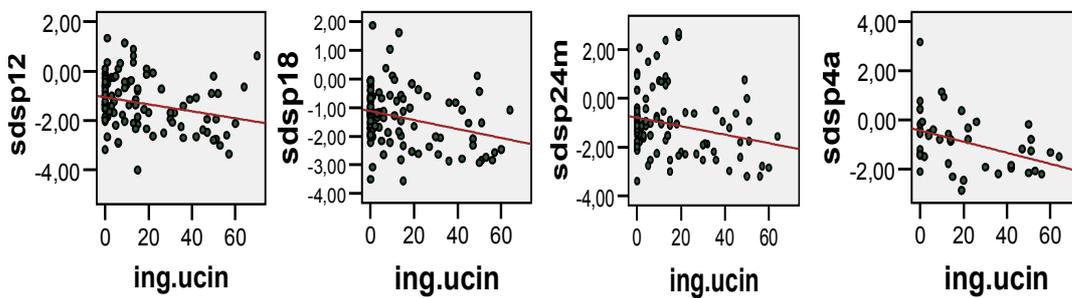
Cuidados Intensivos Neonatales

SDS Peso:12 ms

18 ms

24 ms

4 años



Correlación

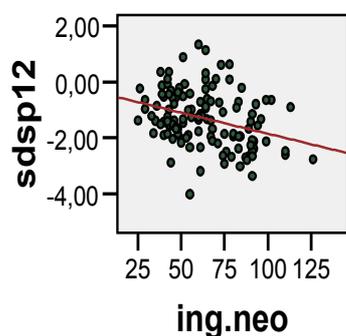
De Pearson: -0,259 -0,280 -0,241 -0,405

Signific.

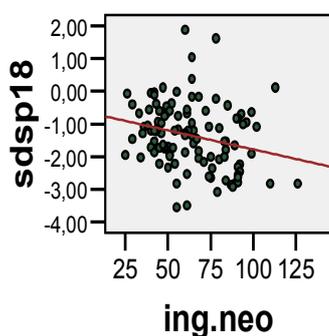
Bilateral: 0,005 0,004 0,013 0,006

Unidad de neonatología. Hospitalización Neonatal completa.

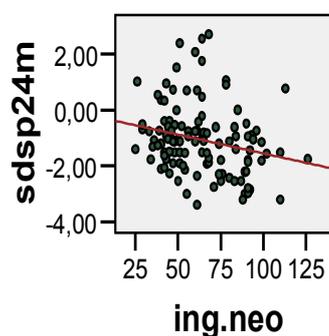
SDS Peso: 12 ms



18 ms



24ms



Correlación

De Pearson: -0,320

-0,249

-0,232

Signific.

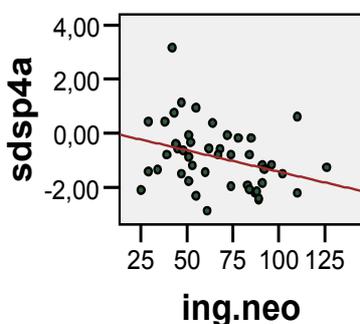
Bilateral: 0,000

0,009

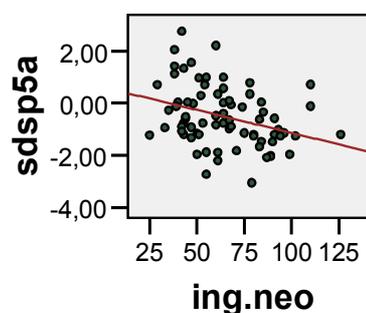
0,013

Unidad de neonatología. Hospitalización Neonatal completa.

SDS Peso: 4 años



5 años



Correlación

De Pearson: -0,334

-0,332

Signific.

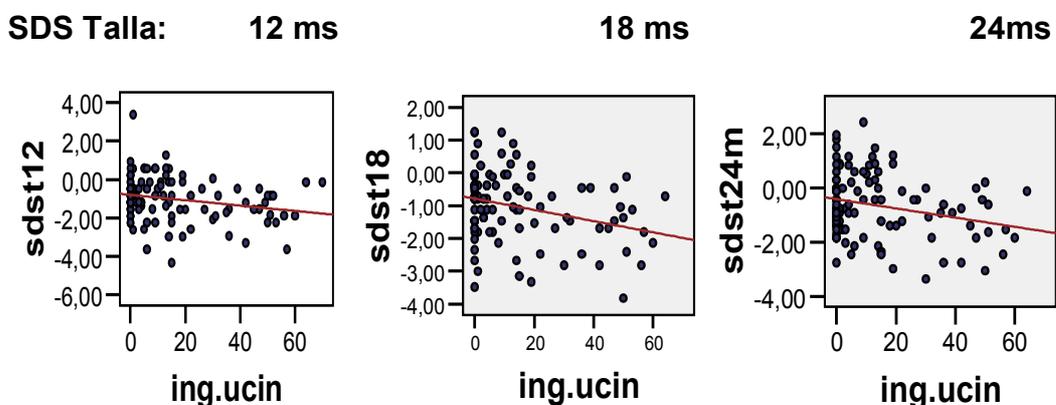
Bilateral: 0,020

0,003

En relación a la talla alcanzada, observamos como existe una correlación negativa estadísticamente significativa entre la estancia hospitalaria en UCIN y la talla a los 12, 18 y 24 meses. Analizada la estancia hospitalaria completa también encontramos una correlación estadísticamente significativa en los mismos puntos de análisis. En el siguiente gráfico de puntos se muestran las correlaciones estadísticamente significativas entre los días de ingreso y talla alcanzada en los diferentes puntos de análisis Gráfico 18.

Gráfico 18 de puntos. Correlación de talla con los días de ingreso hospitalario en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Hospitalización Neonatal.

Cuidados Intensivos Neonatales



Correlación

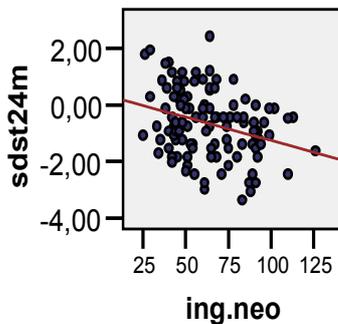
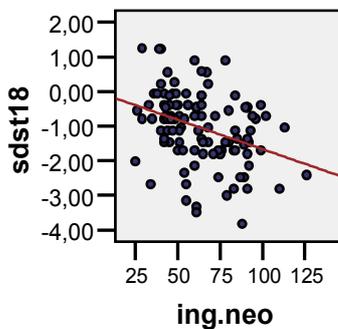
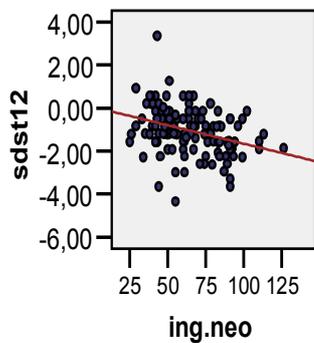
De Pearson: **-0,232** **-0,293** **-0,250**

Signific.

Bilateral: **0,013** **0,003** **0,010**

Unidad de neonatología. Hospitalización Neonatal completa.

SDS Talla: 12 ms 18 ms 24 ms



Correlación

De Pearson: -0,332 -0,349 -0,305

Signific.

Bilateral: 0,000 0,000 0,001

6.5. Crecimiento en peso y talla de los recién nacidos con peso inferior a 1500 gr. en función de la patología neonatal.

6.5.1. Pacientes con Patología Respiratoria.

Los pacientes medidos en las diferentes edades y diagnosticados de patología respiratoria son (tabla 11):

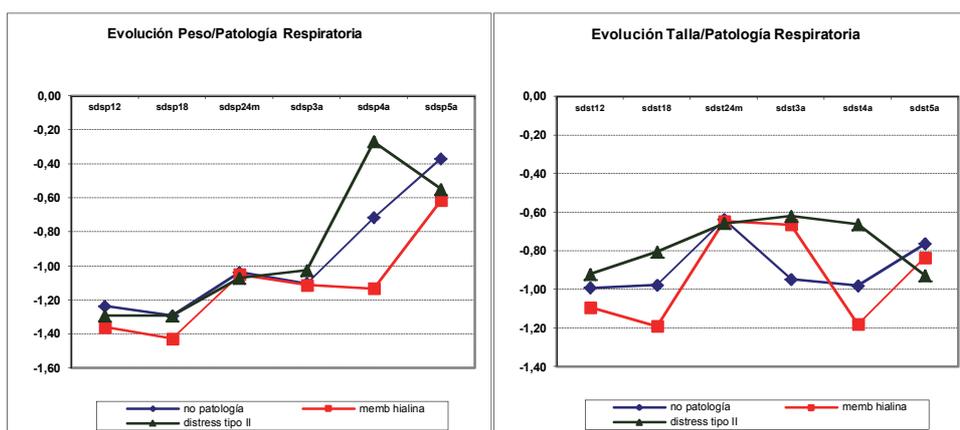
Tabla 11. Porcentaje de pacientes medidos en cada punto de corte de datos auxológicos y clasificados por el tipo de patología respiratoria.

Patología	12 ms	18 ms	24 ms	3 años	4 años	5 años
Memb. Hialina.	55	47	48	32	27	37
Porcentaje (%):	100	85,5	87,3	58,2	49,1	67,3
D. Respiratorio II	20	19	20	13	7	11
Porcentaje (%):	100	95	100	65	35	55
Hemorragia Pulm.	1	1	1	0	1	1
Porcentaje:	100	100	100		100	100

Analizadas las medias de las desviaciones estándar de peso y talla de pacientes con patología respiratoria, observamos como no existen diferencias entre los pacientes afectos de clínica respiratoria de los que no. (Gráfico 19). Sólo un paciente ha sido diagnosticado de hemorragia

pulmonar presentando un crecimiento en peso y talla inferior al resto de pacientes aunque la SDS a los 5 años es superior a -2.

Gráfico 19. Evolución de peso y talla según patología respiratoria perinatal.



6.5.2. Pacientes con Patología Cardíaca.

Los pacientes que han sido incluidos en el estudio y que presenta una cardiopatía congénita, son los que no han presentado afectación hemodinámica y por tanto el crecimiento en estos pacientes ha sido similar a los que no han sido diagnosticados de cardiopatía.

El número de pacientes medido ha sido (tabla 12):

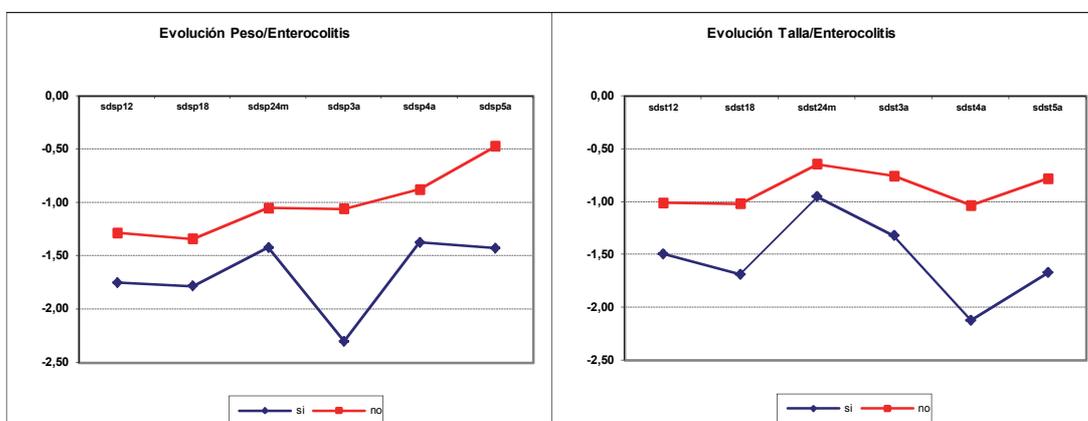
Tabla 12. Porcentaje de pacientes medidos en cada punto de corte de datos auxológicos y clasificados por el tipo de patología cardiaca.

Patología	12 ms	18 ms	24 ms	3 años	4 años	5 años
PCA:	38	34	34	25	17	23
Porcentaje (%)	97,4	87,2	87,2	64,1	43,6	58,9

6.5.3. Pacientes con Patología Digestiva.

Respecto a los pacientes diagnosticados de patología digestiva, los niños que han presentado enterocolitis presentan una media de SDS en peso ya talla inferior a los que no han presentado esta patología (Gráfico 20). Los pacientes tratados de su Reflujo Gastroesofágico presentan un crecimiento similar al resto sin que haya diferencias significativas.

Gráfico 20. Evolución de peso y talla según patología digestiva.



Los pacientes con patología digestiva controlados han sido (tabla 13):

Tabla 13. Porcentaje de pacientes medidos en cada punto de corte de datos auxológicos y clasificados por el tipo de patología digestiva.

Patología	12 ms	18 ms	24 ms	3 años	4 años	5 años
Enterocolitis:	6	5	4	2	2	4
Porcentaje (%):	100	83,3	66,7	33,3	33,3	66,7
RGE:	17	12	12	10	6	10
Porcentaje (%):	100	70,6	70,6	58,8	35,3	58,8

6.5.4. Pacientes con Patología Tiroidea.

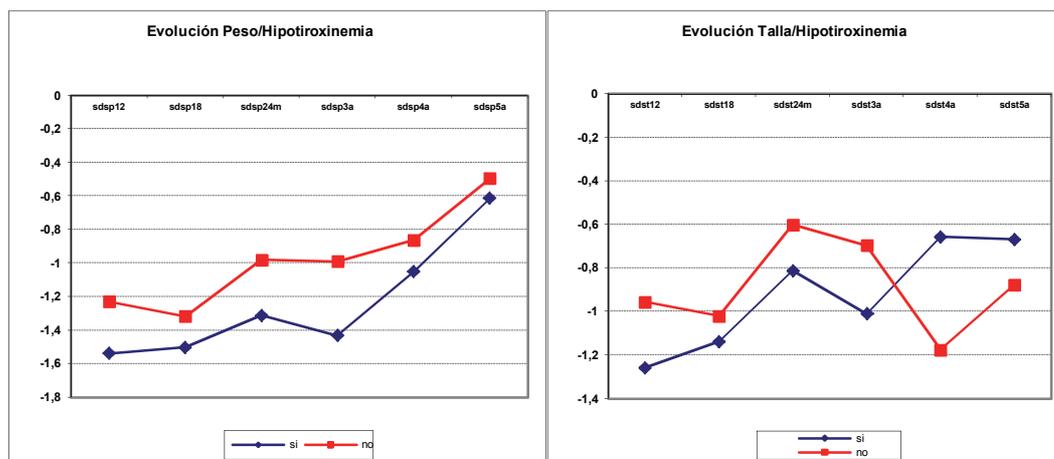
Los pacientes diagnosticados de hipotiroxinemia y que han recibido tratamiento con levotiroxina exógena presentan un peso inferior a los que no precisaron tratamiento equiparándose las medias expresadas en SDS a los 5 años. Respecto a la talla ocurre lo mismo hasta los tres años, mientras que posteriormente incluso la media de la SDS en talla es superior en los que recibieron tratamiento.

Los pacientes tratados y controlados en las diferentes edades han sido (tabla 14):

Tabla 14. Porcentaje de pacientes medidos en cada punto de corte de datos auxológicos y clasificados por el tipo de patología tiroidea.

Patología	12 ms	18 ms	24 ms	3 años	4 años	5 años
Hipotiroidismo:	31	26	29	18	9	19
Porcentaje (%):	100	83,9	93,5	58,1	29	61,3

Gráfico 21. Evolución de peso y talla en pacientes con hipotiroidismo y tratamiento exógeno.



6.5.5. Pacientes con Patología Infecciosa.

Los pacientes que han sido diagnosticados de una sepsis clínica y/o analítica (tabla 15), al igual que en otras patologías presentan un peso y talla en todas las edades con una media de SDS inferior a los que no han presentado patología Infecciosa.

Gráfico 22. Evolución de peso y talla en pacientes con patología infecciosa.

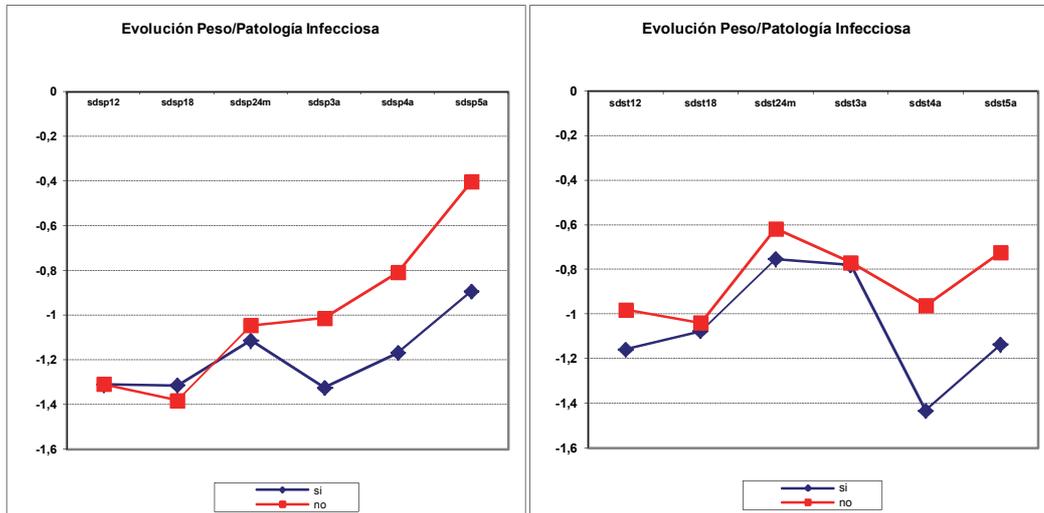


Tabla 15. Porcentaje de pacientes medidos en cada punto de corte de datos auxológicos y clasificados por el tipo de patología infecciosa.

Patología	12 ms	18 ms	24 ms	3 años	4 años	5 años
Sepsis clínica:	36	32	32	20	12	19
Porcentaje (%):	100	88,9	88,9	55,6	33,3	52,8

6.6. Características de los pacientes que cumplen criterios de Pequeño para la edad gestacional (PEG). Crecimiento postnatal.

Son Pequeños para la Edad Gestacional (PEG) 27 pacientes que corresponde al 21,77% (7 niñas y 20 niños).

6.6.1. Características perinatales. PEG.

La media de la edad gestacional de los 27 pacientes fue de $31,89 \pm 2,24$ semanas (intervalo: 28 – 36 semanas). El 77,8% (21 casos) corresponde a embarazos únicos y sólo en seis casos proceden de embarazos múltiples. En 26 pacientes (96,3) se practicó una cesárea.

Respecto a la auxología al nacimiento la SDS media del peso fue $-3,64 \pm 0,70$; la longitud: $-3,50 \pm 0,59$ y perímetro cefálico $-3,56 \pm 0,94$. Respecto a los criterios de PEG, 23 pacientes lo cumplen por peso inferior a -2 SDS para su edad gestacional, 24 pacientes por longitud y en 20 casos ambas medidas por debajo de -2 SDS. Tabla 16. La media de estancia hospitalaria de los pacientes PEG es $63,19 \pm 24,01$ días frente a los AEG $63,64 \pm 20,71$ días sin que existan diferencias significativas.

Tabla 16. Pacientes con peso y/o longitud con SDS mayor o menor a -2 sds.

	SDS Longitud >-2	SDS Longitud ≤-2	Total
SDS Peso >-2	0	4	4
SDS Peso ≤-2	3	20	23
Total	3	24	27

6.6.2. Patología perinatal.

Durante su ingreso en la Unidad de Neonatología, respecto a la patología respiratoria 19 pacientes habían recibido maduración pulmonar (70,4%), en 10 pacientes se diagnosticó cuadro compatible con membrana hialina (37,0%) y en 2 casos distrés respiratorio tipo II (7,4%).

De los 27 PEG, 8 de estos presentaron persistencia del conducto arterioso, 1 comunicación interauricular y 3 comunicaciones interventriculares. En 11 de estos pacientes no existía cardiopatía. Ninguno de los PEG presentó enterocolitis y en 4 de ellos se diagnosticó reflujo gastroesofágico patológico. Nueve pacientes fueron tratados con levotiroxina exógena por hipotiroxinemia (33,3 %) y en tres de los casos presentaron sepsis clínica y/o analítica (11,1%).

6.6.3. Crecimiento postnatal.

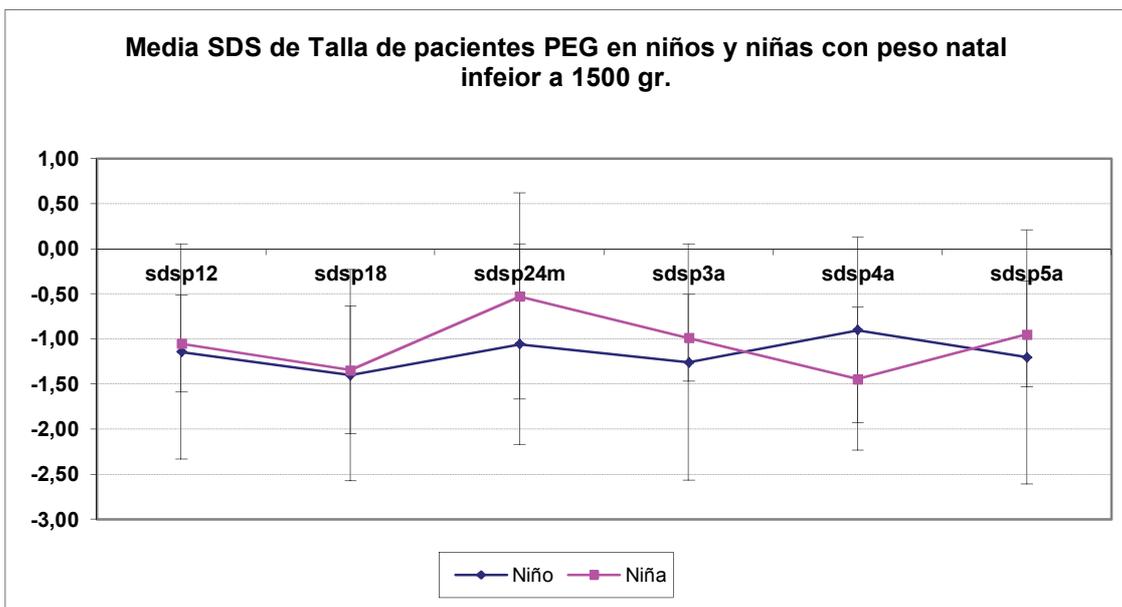
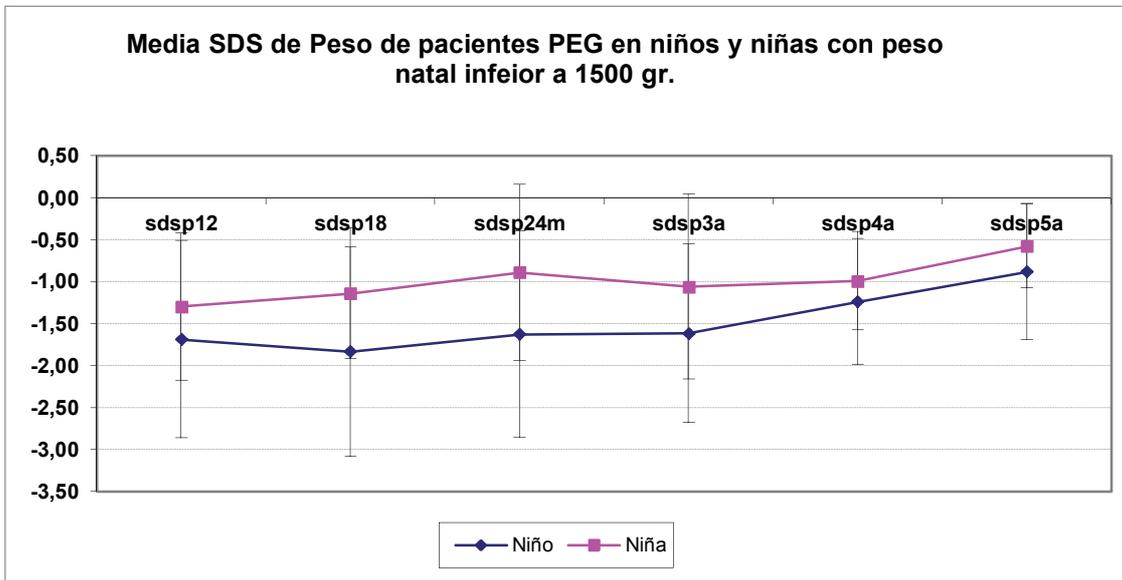
De los 27 pacientes PEG son medidos a las diferentes edades los siguientes casos (Tabla 17):

Tabla 17. Pacientes PEG medidos entre los 12 meses y 5 años.

Edad:	12 meses	18 meses	24 meses	3 años	4 años	5 años
Peso	27	24	26	19	19	19
Talla	27	24	26	19	19	19
Porcentaje (%)	100	88,9	96,3	70,4	70,4	70,4

Los pacientes PEG presentan una media de peso y talla a partir del primer año de edad superior a -2 SDS, por lo que realizan un crecimiento recuperador adecuado. En la mayoría de las medidas realizadas los niños PEG son más pequeños tanto en peso como en talla que las niñas PEG sin que existan diferencias significativas. Gráficos 23.

Gráfico 23. Media de peso y talla en recién nacidos que cumplen criterios PEG.



De los 27 pacientes PEG, han sido medidos a los 5 años 19 niños, de los que 4 (todos niños) no presentan una talla superior a -2 SDS (21,06%); por tanto son considerados NO RECUPERADORES.

6.7. Características de los pacientes NO RECUPERADORES (SDS en talla menor o igual a -2).

De los 124 pacientes controlados en el estudio han sido medidos a los 5 años 76 pacientes; corresponde al 61,29%. Cumplen criterios de pacientes NO RECUPERADORES en talla 13 pacientes (17,11%): 8 niños (61,54%) y 5 niñas (38,46%). Sólo 4 pacientes cumplen criterios de paciente PEG (30,8%).

De los 13 pacientes, 7 proceden de embarazos múltiples (53,8%) y 6 a embarazos únicos (46,2%). La media de edad gestacional fue de $29,08 \pm 1,93$ semanas (Intervalo: 26-32 semanas). En el 92,3% de los casos se practicó una cesárea (12 pacientes).

Las medidas de peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento en estos pacientes quedan reflejadas en la tabla 18.

Tabla 18. Características auxológicas al nacimiento de pacientes NO RECUPERADORES.

		Peso	SDS P	Long. R.N	SDS L	Perím. Cefál.	SDS PC
		R.N				R.N	
Niño	Media	0,97125	-1,16	35,625	-1,13	26,49	-0,30
	N	8	8	8	8	8	8
	Desv. típ.	0,18	1,89	2,40	2,11	1,54	1,38
Niña	Media	1,236	0,46	38,7	0,12	27,5	0,43
	N	5	5	5	5	5	5
	Desv. típ.	0,14	0,86	1,10	0,81	0,61	1,32
Total	Media	1,073	-0,54	36,81	-0,65	26,88	-0,02
	N	13	13	13	13	13	13
	Desv. típ.	0,21	1,73	2,49	1,79	1,33	1,35

Las niñas NO RECUPERADORAS presentan un peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento mayor que los niños. La estancia media en la Unidad de Neonatología fue de $75,38 \pm 18,02$ días (niños $80,75 \pm 17,73$; niñas $66,80 \pm 16,56$. $p > 0,05$).

6.7.1. Patología perinatal.

Fueron madurados con corticoides 9 pacientes (69,2%), en 3 casos no lo recibieron y en un caso se desconoce el dato. Presentan respecto a la patología respiratoria: 9 casos de membrana hialina(69,2%), 2 casos de distrés tipo II (15,4%) y 2 casos sin problemas respiratorios (15,4%). En 7 pacientes existía una Persistencia del Conducto Arterioso (53,8%) y 2 pacientes con foramen oval permeable. En 4 de ellos no existía patología cardiaca. Tres pacientes presentaron RGE patológico (23,1%) y uno de ellos además fue diagnosticado de enterocolitis. Tres pacientes (23,1%) recibieron tratamiento con hormona tiroidea exógena y 5 presentaron clínica compatible con sepsis (38,5%).

6.7.2. Crecimiento postnatal.

Analizados los 13 pacientes desde el primer año de vida hasta los 5 años, las tablas nº19 expresan los valores de peso, talla y perímetro cefálico junto con las desviaciones estándar.

Tabla 19. SDS de peso, talla y perímetro cefálico de pacientes NO RECUPERADORES desde los 12 meses hasta los 5 años

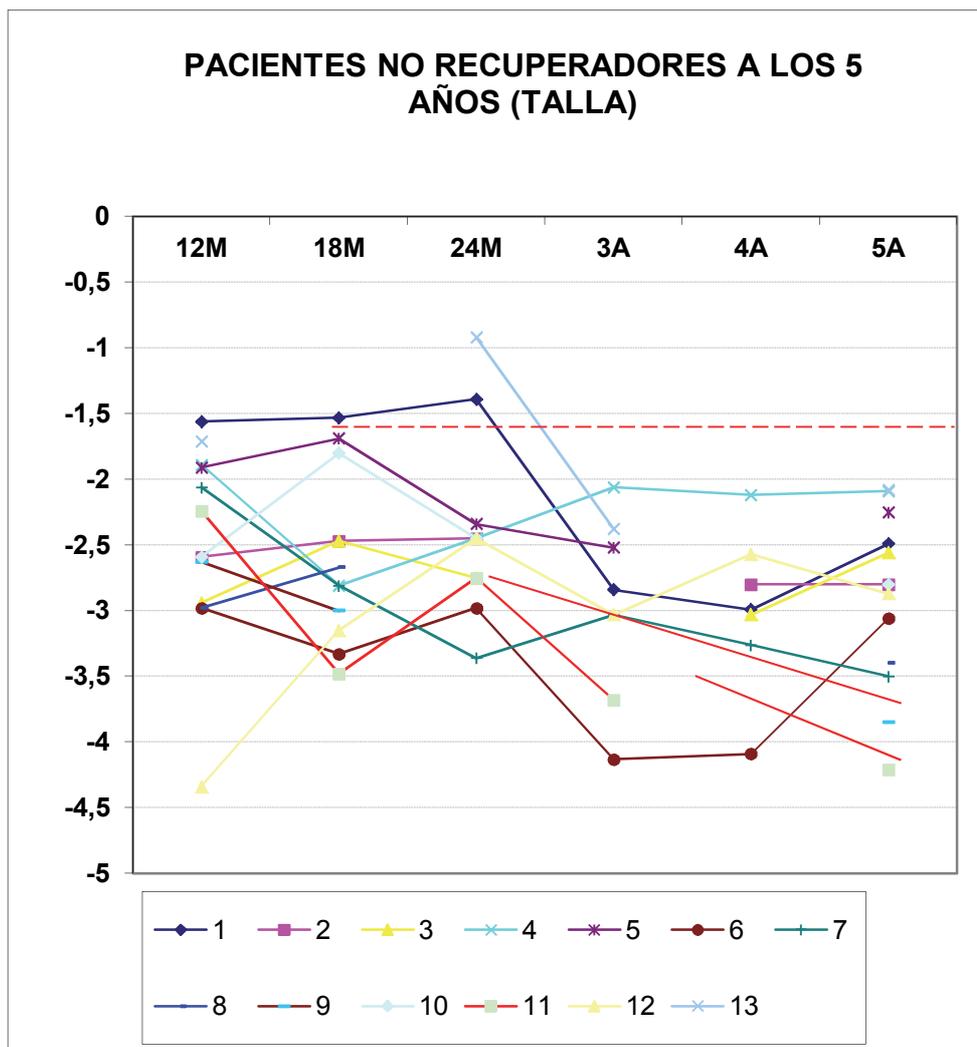
PESO	12M	18M	24M	3A	4A	5A
1	-1.68	-1.65	-2.21	-2.78	-2.46	-2.01
2	-2.65	-2.83	-3.01	.	-2.41	-2.05
3	-2.70	-2.86	-2.54	.	-2.19	-2.08
4	-2.60	-2.83	-3.20	-1.92	-2.21	-.11
5	-2.17	-2.33	-2.54	-3.10	.	-1.96
6	-2.34	-2.53	-2.36	-3.44	-2.87	-1.89
7	-1.94	-2.01	-2.54	-2.40	-1.92	-1.67
8	-2.34	-2.82	.	.	.	-2.73
9	-2.67	-3.08	.	.	.	-3.05
10	-2.19	-2.16	-2.76	.	.	-1.82
11	-3.19	-3.50	-3.40	-3.58	.	-2.21
12	-4.01	-3.56	-3.01	-2.88	-2.31	-1.88
13	-2.26	.	-2.20	-2.04	.	-1.48

TALLA	12M	18M	24M	3A	4A	5A
1	-1,56	-1,53	-1,39	-2,84	-2,99	-2,49
2	-2,59	-2,47	-2,45		-2,8	-2,8
3	-2,94	-2,47	-2,75		-3,03	-2,56
4	-1,89	-2,81	-2,45	-2,06	-2,12	-2,09
5	-1,91	-1,69	-2,34	-2,52		-2,25
6	-2,98	-3,33	-2,98	-4,13	-4,09	-3,06
7	-2,06	-2,81	-3,36	-3,03	-3,26	-3,5
8	-2,98	-2,67				-3,4
9	-2,63	-3				-3,85
10	-2,59	-1,8	-2,45			-2,8
11	-2,24	-3,48	-2,75	-3,68		-4,21
12	-4,34	-3,15	-2,45	-3,03	-2,57	-2,87
13	-1,71		-0,92	-2,38		-2,08

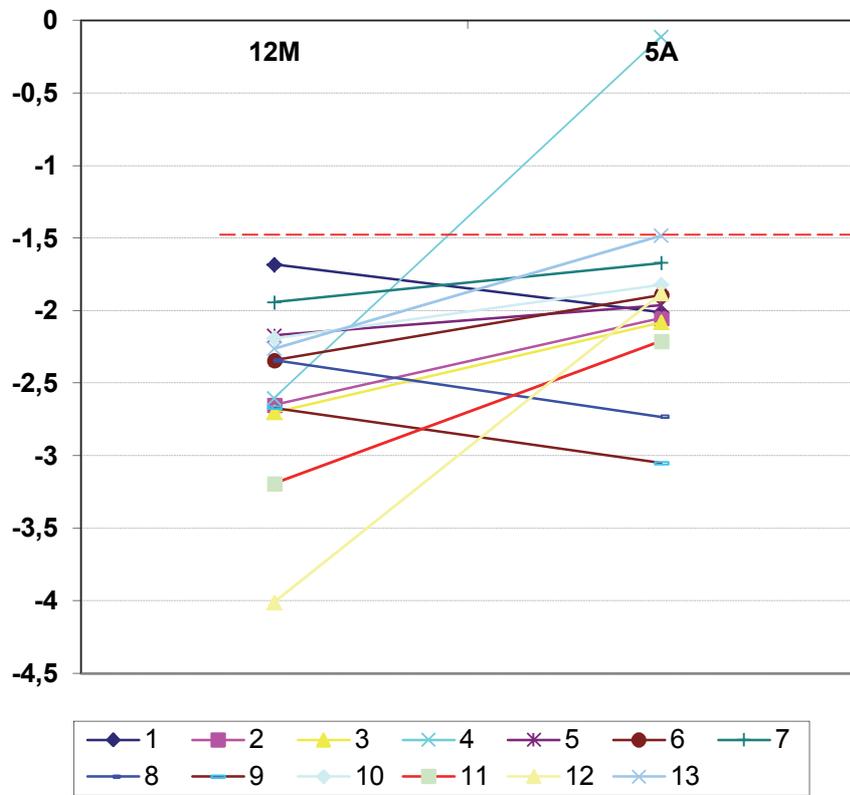
P.CEFAL	12M	18M	24M
1	-.59	-.49	-1.23
2	-2.54	-2.03	-2.02
3	-2.12	-1.65	-1.01
4	-2.12	-2.03	-1.01
5	-1.97	-1.73	-2.54
6	-1.28	-1.42	-1.23
7	-.85	.23	.34
8	-1.62	-2.04	.
9	-1.62	-1.73	.
10	-1.69	-1.28	-1.01
11	-1.27	-1.28	-.33
12	-2.12	-.53	.34
13	-.42	.	-.33

Respecto al peso, de los 13 pacientes al año de vida 2 de ellos presentan una SDS superior a -2 mientras que a los 5 años son 7 pacientes. Respecto a la talla, 4 pacientes presentan una SDS superior a -2 al año de vida y con 5 años todos los pacientes cumplen criterios de NO RECUPERADORES. Existe una pérdida de capacidad de crecimiento por parte de 4 de los pacientes controlados, el resto no realiza crecimiento recuperador (Gráfico 24).

Gráfico 24. Evolución de Talla y Peso de los pacientes considerados NO RECUPERADORES entre el año y los cinco años de vida.



PACIENTES NO RECUPERADORES A LOS 5 AÑOS (PESO)



6.8. Características nutricionales de los pacientes ingresados en la Unidad de neonatología con peso inferior a 1500 gr.

Analizamos las características de la alimentación enteral y/o parenteral durante su ingreso en la unidad de neonatología, junto con el incremento ponderal conseguido. El número de pacientes medidos han sido los siguientes (tabla 20):

Tabla 20. Número y porcentaje de pacientes controlados entre los 7 días y 2 meses de vida postnatal.

Días de vida:	7 días.	15 días.	1 mes.	2 meses.
Número Pacientes:	124	124	124	76
Porcentaje (%):	100	100	100	61,3
Niños n=	66	66	66	43
Niñas n=	58	58	58	33

6.8.1. Alimentación parenteral y enteral.

De los 124 pacientes analizados han precisado alimentación parenteral durante su ingreso 98 casos (79,03%), la duración media ha sido de $11,86 \pm 11,25$ días (Mediana 10 días). Clasificado por sexo los niños presentan una alimentación parenteral durante una media de $12,56 \pm 12,36$ días (Mediana: 11 días) frente a las niñas con $10,28 \pm 9,56$ (Mediana 9 días) días, sin que existan diferencias significativas.

Los pacientes PEG mantienen la alimentación parenteral durante $11,20 \pm 9,93$ días (Mediana: 10 días); los pacientes AEG precisan alimentación parenteral durante $12,08 \pm 11,73$ días (Mediana: 9 días). No existen diferencias significativas.

Los niños medidos a los cinco años con criterio de NO RECUPERADORES han precisado durante el periodo neonatal alimentación parenteral durante $12,09 \pm 6,67$ días (Mediana 12 días). Los niños que alcanzan el percentil 3 en talla han tenido alimentación parenteral durante $10,88 \pm 11,30$ días (Mediana 8,50 días). No se obtienen diferencias significativas.

Respecto al inicio de alimentación enteral, la media global de inicio fue de $2,65 \pm 4,57$ días (Mediana 2 días). Los pacientes PEG tienen una media de inicio de alimentación menor de $1,74 \pm 1,97$ días versus AEG: $2,91 \pm 5,05$ días. Los pacientes NO RECUPERADORES en cambio iniciaron la alimentación enteral más tarde: $3,62 \pm 3,69$ días frente a los RECUPERADORES con una media de $2,47 \pm 2,51$ días. No existen diferencias significativas entre las medias.

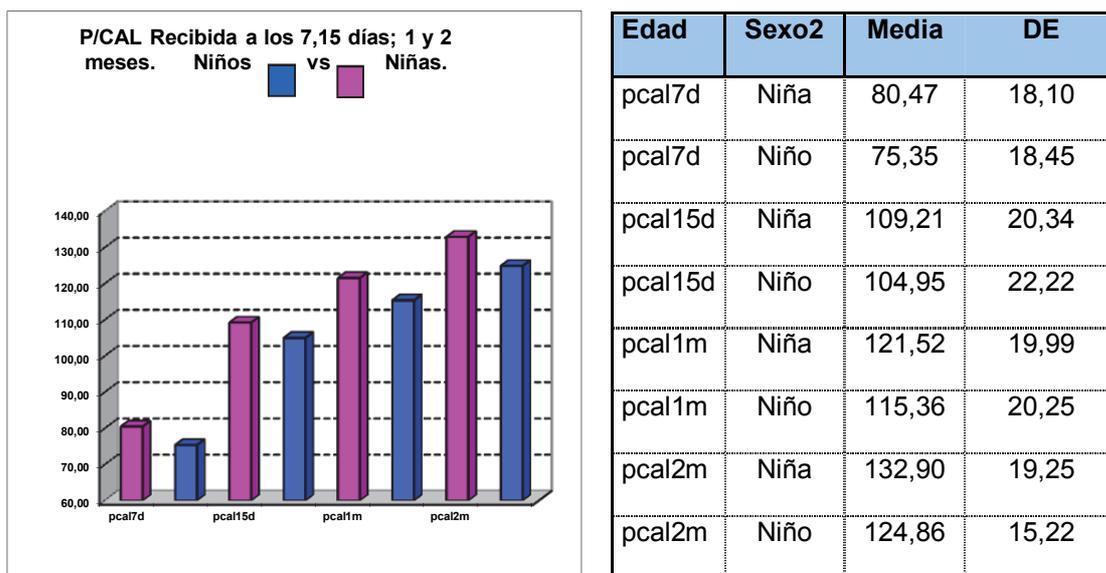
6.8.2. Calorías administradas durante el ingreso hospitalario.

Analizamos el número de calorías por kilogramo de peso administradas a los pacientes durante su ingreso en la Unidad de Neonatología. Los datos quedan expresados en las siguientes tablas y gráficos clasificados por sexo, criterios de PEG y NO RECUPERADORES.

6.8.2.1. Calorías / sexo.

Resultados de Calorías por Kilogramo de peso en pacientes con peso natal inferior a 1500 gr. clasificado por sexo. (Gráfico 25. Tabla 21).

Gráfico 25. Tabla 21. Calorías /peso. Clasificación por peso.

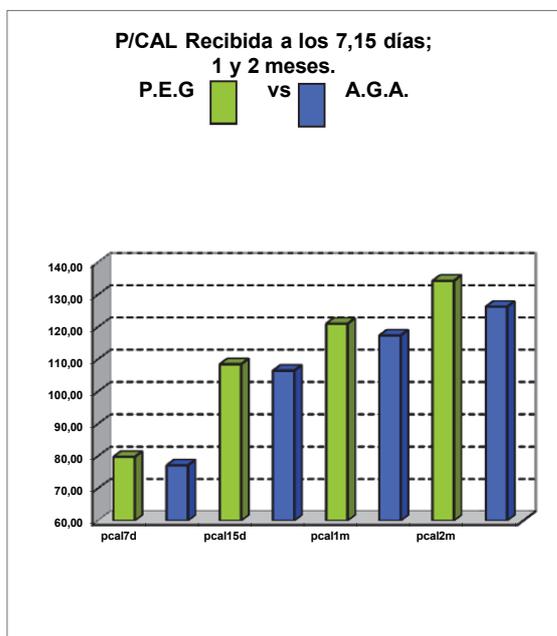


Los pacientes niños han recibido una media de calorías por peso menor que las niñas a todas las edades sin que observemos diferencias significativas.

6.8.2.2. Calorías / criterios de PEG.

Resultados de Calorías por Kilogramo de peso en pacientes con peso natal inferior a 1500 gr. clasificados por criterios de Pequeño para la Edad Gestacional. Gráfico 26. Tabla 22.

Gráfico 26. Tabla 22. Calorías /peso. Clasificación por PEG.



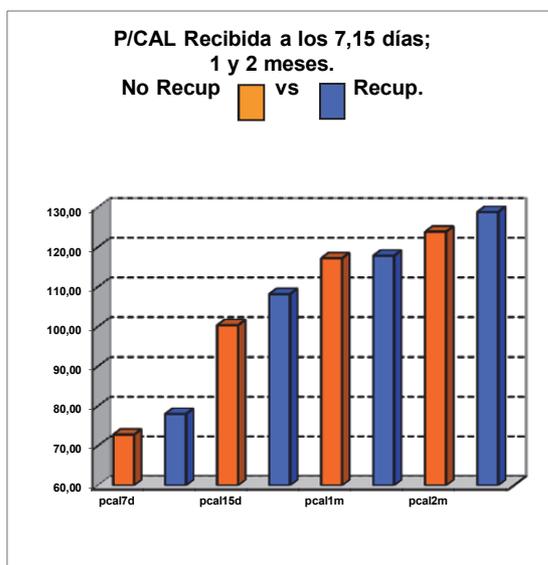
Edad	Criterio	Media	DE
pcal7d	si	79,80	18,11
pcal7d	no	77,18	18,52
pcal15d	si	108,50	25,44
pcal15d	no	106,51	20,23
pcal1m	si	121,06	16,66
pcal1m	no	117,41	21,17
pcal2m	si	134,34	11,92
pcal2m	no	126,29	18,35

Los pacientes PEG, reciben una media de calorías mayor que los AEG, aunque no presentan diferencias significativas.

6.8.2.3. Calorías / NO RECUPERADORES.

Resultados de Calorías por Kilogramo de peso en pacientes con peso natal inferior a 1500 gr. Clasificados por pacientes RECUPERADORES y NO RECUPERADORES. Gráfico 27. Tabla 23.

Gráfico 27. Tabla 23. Calorías /peso. Clasificación por RECUPERADORES/NO RECUPERADORES.



Edad	Clasificación	Media	DE
pcal7d	No Recuperador	72,80	12,54
pcal7d	Recuperador	78,02	19,40
pcal15d	No Recuperador	100,36	19,29
pcal15d	Recuperador	108,19	21,57
pcal1m	No Recuperador	117,21	22,24
pcal1m	Recuperador	117,84	18,75
pcal2m	No Recuperador	123,88	14,41
pcal2m	Recuperador	128,84	16,61

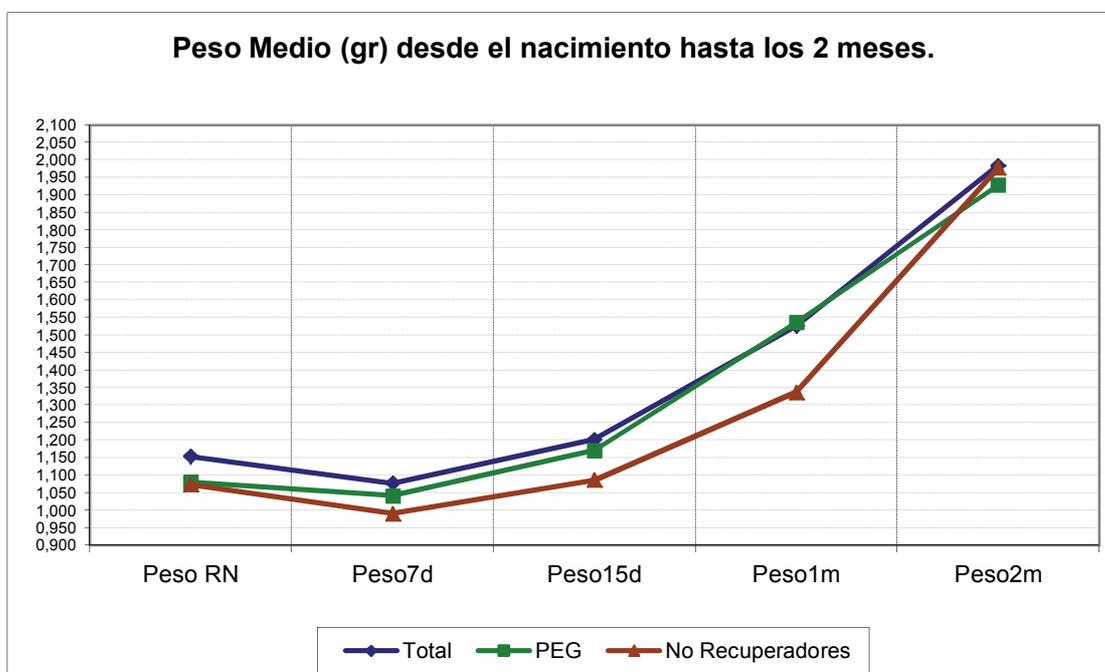
Analizados los pacientes NO RECUPERADORES, el número de calorías por peso que recibieron fueron menor que los RECUPERADORES, en todas las edades durante el ingreso en Neonatología, aunque no hemos observado diferencias significativas.

6.8.3. Análisis del incremento ponderal durante el ingreso hospitalario en la Unidad de Neonatología.

Se ha analizado el peso conseguido por los pacientes durante su ingreso en la Unidad de neonatología. De forma global la media de peso alcanzada a los 15 días es igual o supera a la media del peso de recién nacido. En números absolutos, a los 7 días consiguen recuperar el peso al

nacimiento 21 pacientes (16,94%), a los 15 días de vida 87 pacientes (70,16%) y al mes de vida 123 niños (99,19%). De los Pacientes PEG (27), consiguen alcanzar o superar el peso al nacimiento a los 15 días 22 pacientes (81,48%). Los pacientes NO RECUPERADORES (de talla a los 5 años), alcanzan de nuevo el peso natal en sólo 7 casos (53,85%) a los 15 días y 13 pacientes (100%) al mes de vida (gráfico 28)

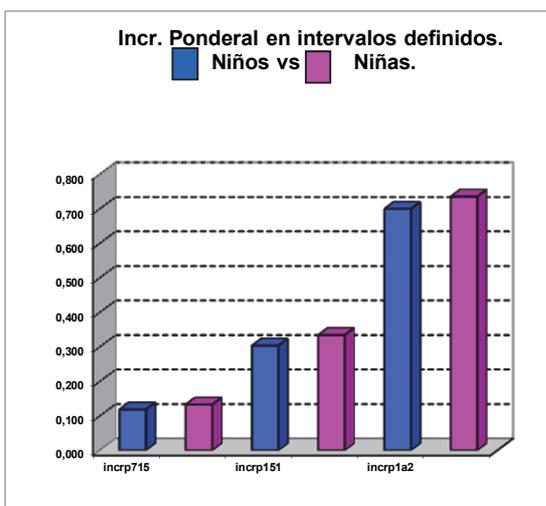
Gráfico 28. Media de Peso obtenido al nacimiento, 7, 15 días; 1 y 2 meses de vida.



Analizamos el incremento ponderal (kg) realizado por los pacientes durante su estancia hospitalaria en tres intervalos de tiempo: a) entre los 7 y 15 días; b) entre los 15 días y 1 mes; c) entre 1 y 2 meses.

Clasificados por sexo; los niños realizan de media un incremento ponderal menor en todos los intervalos respecto a las niñas, aunque no existen diferencias significativas. Gráfico 29. Tabla 24.

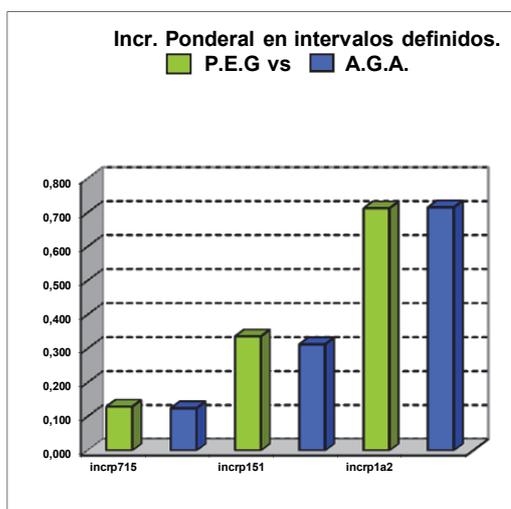
Gráfico 29. Tabla 24. Incremento de peso. Clasificación por sexo.



Intervalos	Sexo	Media	DE
incrp715	Niño	0,119	0,066
incrp715	Niña	0,133	0,080
incrp151	Niño	0,304	0,141
incrp151	Niña	0,335	0,133
incrp1a2	Niño	0,700	0,201
incrp1a2	Niña	0,736	0,173

Los pacientes que cumplen criterios de PEG presentan incremento ponderales ligeramente superiores a los AEG, tampoco existen diferencias significativas (gráfico 30; tabla 25).

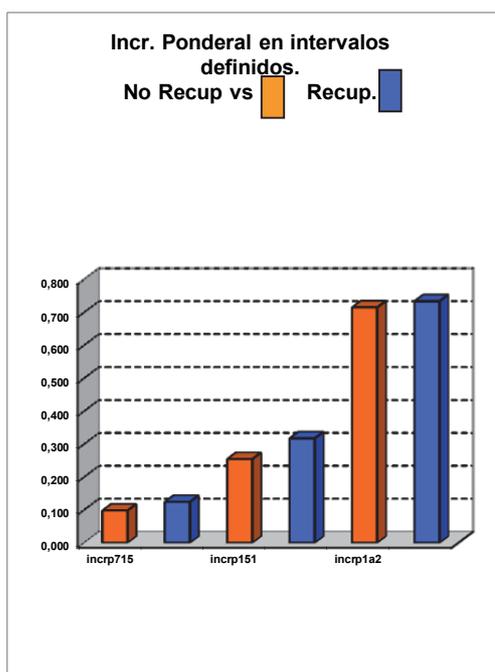
Gráfico 30. Tabla 25. Incremento de peso. Clasificación por PEG/AEG.



Intervalos	PEG	Media	DE
incrp715	si	0,129	0,067
incrp715	no	0,125	0,075
incrp151	si	0,336	0,177
incrp151	no	0,313	0,126
incrp1a2	si	0,713	0,174
incrp1a2	no	0,716	0,195

Los pacientes considerados NO RECUPERADORES en cambio presentan incremento ponderal menor a los RECUPERADORES, no existen diferencias significativas (gráfico 31; tabla 26).

Gráfico 31. Tabla 26. Incremento de peso. Clasificación por PEG/AEG.

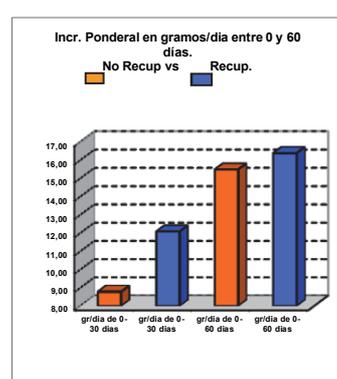
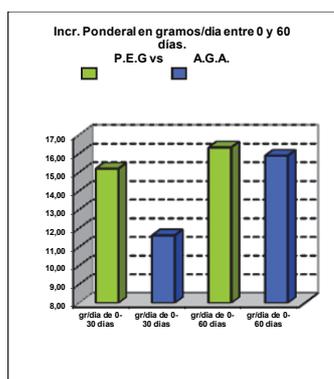
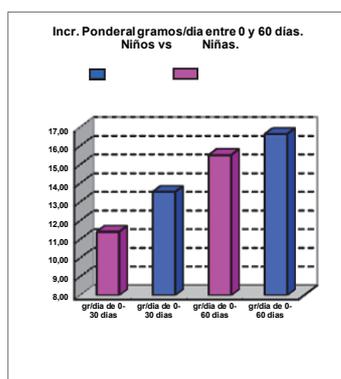


Intervalo	Clasificación	Media	DE
incrp715	No	0,098	0,078
incrp715	Recuperador	0,124	0,067
incrp151	No	0,255	0,130
incrp151	Recuperador	0,318	0,176
incrp1a2	No	0,715	0,207
incrp1a2	Recuperador	0,734	0,195

Se ha analizado la ganancia ponderal diaria conseguida por los pacientes expresado en gramos/día entre el nacimiento y los 30 y 60 días de vida. La media durante los primeros 30 días fue de $12,40 \pm 7,68$ gr/día y en 60 días fue de $15,98 \pm 4,51$ gr/día. Los resultados se expresan en la siguiente tabla y gráfico (tabla 27; gráfico 32), clasificados por sexo, PEG/AEG y recuperación de talla a los 5 años:

Tabla 27. Gráfico 32. Incremento ponderal medio entre los 0-30 y los 0-60 días de vida e ingreso hospitalario. Clasificación por sexo, PEG/AEG y recuperación de talla a los 5 años.

Periodo	Sexo	Media Gr/día	DE	PEG	Media Gr/día	DE	Clasif.	Media Gr/día	DE
0-30	Niño	11,41	6,74	si	15,20	9,58	No Recup	8,78	6,85
0-30	Niña	13,54	8,55	no	11,63	6,93	Recup	12,08	6,84
0-60	Niño	15,52	4,35	si	16,34	3,72	No Recup	15,48	4,99
0-60	Niña	16,64	4,71	no	15,89	4,72	Recup	16,38	4,28



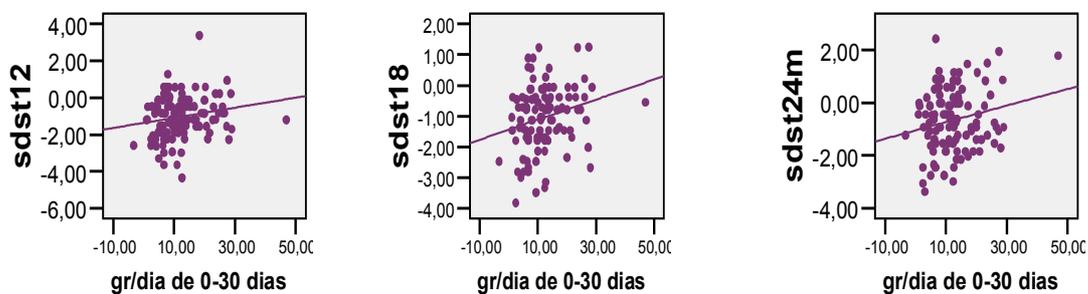
Los pacientes PEG presentan una ganancia ponderal diaria superior a los AEG en ambos intervalos (0-30 y 0-60 días) aunque no se objetivan diferencias significativas. Los pacientes NO RECUPERADORES en cambio realizan una ganancia ponderal diaria menor que los RECUPERADORES, sin existir tampoco diferencias estadísticamente significativas.

Analizadas las correlaciones posibles entre los incrementos ponderales conseguidos durante los primeros dos meses de vida e ingreso hospitalario con la SDS en talla conseguida posteriormente se observa que;

a.- Respecto a los intervalos establecidos desde los 7 hasta los 60 días, existe una correlación estadísticamente significativa y positiva entre el incremento en peso realizado entre los 7 y 15 días, 15 días y 1 mes, 1 y 2 meses de vida con la SDS en talla a los 12 meses de vida. El intervalo entre 15 días y 1 mes presenta a su vez correlación significativa con la talla alcanzada a los 12, 18 y 24 meses de vida postnatal. Gráficos de puntos 33, 34.

b.- Respecto a la ganancia ponderal diaria conseguida durante el primer y hasta el segundo mes de vida, observamos que existe una correlación estadísticamente significativa positiva entre el incremento ponderal diario entre los 0 y 30 días de vida y la talla postnatal conseguida a los 12, 18 y 24 meses. Cuando analizamos la ganancia diaria entre los 0 y 2 meses, la correlación es positiva y significativa con la talla a los 18 meses. Gráficos 35,36.

Gráfico 35 de puntos. Correlación entre el incremento ponderal diario entre los 0 y 30 días de vida con la talla alcanzada a los 12, 18 y 24 meses.



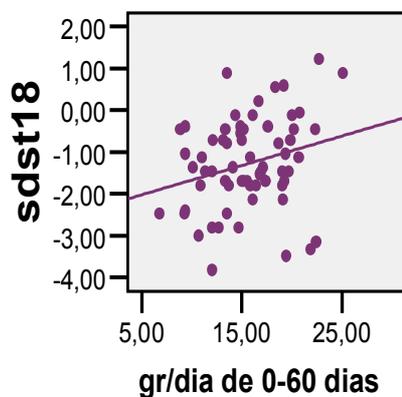
Correlación

De Pearson: 0,189 0,244 0,207

Signific.

Bilateral: 0,037 0,011 0,027

Gráfico 36 de puntos. Correlación entre el incremento ponderal diario entre los 0 y 60 días de vida con la talla alcanzada a los 18 meses.



Correlación

De Pearson: 0,255

Signific.

Bilateral: 0,040

6.8.4. Análisis nutricional. Energía y Macronutrientes.

6.8.4.1. Cuantificación de proteínas.

De los 124 pacientes incluidos en el estudio se recoge el dato del aporte proteico en los siguientes niños (tabla 28).

Tabla 28. Número de pacientes en los que se analiza el aporte proteico.

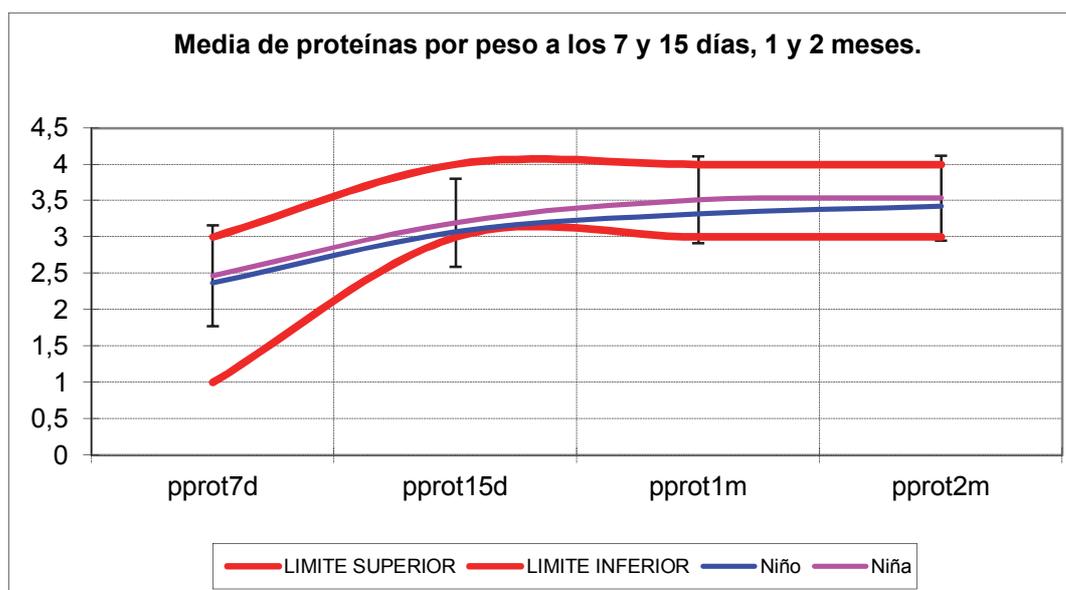
Días de vida	7 días.	15 días.	1 mes.	2 meses.
Número Pacientes:	122	122	120	71
Porcentaje (%):	98,39	98,39	96,77	57,26
P.E.G:	27	27	26	16
Porcentaje (%):	100	100	96,3	59,26
NO RECUPERADORES:	13	13	13	12
Porcentaje (%):	100	100	100	92,31

Analizada la cantidad proteica administrada por kilogramo de peso durante el ingreso en la unidad de neonatología obtenemos los siguientes resultados:

Por sexo, las niñas reciben una mayor aporte proteico medio que los niños entre los 7 días y 2 meses. No existen diferencias significativas (tabla 29; gráfico 37).

Tabla 29. Gráfico 37. Aporte medio proteico en gramos/kilogrammo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por sexo.

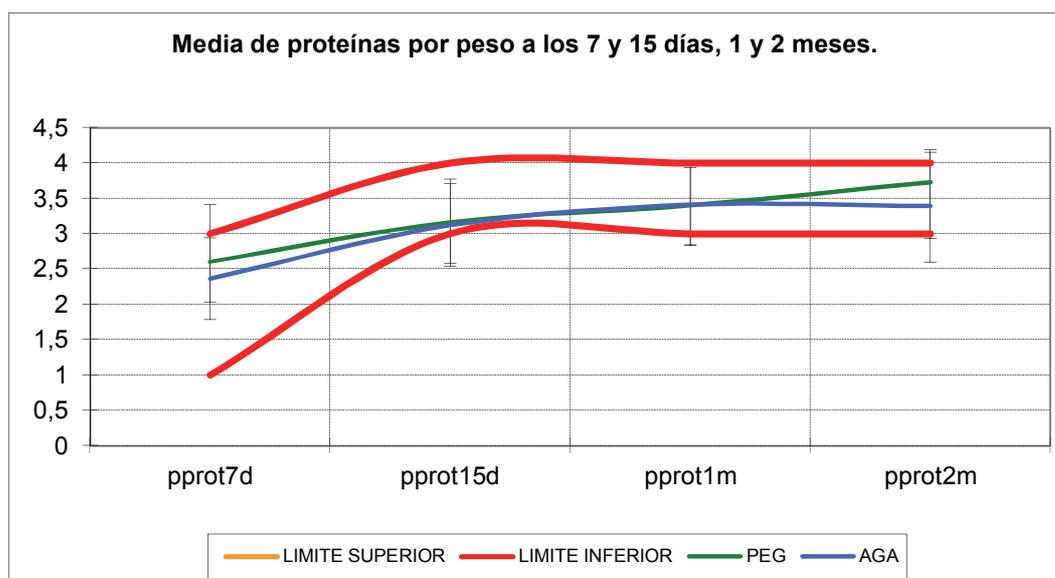
Sexo		p/prot7d	p/prot15d	p/prot1m	p/prot2m
Niño	Media	2,37	3,07	3,32	3,42
	DE	0,69	0,61	0,60	0,58
Niña	Media	2,47	3,20	3,51	3,54
	DE	0,57	0,57	0,49	0,94



Clasificados por criterios de PEG, los pacientes pequeños para la edad gestacional reciben una media de proteínas/kg de peso ligeramente superior a los AEG. No existen diferencias significativas, salvo a los 2 meses con $p=0,03$ (tabla 30; gráfico 38).

Tabla 30. Gráfico 38. Aporte medio proteico en gramos/kilogrammo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por PEG/AEG.

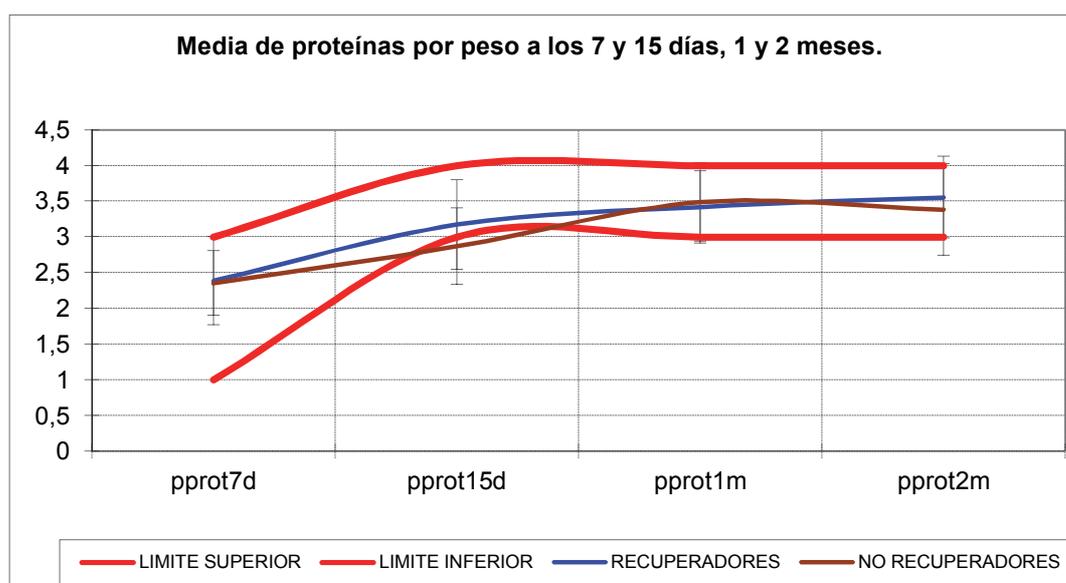
PEG		p/prot7d	p/prot15d	p/prot1m	p/prot2m
si	Media	2,60	3,16	3,40	3,73
	DE	0,80	0,60	0,53	0,42
no	Media	2,36	3,12	3,41	3,39
	DE	0,58	0,59	0,57	0,80



Los pacientes NO RECUPERADORES en talla a los 5 años han recibido un aporte proteico medio menor a los RECUPERADORES, con una diferencia marcada a los 15 días de vida. No existen diferencias estadísticamente significativas (tabla 31; gráfico 39).

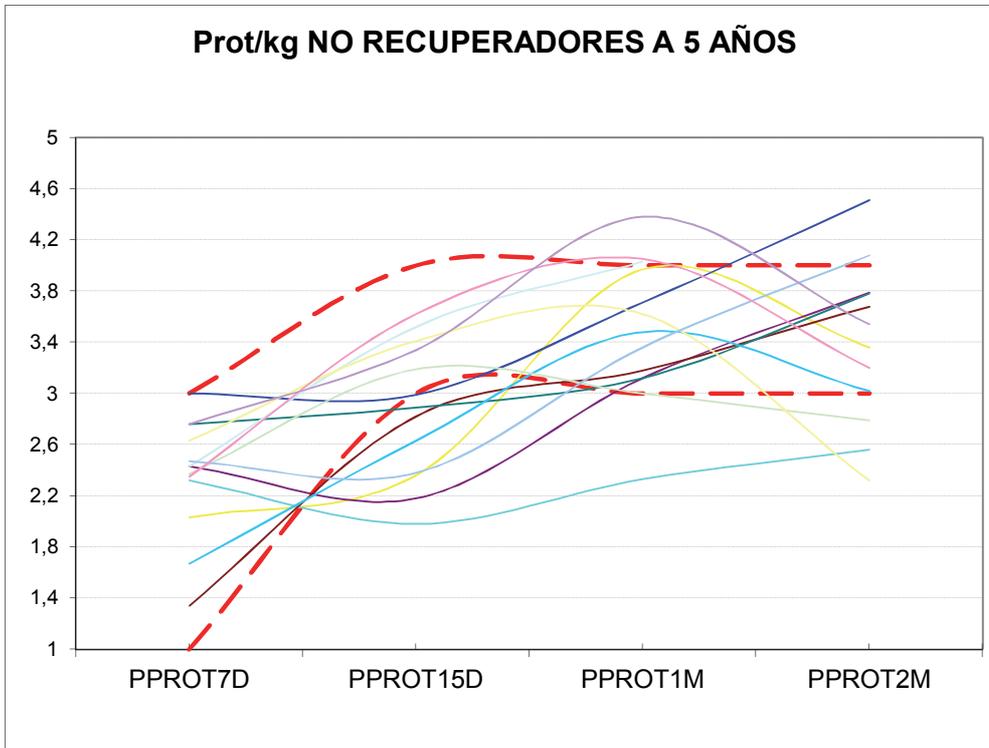
Tabla 31. Gráfico 39. Aporte medio proteico en gramos/kilogrammo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por recuperación de talla a los 5 años.

Clasificación		p/prot7d	p/prot15d	p/prot1m	p/prot2m
Recup.	Media	2,39	3,17	3,42	3,56
	DE	0,62	0,63	0,50	0,57
No Recup.	Media	2,35	2,87	3,49	3,39
	DE	0,45	0,54	0,55	0,64



Los pacientes NO RECUPERADORES con 7 días de vida reciben entre 2-3 gr/kg/día salvo 2 pacientes que están por debajo de 2 gr/kg/día (1,67 y 1,34 g/kg/día). Con 15 días de vida sólo 5 pacientes presentan un aporte proteico superior a 3 gr/kg de peso. Gráfico 40.

Gráfico 40. Proteínas por kilogramo de peso administradas a los 13 pacientes considerados NO RECUPERADORES en talla a los 5 años.



6.8.4.2. Cuantificación de Hidratos de Carbono.

De los 124 pacientes incluidos en el estudio se recoge el dato del aporte en Hidratos de Carbono en los siguientes (tabla 32):

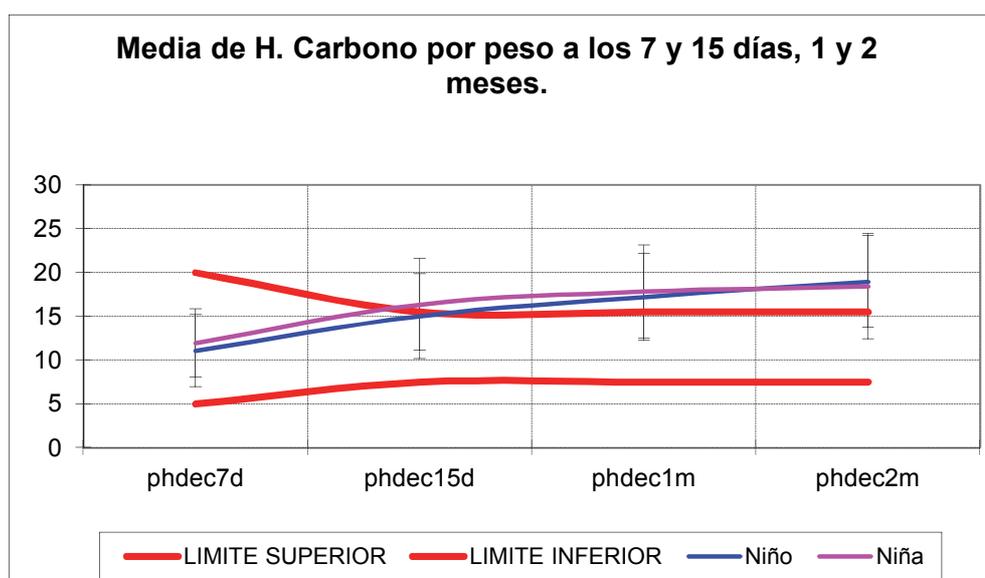
Tabla 32. Número de pacientes en los que se analiza el aporte de hidratos de carbono.

Días de vida	7 días.	15 días.	1 mes.	2 meses.
Número Pacientes:	122	122	120	71
Porcentaje (%):	98,39	98,39	96,77	57,26
P.E.G:	27	27	26	16
Porcentaje (%):	100	100	96,3	59,26
NO RECUPERADORES:	13	13	13	12
Porcentaje (%):	100	100	100	92,31

Clasificados los pacientes por sexo, las niñas reciben una media de Hidratos de Carbono superior a los niños salvo a los dos meses de vida. No se observan diferencias estadísticamente significativas. Tabla 33. Gráfico 41.

Tabla 33. Gráfico 41. Aporte medio de hidratos de carbono en gramos/kilogrammo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por sexo.

Sexo		p/hc7d	p/hc15d	p/hc1m	p/hc2m
Niño	Media	11,06	15,03	17,22	18,96
	DE	4,09	4,85	4,95	5,23
Niña	Media	11,94	16,34	17,83	18,41
	DE	3,87	5,26	5,33	6,01



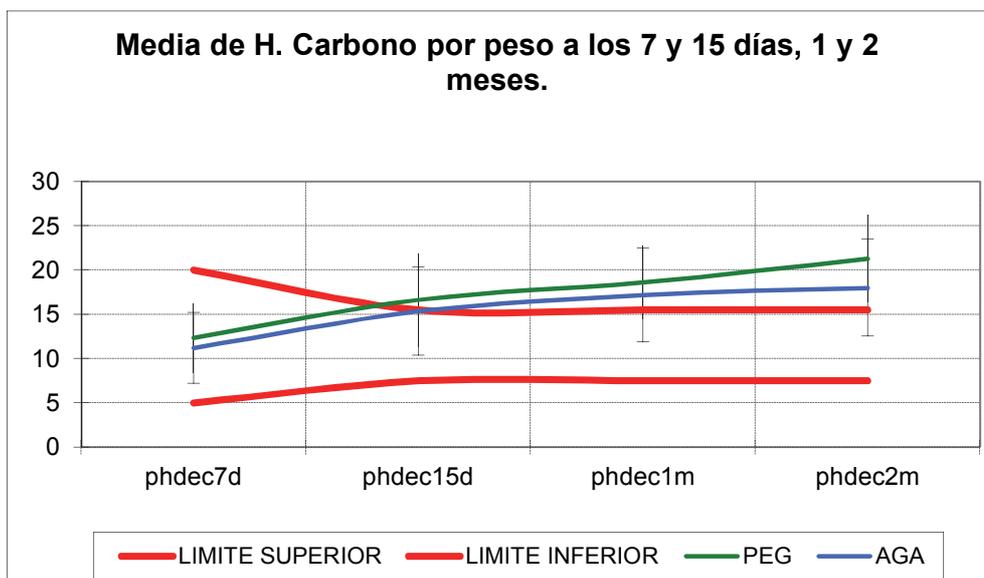
A partir de los 15 días, en ambos sexos los gramos/kg de Hidratos de Carbono administrados son superiores de media a los valores recomendados.

Clasificados por criterios de PEG, los pacientes pequeños para la edad gestacional reciben una media de Hidratos de Carbono/kg de peso superior a los AEG.

No existen diferencias significativas, salvo a los 2 meses de vida con $p=0,031$. Tabla 34. Gráfico 42.

Tabla 34. Gráfico 42. Aporte medio de hidratos de carbono en gramos/kilogramo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por PEG/AEG.

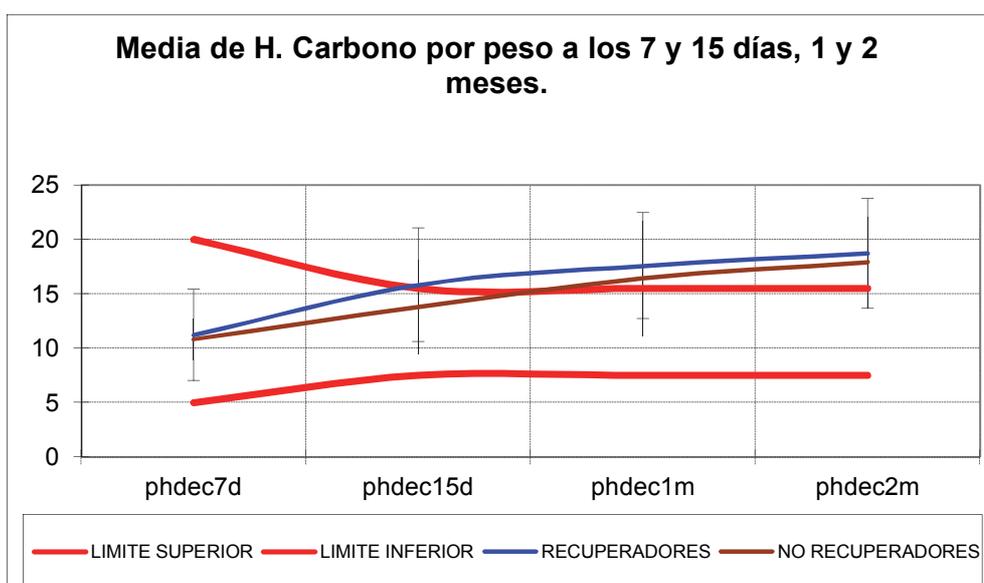
PEG		p/hc7d	p/hc15d	p/hc1m	p/hc2m
si	Media	12,34	16,64	18,61	21,29
	DE	3,93	5,26	4,12	4,94
no	Media	11,22	15,35	17,18	18,00
	DE	4,01	5,00	5,33	5,49



Los pacientes NO RECUPERADORES en talla a los 5 años han recibido un aporte de Hidratos de Carbono menor a los RECUPERADORES, sin que se observen diferencias estadísticamente significativas. Tabla 35. Gráfico 43.

Tabla 35. Gráfico 43. Aporte medio de hidratos de carbono en gramos/kilogrammo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por recuperación en talla a los 5 años.

Clasificación		p/hc7d	p/hc15d	p/hc1m	p/hc2m
Recup.	Media	11,20	15,81	17,58	18,70
	DE	4,19	5,22	4,86	5,06
No Recup.	Media	10,83	13,81	16,43	17,93
	DE	1,91	4,33	5,33	4,20



6.8.4.3. Cuantificación de Lípidos.

De los 124 pacientes incluidos en el estudio se recoge el dato del aporte lipídico en los siguientes (tabla 36):

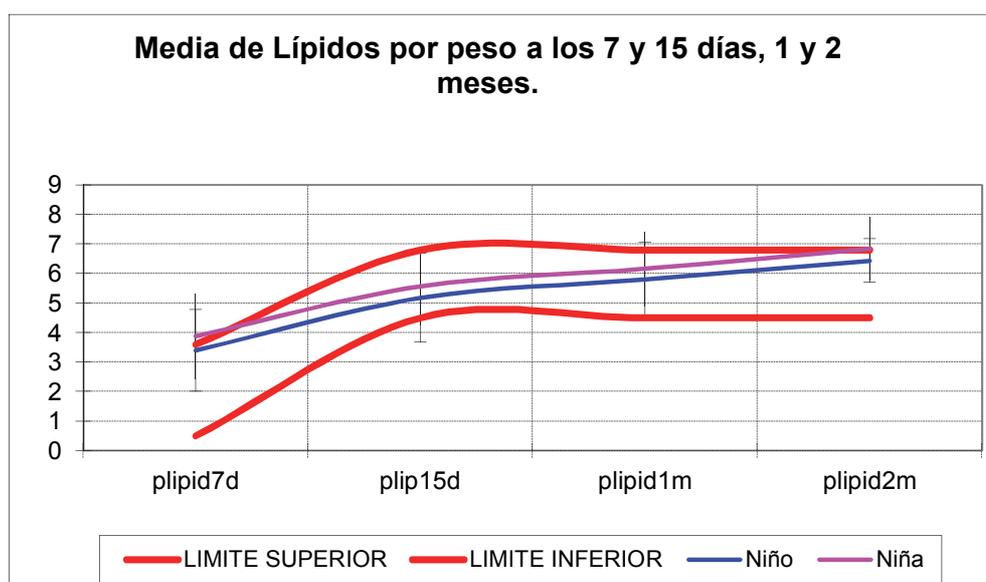
Tabla 36. Número de pacientes en los que se analiza el aporte de hidratos de carbono.

Días de vida	7 días.	15 días.	1 mes.	2 meses.
Número Pacientes:	122	122	120	71
Porcentaje (%):	98,39	98,39	96,77	57,26
P.E.G:	27	27	26	16
Porcentaje (%):	100	100	96,3	59,26
NO RECUPERADORES:	13	13	13	12
Porcentaje (%):	100	100	100	92,31

De forma global, los niños han recibido una media de aporte lipídico inferior a las niñas sin que existan diferencias significativas. Tabla 37. Gráfico 44.

Tabla 37. Gráfico 44. Aporte medio de lípidos en gramos/kilogrammo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por sexo.

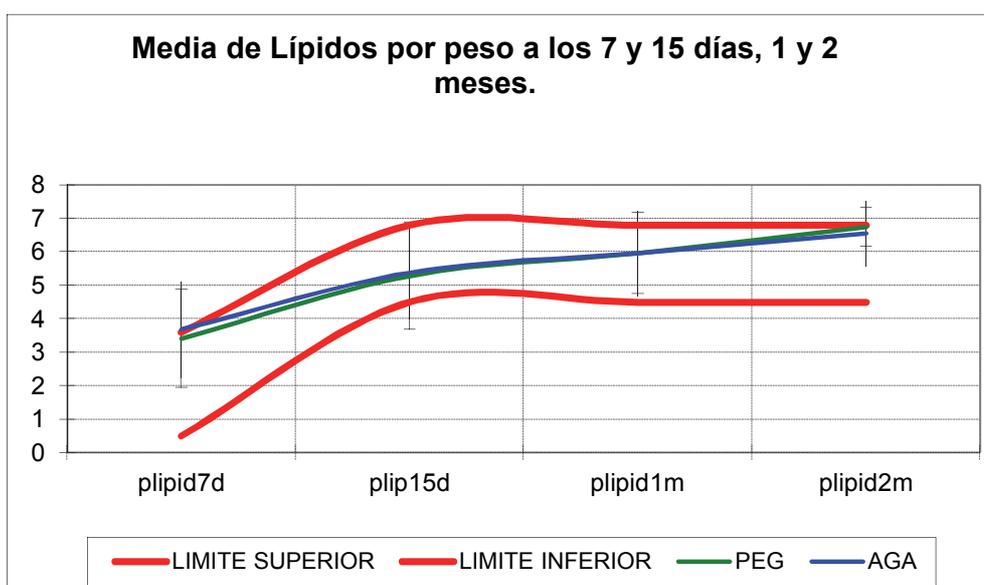
Sexo		p/lipid7d	p/lip15d	p/lipid1m	p/lipid2m
Niño	Media	3,40	5,18	5,80	6,44
	DE	1,39	1,50	1,25	0,74
Niña	Media	3,89	5,57	6,16	6,85
	DE	1,45	1,33	1,25	1,07



Clasificados por criterios de PEG, los pacientes pequeños para la edad gestacional reciben una media de aporte en lípidos ligeramente inferior a los AEG sin evidenciar diferencias significativas. Tabla 38. Gráfico 45.

Tabla 38. Gráfico 45. Aporte medio de lípidos en gramos/kilogrammo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por PEG/AEG.

PEG		p/lipid7d	p/lip15d	p/lipid1m	p/lipid2m
si	Media	3,41	5,28	5,96	6,75
	DE	1,46	1,61	1,22	0,58
no	Media	3,68	5,38	5,97	6,55
	DE	1,43	1,39	1,27	0,97



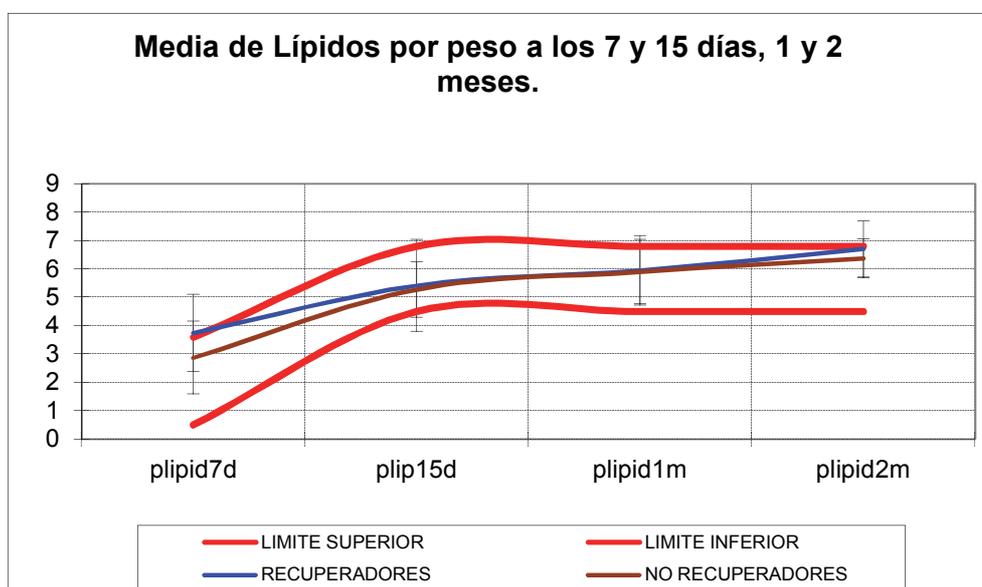
Los pacientes NO RECUPERADORES en talla a los 5 años han recibido un aporte lipídico menor a los RECUPERADORES, existiendo

diferencias estadísticamente significativas a los 7 días de vida ($p=0,041$).

Tabla 39. Gráfico 46.

Tabla 39. Gráfico 46. Aporte medio de lípidos en gramos/kilogrammo de peso a los 7,15 días; 1 y 2 meses de vida postnatal. Clasificación por recuperación en talla a los 5 años.

Clasificación		p/lipid7d	p/lip15d	p/lipid1m	p/lipid2m
Recup.	Media	3,74	5,41	5,94	6,70
	DE	1,35	1,63	1,22	1,00
No Recup.	Media	2,87	5,28	5,90	6,37
	DE	1,29	0,98	1,15	0,69



7. Discusión.

El desarrollo progresivo en cuanto a la atención al recién nacido prematuro y/o con muy bajo peso al nacimiento; asociado al avance tecnológico empleado en su cuidado; ha creado una demanda social muy importante tras pasar el periodo de atención neonatal y ha supuesto un importante beneficio sanitario. Adecuar su crecimiento y desarrollo de forma similar al resto de niños de su misma edad nacidos en tiempo y condiciones óptimas, supone un reto para todos los especialistas en pediatría que se encargan de su cuidado.

Socialmente hay aspectos que han cambiado; la concepción se produce cada vez con más frecuencia a una edad mayor, en muchas ocasiones fruto de técnicas no naturales que incrementan la posibilidad de embarazos múltiples, partos a una edad gestacional menor a las 37 semanas y peso bajo al nacimiento.

Se ha demostrado de forma satisfactoria que se está consiguiendo un aumento importante de la supervivencia de estos pacientes ⁽⁸⁷⁾, que

requieren una atención muy estrecha durante los primeros meses de vida intentando minimizar las posibles consecuencias fisiopatológicas que pueden desencadenar su inmadurez extrema, con especial énfasis en la morbilidad neurológica ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾.

En la actualidad, los seguimientos individualizados y controlados de los embarazos múltiples y/o de riesgo, y en general de toda la asistencia obstétrica nos permiten conocer situaciones intrínsecas y extrínsecas a la gestación, que pueden provocar una disminución en el desarrollo de los fetos presentando una auxología al nacimiento y para su edad gestacional, que no es acorde con los parámetros estándar establecidos. Por otra parte existen partos prematuros asociados a factores favorecedores como son: parto pretérmino previo, bajo peso al nacimiento, infección urinaria durante el embarazo...; y otros que se añaden situaciones laborales como: permanecer en pie más de dos horas, nivel de estrés importante asociado a problemas familiares principalmente y financieros ⁽⁹⁰⁾ ⁽⁹¹⁾, con trascendencia importante en la evolución, seguimiento y valoración futura de posibles tratamientos en estos niños.

Existe una tendencia que va progresivamente en aumento de la cantidad de recién nacidos con peso inferior a los 1500 gramos en nuestra comunidad que en la actualidad no llega al 1%, pero que se prevé un futuro aumento por los embarazos originados por los sistemas de fecundación artificial junto con condicionantes maternos y ambientales que pueden hacer

rebasar esa cifra; lo que supone en nuestra comunidad la posibilidad de presentar hasta 50 recién nacidos por año.

Esta tendencia requiere adaptar las unidades de neonatología receptoras de estos pacientes, intentando disminuir al máximo la potencial morbilidad que pueden padecer. Para esto se elaboran protocolos de atención al recién nacido pretérmino de diferentes grados y al nacido con peso bajo, muy bajo o extremadamente bajo para su edad gestacional. En estos se incluyen los tratamientos para problemas respiratorios, neurológicos, cardiológicos, digestivos, infecciosos...etc. con una especial atención a la nutrición que es básica, independientemente de la vía de aporte, y que puede tener consecuencias evolutivas posteriores.

En nuestra población, hemos seleccionado aquellos niños que al nacimiento han presentado un peso inferior a 1500 gramos (incluidos los menores de 1000 gramos denominados recién nacido de peso extremadamente bajo), porque son pacientes que ingresan todos en la unidad de neonatología y con posterior seguimiento en la consulta externa de neonatología. El control evolutivo permite conocer y garantizar si realizan un adecuado crecimiento recuperador, sobrepeso, obesidad con posible riesgo posterior de síndrome metabólico, aunque no es objetivo de esta tesis.

Se ha realizado un estudio por tanto descriptivo y retrospectivo de dicha población durante los cinco años posteriores a su nacimiento

incluyendo el periodo de ingreso hospitalario y el seguimiento posterior al alta. A los cinco años, con todos aquellos pacientes que continuaban acudiendo a control, hemos comprobado su crecimiento.

En nuestra casuística, existe un predominio de pacientes masculinos que se mantiene en prácticamente todas las clasificaciones del estudio. De forma global los niños con peso inferior a 1500 gramos incluidos en nuestra población presentan de media, un peso, talla y perímetro cefálico menor que las niñas, y esto se mantiene y cumple cuando valoramos el crecimiento postnatal. Existen estudios con pacientes de muy bajo peso y/o prematuridad en la que se observa como el crecimiento recuperador realizado por las niñas es más rápido que los niños tanto en peso como en talla, en cambio el perímetro cefálico evoluciona de forma similar en ambos ⁽⁹²⁾. Hack et al, realizaron un seguimiento a recién nacidos con muy bajo peso durante 20 años, y observaron cómo; en relación al sexo, las niñas recuperaban primero la talla, y mantenían en todos los puntos analizados un peso, talla e índice de masa corporal superior al de los niños. De igual forma que ocurre en nuestra población estudiada, en el que las niñas presentan en la mayor parte de los puntos analizados una SDS en talla superior a la de los niños. Aquellos que habían sido clasificados como Pequeños para la Edad Gestacional mantenían peso y talla con valores inferiores a los Adecuados para la Edad Gestacional ⁽⁹³⁾.

Para la clasificación de los recién nacidos hemos utilizado los criterios auxológicos de las tablas de Delgado (1996) ⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾. Estas tablas fueron las

primeras que se publicaron en población española teniendo en cuenta el dimorfismo sexual y las desviaciones estándar de cada punto de corte que sin duda hace más correcta la clasificación.

Atendiendo a los parámetros auxológicos al nacimiento y comparándolos con la población de referencia los recién nacidos los hemos clasificados en Pequeños para la Edad Gestacional, siempre que la talla y/o el peso se encontrase inferior a -2 SDS y Adecuados para la Edad Gestacional si están entre -2 y +2 SDS. Esta clasificación es muy importante por las implicaciones terapéuticas futuras, puesto que se ha demostrado como un porcentaje de niños PEG que oscila entre el 10 y 30%, no logran alcanzar en ningún momento de su crecimiento el percentil 3 para las tablas de referencia, al no realizar de forma eficaz un crecimiento recuperador⁽⁹⁴⁾ suficiente que haga que se equiparen a los niños de su misma edad. Las causas que generan o impiden ese crecimiento recuperador no han sido aclaradas completamente y se piensa que existe una cierta resistencia a la acción de la hormona de crecimiento por parte de estos niños ⁽⁹⁵⁾ ⁽⁹⁶⁾. Son pacientes que durante su etapa prenatal han sufrido en la mayoría de las ocasiones situaciones de restricción metabólica y nutricional que ha hecho que su actividad metabólica se adapte a esa situación de restricción (definido como alteración del programador metabólico)⁽⁹⁷⁾ ⁽⁹⁸⁾ ⁽⁹⁹⁾.

Un estudio realizado por Dr. De Carlos Castresana et al. ⁽¹⁰⁰⁾, en recién nacidos pretérminos de menos de 1500 gr. Analizaba como a los dos años de edad corregida, tanto el peso como la talla, mantenían un

importante retraso del crecimiento respecto a estándares normales, siendo el peso el parámetro más afectado en su evolución.

No todos los recién nacidos PEG presentan postnatalmente una talla baja, como hemos referido con anterioridad, la mayoría si son capaces de realizar ese crecimiento recuperador que les garantiza un adecuado desarrollo estatural. En la actualidad se insiste en el control en este tipo de niños de su ganancia ponderal que puede asociarse a problemas metabólicos y endocrinológicos como hiperandrogenismo, hiperinsulinismo,⁽¹⁰¹⁾ adrenergia y/o pubertad precoz^{(102) (103)}.

Noël NB Knops et al⁽¹⁰⁴⁾, analizan una población de 753 pacientes seguidos durante 10 años, clasificados según la edad de gestación y su peso y talla al nacimiento en pequeños para su edad gestacional y adecuados para su edad gestacional; y según la ganancia ponderal en los primeros 3 meses. Los pacientes con menor edad gestacional y que cumplen criterios de PEG son los que presentan un mayor retraso de crecimiento, con especial incidencia en los niños. Los pacientes que ganan más de 3500 gr. en los primeros tres meses también presentan un mejor crecimiento recuperador y se postula como un factor determinante para la realización de un “catch-up” adecuado.

En la población de niños con peso inferior a 1500 gramos se ha descrito como un alto porcentaje de pacientes realizan el crecimiento de recuperación (catch-up), de peso y talla a los 4 años de edad corregida. Los

niños con peso inferior a 1000 gramos pueden realizarlo de forma menos eficaz. Existen múltiples factores que se han relacionado con la realización del crecimiento recuperador, entre los que se encuentra el peso natal, la ganancia de peso en los primeros días de vida, el sexo, la introducción temprana de la alimentación enteral.

Los pacientes PEG en la actualidad pueden ser tratados con Hormona de Crecimiento cuando no han realizado crecimiento recuperador de forma adecuada y su talla este por debajo de -2 SDS a los 4 años de vida o 2 años de edad corregida ⁽¹⁰⁵⁾ ⁽¹⁰⁶⁾. Existen estudios que comparan niños nacidos con muy bajo peso con los pequeños para la edad gestacional, existiendo muchas similitudes entre ambos y sobre todo en su crecimiento. Ranke et al ⁽¹⁰⁷⁾, realiza un seguimiento de 97 niños con peso natal inferior a 1500 gr. durante 4 años, haciendo especial hincapié en que aquellos niños PEG que no recuperan peso y/o talla, y describe que tienen con mayor frecuencia problemas neurológicos y retraso psicomotor frente a los pacientes RECUPERADORES.

No existen factores durante el periodo perinatal que nos indiquen qué niños van a susceptibles de tratamiento. En nuestra muestra, de 27 pacientes PEG controlados, han sido medidos a los 5 años 19, y cuatro de ellos no ha conseguido llegar a -2 SDS en talla. El resto ha conseguido realizar un crecimiento recuperador óptimo y no son susceptibles de tratamiento.

Se ha comprobado en algunos estudios que los niños que en su vida postnatal crecen lentamente y a los 2 o 3 meses de edad su peso y/o talla está por debajo de -2 SDS tiene un comportamiento en su crecimiento posterior al año de vida similar a los PEG ⁽¹⁰⁸⁾; pero en cambio actualmente no se benefician de un tratamiento con hormona de crecimiento; incluso se plantea una nueva nomenclatura para estos pacientes: PEGR (Preterm Extrauterine Growth Retardation) ⁽¹⁰⁹⁾.

En nuestra población; observamos cómo esta ganancia de peso es diferente en función de las características del paciente. De forma global, el aumento ponderal a los dos meses es similar de media en todos los niños analizados, sin embargo hasta el mes de edad se comprobó cómo las niñas tienen una ganancia mayor, al igual que los niños PEG, mientras que la población de niños NO RECUPERADORES presentan una ganancia menor sin significación estadística. Este dato es muy importante puesto que el análisis de sus patologías y su nutrición nos ha ayudado a determinar el valor de los resultados obtenidos. Es posible que el número de pacientes con talla inferior a -2 SDS a los cinco años en nuestra población estudiada sea pequeño e influya en la significación estadística de las comparaciones realizadas con los que sí recuperaron talla. El dato obtenido sí que nos revela que es posible, que aquellos que su crecimiento es más lento y no son PEG, serán pacientes candidatos en el futuro a un estudio de crecimiento que descarte problemas hormonales y/o nutricionales y por tanto candidatos a futuros tratamientos con hormona de crecimiento.

Si establecemos una correlación entre el incremento de peso diario y longitud durante el periodo postnatal hasta los 30 y 60 días de vida, con el crecimiento realizado a partir del primer año, observamos como existe una correlación marcada y significativa hasta los 24 meses de edad. Por tanto es importante determinar que los primeros 60 días de vida del paciente con bajo peso natal constituye un periodo básico y primordial en su crecimiento que puede influir notablemente en el comportamiento que realice posteriormente a partir del primer año.

Hemos observado como la estancia hospitalaria presenta una influencia decisiva en la evolución de estos niños. Es un momento especial, con gran morbilidad en la mayoría de ellos en los que mantener una homeostasis adecuada metabólicamente, junto con su nutrición y el tratamiento de las patologías asociadas a su prematuridad y/o bajo peso condiciona de forma notable su desarrollo posterior. La estancia en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos también son cruciales, puesto que son pacientes con una carga patológica y morbilidad muy grandes, en los primeros días de vida y en los que debemos evitar el desarrollo y evolución del catabolismo.

Respecto al análisis energético; en nuestro estudio hemos analizado el aporte de nutrientes que se ha administrado en forma de proteínas, hidratos de carbono y lípidos, junto con el aporte calórico global. La suma de éstos en las diferentes formas de alimentación a lo largo del periodo estudio entre el 7º día y los 2 meses de vida durante el ingreso hospitalario.

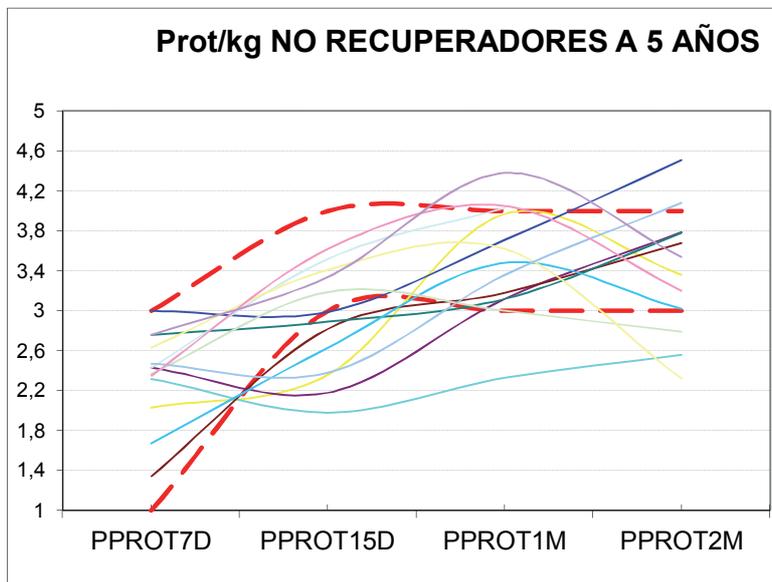
Los regímenes nutricionales empleados en las Unidades de Neonatología en la evolución de los pacientes con muy bajo peso al nacimiento seguían antiguamente normas restrictivas que desencadenaban problemas en su desarrollo, incluido el neurológico.

En nuestra población, en relación a las proteínas, observamos como a los 15 días, la media de gramos/peso administrado en ese momento se encuentra en el límite bajo de las recomendaciones actuales ^{(72) (110) (111)}. Este mismo patrón aparece cuando se segrega los pacientes por AEG/PEG. Es llamativo observar que en el caso de los NO RECUPERADORES, la media de proteínas está en el límite bajo de las recomendaciones establecidas. En la literatura, se han descrito y comparado grupos de pacientes con bajo peso al nacimiento en los que las pautas nutricionales han sido diferentes, una clásica con bajo contenido proteico y calórico, y otra actual con un aumento considerable de la administración de proteínas de al menos 2,5 gr/kg. La ganancia en peso, talla y perímetro cefálico era significativa en aquellos en los que se realizó un aporte superior e individualizado ⁽¹¹²⁾.

Aunque no encontramos significación estadística en la comparación de medias, creemos que se trate de un aspecto clave el cuándo y cómo los recién nacidos de muy bajo peso alcanzan la recuperación del peso al nacimiento, porque marcará la evolución posterior del paciente. Si observamos el Gráfico 39, donde se expresa de forma individual la

evolución del aporte proteico entre los 7 días y 2 meses, en pacientes NO RECUPERADORES; vemos cómo en algunos pacientes disminuye la administración de proteínas probablemente debido a su situación clínica

Gráfico 47. Proteínas por kilogramo de peso administradas a los 13 pacientes considerados NO RECUPERADORES en talla a los 5 años.



Por tanto el aporte proteico en los primeros días tras su nacimiento, principalmente en los 15 días de vida puede estar en relación con un adecuado crecimiento en talla posterior, como ha ocurrido en nuestra casuística.

Existen estudios en los que el aporte proteico a altas dosis se administra desde el primer día de vida, y en pacientes con patología

perinatal severa. Se administran cantidades de proteínas de hasta 3,5 gr/kg/día, y que son toleradas sin complicaciones metabólicas ni respiratorias asociadas ⁽⁷¹⁾.

La necesidad de realizar un cambio en el tipo de pauta de administración proteica se basa en múltiples estudios en animales en los que se ha observado cómo es necesario, en periodos medios de gestación, ratios entre 3,5 y 4,6 gr/kg/día de aminoácidos para la síntesis proteica adecuada ⁽¹¹³⁾. Por tanto en pacientes con bajo peso y que además nazcan con edades gestacionales muy tempranas teóricamente necesitarán aportes de aminoácidos similares a los que recibirían intraútero. En esto se basan las nuevas estrategias en aportes de nutrientes de forma global y a dosis superiores a las empleadas en el pasado. Uno de los pasos fundamentales para evitar además la toxicidad de las soluciones parenterales empleadas es que la dosis aportada se ajuste incluso a las semanas de gestación que corresponde al recién nacidos: entre la 24 y 30 semanas los requerimientos de aminoácidos serían de 3,6-4,8 g / kg / día; entre la 30 y 36 semanas precisarían de 2-3 g / kg / día.

La mayoría de los trabajos que comparan el crecimiento de pacientes prematuros y/o de muy bajo peso con diferentes pautas de administración de los diferentes nutrientes, realizan controles de pacientes hasta el alta de las unidades neonatales. Los que recibieron un aporte superior de proteínas presentan un desarrollo mayor de peso, longitud y perímetro cefálico, consiguiendo altas incluso en edad gestacional corregida menores que en

aquellos en los que se administró pautas más restrictivas ⁽¹¹⁴⁾. Es muy conocido que en el crecimiento, a partir del tercer año de edad, la nutrición de los niños influye de forma esencial a mantener un ritmo adecuado y no excesivo de ganancia pondero-estatural. Es imprescindible conocer si esta situación restrictiva que experimentaron durante el periodo fetal, continua posnatalmente en la primera etapa de su vida y ha influido en el crecimiento posterior produciéndose un crecimiento lento durante la etapa preescolar.

En relación con los Hidratos de Carbono, la mayoría de los pacientes a partir de los 15 días de vida han recibido un aporte superior a las recomendaciones, con una media superior a los 15 gramos/peso, probablemente en relación a las posibles variaciones de su glucemia y la necesidad de mantener su nivel en valores normales.

Analizados los pacientes NO RECUPERADORES presentan aportes menores a los RECUPERADORES pero sin existir una significación estadística. Los hidratos de carbono son básicos en la generación y producción de energía, y ayudan a garantizar una adecuada ganancia ponderal. Es importante analizar si existe una relación entre el índice de masa corporal de estos pacientes en su vida postnatal y la administración de hidratos de carbono, puesto que existe un relación estrecha de estos niños con un posterior sobrepeso, obesidad y el síndrome metabólico, aunque no es objetivo de la tesis.

La administración de lípidos durante el ingreso hospitalario se ha mantenido en valores adecuados a las recomendaciones establecidas. Clasificados los pacientes por su recuperación en talla y analizados los NO RECUPERADORES se comprueba que han recibido un aporte discretamente menor durante los primeros siete días de vida sin que exista una probable repercusión sobre su crecimiento postnatal. Serán necesarios series más amplias que puedan analizar estos datos y observar la tendencia de estos pacientes.

Actualmente las terapias nutricionales parenterales en pretérminos de muy bajo peso, inician el aporte lipídico durante el primer día de vida y a dosis de 3g/kg de peso/día ⁽⁶³⁾.

Por tanto, la alimentación y el aporte energético de los niños con bajo peso al nacer supone un reto importante en las unidades de neonatología para conseguir que esta población de niños de muy bajo peso y/o pretérminos reciban un aporte calórico adecuado junto con una administración proteica suficiente desde las primera horas de vida, que les permita realizar una ganancia en peso y talla correcta debido a la repercusión que puede tener en su desarrollo pondoestatural posterior. Es necesario una relación estrecha entre Neonatólogos, Pediatras de Atención Primaria y Endocrinólogos Pediátricos como equipo multidisciplinar responsable del adecuado crecimiento de estos pacientes.

Debemos alcanzar un equilibrio óptimo que permita realizar un crecimiento ponderoestatural adecuado, impidiendo las ganancias excesivas que conducen en el futuro al sobrepeso, obesidad y desarrollo de un síndrome metabólico, ajustándose a las necesidades de los pacientes. Es clave el periodo de ingreso hospitalario y su manejo en el ámbito neonatológico, puesto que de ello puede influir su evolución posterior.

8. Conclusiones.

- 1.- En nuestra población existe un incremento de embarazos y partos de riesgo con recién nacidos de peso inferior a 1500 gramos que se ha estabilizado en los últimos años.
- 2.- La separación por sexo nos ha evidenciado la mayor incidencia no solo de prematuridad en los niños, sino también la mayor incidencia de nacer PEG en nuestra población descrita.
- 3.- Existe un porcentaje de niños que postnatalmente nunca crecen bien y que quedan por debajo de los estándares normales; mayor en los niños que en las niñas. Nos planteamos si el ser “niño” es riesgo de prematuridad, PEG y crecimiento postnatal restringido.
- 4.- La clasificación de los recién nacidos en PEG/AEG se hace imprescindible, al comprobar que encontramos pacientes NO RECUPERADORES postnatales pero que crecieron

adecuadamente intraútero, y que precisarán de diferentes estudios para valorar su tratamiento con hormona de crecimiento.

5.- La expresión de los datos del crecimiento de estos niños requiere percentiles propios puesto que sí existen diferencias con los estándares normales para su mismo sexo y edad (mayor en niños).

6.- Los pacientes en los que se ha descrito patología perinatal y que han sido incluidos en nuestro estudio, muestran una media de desviación estándar en talla superior a -2, a partir de los 2 años de edad postnatal, excepto en los 13 niños definidos NO RECUPERADORES.

7.- Los pacientes RECUPERADORES de talla serán aquellos que tengan una velocidad de crecimiento por encima de la de los niños que nacen a término. Expresado en las gráficas de percentiles para esta población, serán aquellos que como mínimo crecen en percentil 25 para que se equiparen en percentil 3 de la población considerada normal según los estándares poblacionales.

8.- La duración del ingreso en las unidades de neonatología, y de forma específica en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales tienen correlación con el crecimiento postnatal inmediato.

9.- El cálculo de las calorías administradas en periodos críticos postnatales tienen importancia en el crecimiento posterior inmediato. El incremento ponderal en los 2 primeros meses de vida, que está influenciado por las calorías recibidas, tiene relación con el crecimiento pondoestatural hasta los 5 años. Son los pacientes NO RECUPERADORES los que más afectado tienen el incremento ponderal inicial.

10.- La administración adecuada de proteínas e hidratos de carbono durante el periodo de ingreso hospitalario tienen una correlación significativa en los primeros dos años de crecimiento tanto en peso como en talla. La administración de lípidos no ha influido en los datos de nuestro estudio.

9. Bibliografía.

1. International classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
2. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 Dec; 19(12):773-782.
3. Janet Tucker, William McGuire. Epidemiology of preterm birth. *BMJ*. 2004 September 18; 329(7467): 675–678.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008 Jan 5; 371(9606):75-84.
5. Escribá-Agüir V, Clemente I, Saurel-Cubizolles MJ. Factores socioeconómicos asociados al parto pretérmino. Resultados del proyecto EUROPOP en el Estado español. *Gac Sanit*. 2001;15:6-13.
6. Calderón J, Vega V, Velásquez J, Morales R, Vega AJ. Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino. *Rev Med IMSS* 2005; 43 (4): 339-342.
7. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003 Apr;110 Suppl 20:30-33.

8. 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 Jul; 112(1 Pt 1):30-8.
9. Mucignat V, De Montgolfier-Aubron I, Grillon C, Bourdareau F, Blond MH, Boelle PY, Lebars MA, Baudon JJ, Gold F. Postnatal growth delay in 27 to 33 week premature infants: frequency and risk factors. Retrospective study of 161 cases. *Arch Paediatric*. 2003 Apr; 10(4):313-9.
10. Holmgren PA, Hogberg U. The very preterm infant - a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Jun; 80(6):525-31.
11. <http://www.ine.es/CDINEbase>
12. González González N.L., Medina V. Martínez Perez-Mendaña J. Base de datos perinatales (año 2002). *Prog. Obstetricia y Ginecología*. 2002. 45: 510-516.
13. Servicio de planificación sanitaria y ordenación general. Análisis de natalidad en Cantabria. Año 2002-2004. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Junio 2005.
14. www.icane.es/web/icane/publicaciones.
15. Carrascosa A, Ballabriga A. Capítulo II.7. Crecimiento Intrauterino. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez E. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª Edición . 2000. Pág 131-153.
16. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández-Llóbreg L, Barbazán MJ, Ocerin I, Aranguren G. Curvas de desarrollo

- fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya).I. Peso. An Esp Pediatr 1996;44:50-54.
17. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, FernándezLlébraz L, Barbazán MT, Ocerin I, Aranguren G. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). I. Longitud, perímetro cefálico e índice ponderal. An Esp Pediatr 1996;44:55-59.
18. Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. BMJ. 1996 Feb 17;312
19. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. Endocr Rev. 2006 Apr; 27(2):141-69.
20. Owens JA. Endocrine and substrate control of fetal growth: placental and maternal influences and insulin-like growth factors. Reprod Fertil Dev. 1991;3(5):501-17.
21. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV, Opentanova I, Dostal K, Spear ML, Leef K, Ash M, Spitzer AR, Funanage VL. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? Pediatrics. 1997 Jul; 100(1).
22. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, Veen S; Leiden Follow-Up Project on Prematurity. Pediatrics. 2005 Feb; 115(2):396-405.

23. De Waal CG, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Walther FJ; NeoNed Study Group; LNF Study Group. Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in The Netherlands in 2007. *PLoS One*. 2012;7(7):e41302. Epub 2012 Jul 23.
24. Golde G, Dudell, Barbara J. Stoll. Enfermedades del aparato respiratorio. Síndrome de dificultad respiratoria (Enfermedad de membrana Hialina). Capítulo 101.4. En Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson. Tratado de Pediatría. 18° Edición. Volumen 1. 2009. Pág: 731-741.
25. Shanklin DR. On the pulmonary toxicity of oxygen: III. The induction of oxygen dependency by oxygen use. *Exp Mol Pathol*. 2010 Aug;89(1):36-45.
26. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol*. 2008 May;28. Suppl 1:S47-56.
27. Wirbelauer J, Speer CP. The role of surfactant treatment in preterm infants and term newborns with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 2009 May;29 Suppl 2:S18-22.
28. Golde G, Dudell, Barbara J. Stoll. Enfermedades del aparato respiratorio. Taquipnea transitoria del recién nacido. Capítulo 101.5. En Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson. Tratado de Pediatría. 18° Edición. Volumen 1. 2009. Pág: 741.
29. Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, Rivers RP. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics*. 1973 Feb;51(2):175-87.

30. Dice JE, Bhatia J. Patent ductus arteriosus: an overview. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2007 Jul; 12(3):138-46.
31. Maroto Monedero C, Enríquez de Salamanca F, Herráiz Sarachaga I, Zabala Argüelles JI. [Clinical guidelines of the Spanish Society of Cardiology for the most frequent congenital cardiopathies]. *Rev Esp Cardiol.* 2001 Jan; 54(1):67-82.
32. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010 Apr; 30(4):241-52.
33. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (1):CD003481.
34. Gimeno A, Modesto V, Morcillo F, Fernández C, Izquierdo I, Gutiérrez A. Ibuprofeno frente a indometacina para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso del prematuro: revisión sistemática y metaanálisis. *An Pediatr* 2007; (4): 309-318.
35. Beramendi Calero JR, Pastor Menchaca E, Galdeano Miranda JM, Beltrán de Heredia P, Pérez García J, Alcívar Villa J, Rodrigo Carbonero D, Cabrera Duro A. [Interventricular communication in the neonatal period]. *An Esp Pediatr.* 1998 Sep; 49(3):284-8.
36. Lin MH, Wang NK, Hung KL, Shen CT. Spontaneous closure of ventricular septal defects in the first year of life. *J Formos Med Assoc.* 2001 Aug; 100(8):539-42.

37. Honorio Armas Ramos, Juan Pablo Ferrer González, Luis Ortigosa Castillo. Capítulo 19. Reflujo gastroesofágico en niños. *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición*. 2º Edición. 2012.
38. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care* 2012 Apr; 12(2):77-87; quiz 88-9.
39. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012 Feb;129(2):e298-304.
40. Schurr P, Perkins EM. The relationship between feeding and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Neonatal Netw* 2008 Nov-Dec; 27(6):397-407.
41. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R; NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):696-703.
42. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. *ISRN Gastroenterol*. 2012; 2012:562594. Epub 2012 Sep 10.
43. M. Clemente, P. Ruíz-Cuevas, J. Almar, N. Potau, S. Salcedo, A. Carrascosa. Trastornos endocrinológicos del recién nacido pretérmino. *An Pediatr* 2004; 60(Supl 2):42-8.
44. Visser TJ. The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough.. *Endocrinology*. 2006 May; 147(5):2095-7.

45. Moscicka A, Gadzinowski. The influence of iodine deficiency during pregnancy of fetal and neonatal development J. Ginekol Pol. 2001 Nov;72(11):908-16.
46. De Luis DA, Aller R, Izaola O. Iodine deficiency during pregnancy. An Med Interna. 2005 Sep;22(9):445-8.
47. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008 Feb;22(1):57-75.
48. Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. Pediatr Endocrinol Rev 2007 Jun;4(4):317-328
49. Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Carrascosa A, Potau N, Almar J, Salcedo S, et al. Thyroid function in preterm infants 27-29 weeks of gestational age during the first four months of life: results from a prospective study comprising 80 preterm infants. J Pediatr Endocrinol Metab 2007 Dec;20(12):1269-1280.
50. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. Pediatrics. 2006 Jan; 117(1):161-7.
51. Quero J, Ares S, García Sánchez P, Pérez Rodríguez J. Alteraciones transitorias de la función tiroidea del recién nacido prematuro. En: Algoritmos terapéuticos en el recién nacido de muy bajo peso. Universidad Autónoma de Madrid. Eds: Vals A, Morcillo F, Salcedo S. Hermes Gráficas. Pág 221-233. Madrid.2000.
52. Cutfield WS, Regan FA, Jackson WE, Jefferies CA, Robinson EM, Harris M, Hofman PL. The endocrine consequences for very low birth

- weight premature infants Growth Horm IGF Res. 2004 Jun; 14 Suppl A: S130-5.
53. La Gamma EF, Paneth N. Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr Opin Pediatr* 2012 Apr; 24(2):172-180.
54. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr* 2012 Apr;101(4):e179-82.
55. Briet JM, van Wassenaer AG, Dekker FW, de Vijlder JJ, van Baar A, Kok JH. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics*. 2001 Apr;107(4):712-8.
56. Kok JH, Briet JM, van Wassenaer AG. Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. Department of Neonatology, Emma Children's Hospital Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. *Semin Perinatol*. 2001 Dec;25(6):417-25
57. Barbara J. Stoll. Infecciones del recién nacido. Capítulo 109. En Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson. *Tratado de Pediatría*. 18ª Edición. Volumen 1. 2009. Pág: 794-811.
58. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr*. 2002 Apr; 14(2):157-64.
59. Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2005 Jun;33(5):268-75.

60. Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD Jr, Cushion N, Eid WM, Sánchez PJ. Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy. *Pediatrics*. 2003 Mar; 111(3):541-7.
61. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36.
62. Van den Akker CH, Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Nutritional support for extremely low-birth weight infants: abandoning catabolism in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 May; 13(3):327-35.
63. William W. Hay Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology*. 2008; 94(4):245-54.
64. Hay WW. Early postnatal nutritional requirements of the very preterm infant based on a presentation at the NICHD-AAP workshop on research in neonatology. *J Perinatol*. 2006 Jul;26 Suppl 2:S13-8.
65. Cooke RJ. Catch-up growth: implications for the preterm and term infant. *Eur J Clin Nutr* 2010 May;64 Suppl 1:S8-S10.
66. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol*. 2003 Aug;27(4):302-10.
67. Ben XM. Nutritional management of newborn infants: practical guidelines. *World J Gastroenterol* 2008 Oct 28;14(40):6133-6139.

68. Civardi E, Tzialla C, Garofoli F, Mazzucchelli I, Bollani L, Stronati M. Nutritional needs of premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 Oct;24 Suppl 1:27-29.
69. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellöf M, Embleton ND, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Goulet O, Kalhan SC, Kolacek S, Koletzko B, Lapillonne A, Mihatsch W, Moreno L, Neu J, Poindexter B, Puntis J, Putet G, Rigo J, Riskin A, Salle B, Sauer P, Shamir R, Szajewska H, Thureen P, Turck D, van Goudoever JB, Ziegler EE; 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 Jan;50(1):85-91.
70. Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ*. 1995 Jun 1; 152(11):1765-85.
71. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW: Aggressive early total parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004, 24:482-6
72. P. Gomis Muñoz, L. Gómez López, C. Martínez Costa, J. M. Moreno Villares, C. Pedrón Giner, C. Pérez-Portabella Maristany, M.^a T. Pozas del Río. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp*. 2007;22(6):710-19.
73. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr*. 2002 Jun;132(6 Suppl 1):1395S-577S.

74. Can E, Bülbül A, Uslu S, Cömert S, Bolat F, Nuhoğlu A. Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants. *Pediatr Int.* 2012 Aug 13.
75. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand.* 1989; (Suppl. 350): 70-94.
76. M. Hernandez Rodriguez. Capítulo 4. El patrón de crecimiento humano: factores que regulan el crecimiento. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodriguez E. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.* 2ª Edición . 2000. Pág 63-81.
77. Carrascosa A, Audí L. [Growth regulation. Local growth factors and hormones]. *An Esp Pediatr.* 1993 Oct;39 Suppl 55:158-62
78. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 May;82(3):F208-14.
79. 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 Jul; 112(1 Pt 1):e30-8.
80. Victora CG, Barros FC, Horta BL, Martorell R. Short-term benefits of catch-up growth for small-for-gestational-age infants. *Int J Epidemiol* 2001 Dec;30(6):1325-1330.
81. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in

- childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000 Apr 8; 320(7240):967-71. Erratum in: *BMJ* 2000 May 6; 320(7244):1244.
82. Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants-what are optimal growth rates? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 Dec;45 Suppl 3:S152-4.
83. J.M. Wit, MD, PhD, M.J.J. Finken, MD, M. Rijken, MD and F. de Zegher, MD, PhD Preterm Growth Restraint: A Paradigm That Unifies Intrauterine Growth Retardation and Preterm Extrauterine Growth Retardation and Has Implications for the Small-for-Gestational-Age Indication in Growth Hormone Therapy *PEDIATRICS* Vol. 117 No. 4 April 2006, pp. e793-e795.
84. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics* 2006 Apr;117(4):e793-5.
85. P. Delgado Beltrán, J.C. Melchor Marcos, J. Rodríguez-Alarcón Gómez, A. Linares Uribe, L. Fernández-Llebrez del Rey, M.J. Barbazán Cortés, I. Ocerin Bengoa, G. Aranguren Dúo. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya).I. Peso. *An Esp Pediatr* 1996; 44:50-54.
86. P. Delgado Beltrán, J.C. Melchor Marcos, J. Rodríguez-Alarcón Gómez, A. Linares Uribe, L. Fernández-Llebrez del Rey, M.J.

- Barbazán Cortés, I. Ocerin Bengoa, G. Aranguren Dúo. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya).II. Longitud, perímetro cefálico e índice ponderal. *An Esp Pediatr* 1996; 44:55-59.
- 87.Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age. *Early Hum Dev.* 1999;53:193–218.
- 88.Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics.* 2000;105:1216–1226.
- 89.Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, Zanussi G, Engelund IE, Skjaerven R, Irgens LM; Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005 May;115(5):1289-98.
- 90.Moutquin JM. Socio-economic and psychosocial factors in the management and prevention of preterm labour. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:56-60.
- 91.Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *BJOG.* 2005 Mar;112 Suppl 1:38-47.
- 92.Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics.* 2006 Nov;118(5):e1452-65.

93. 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 Jul;112.
94. J.M Garagorri, G. Rodriguez, M.P. Samper. El niño pequeño para su edad gestacional. Capítulo 18 En Tratado de Endocrinología Pediátrica. M. Pombo. Ed: McGraw-Hill/Interamericana de España. 2009. Pág: 203-221.
95. Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008 Dec;6(2):241-7.
96. Amador-Licona N, Martínez-Cordero C, Guízar-Mendoza JM, Malacara JM, Hernández J, Alcalá JF. Catch-up growth in infants born small for gestational age—a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007 Mar;20(3):379-86.
97. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):e793-5. Epub 2006 Mar 27. PubMed PMID: 16567394.
98. Yu VY. Extrauterine growth restriction in preterm infants: importance of optimizing nutrition in neonatal intensive care units. *Croat Med J*. 2005 Oct;46(5):737-43. Review. PubMed PMID: 16158465.
99. Finken MJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM; Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group.

- Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):640-3. PubMed PMID: 16882818.
100. De Carlos Castresana Y, Castro Laiz C, Centeno Monterrubio C, Martín Vargas L, Coteró Lavín A, Valls i Soler A. [Postnatal growth up to 2 years of corrected age in a cohort of very low birth weight infants]. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Apr;62(4):312-9.
101. Meuwese CL, Euser AM, Ballieux BE, van Vliet HA, Finken MJ, Walther FJ, Dekker FW, Wit JM. Growth-restricted preterm newborns are predisposed to functional adrenal hyperandrogenism in adult life. *Eur J Endocrinol*. 2010 Oct;163(4):681-9.
102. Ibanez L, Potau N, Marcos MV & de Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clinical Endocrinology* 2000 53 523–527.
103. Knops NB, Sneeuw KC, Brand R, Hille ET, den Ouden AL, Wit JM, Verloove-Vanhorick SP. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. *BMC Pediatr*. 2005 Jul 20 ; 5:26.
104. Chatelain P. Children born small for gestational age or with very low birth weight: clinical similarities and potential benefits of growth hormone therapy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009 Jun;6 Suppl 4:514-8.
105. Garcia RA, Longui CA, Kochi C, Arruda M, Faria CD, Calliari LE, Monte O, Pachi PR, Saenger P. First two years' response to growth

- hormone treatment in very young preterm small for gestational age children. *Horm Res.* 2009;72(5):275-80. Epub 2009 Oct 19.
106. Chatelain P. Children born small for gestational age or with very low birth weight: clinical similarities and potential benefits of growth hormone therapy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009 Jun;6 Suppl 4:514-8.
107. Ranke MB, Vollmer B, Traunecker R, Wollmann HA, Goelz RR, Seibold Weiger K, Speer CP, Krägeloh-Mann I. Growth and development are similar in VLBW children born appropriate and small for gestational age: an interim report on 97 preschool children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Sep;20(9):1017-26.
108. Martijn J.J. Finken, MD, Friedo W. Dekker, PhD, Francis de Zegher, MD, PhD, Jan M. Wit, MD, PhD for the Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group. Long-term Height Gain of Prematurely Born Children With Neonatal Growth Restraint: Parallellism With the Growth Pattern of Short Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics* Vol. 118 No. 2 August 2006, pp. 640-643.
109. J.M. Wit, MD, PhD, M.J.J. Finken, MD, M. Rijken, MD and F. de Zegher, MD, PhD Preterm Growth Restraint: A Paradigm That Unifies Intrauterine Growth Retardation and Preterm Extrauterine Growth Retardation and Has Implications for the Small-for-Gestational-Age Indication in Growth Hormone Therapy . *Pediatrics*.Vol. 117 No. 4 April 2006, pp. e793-e795.

110. Rochow N, Fusch G, Mu"hlhlinghaus A, Niesytto C, Straube S, et al. (2012) A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clin Nutr* 31:124–131.
111. Senterre T, Rigo J (2011) Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53:536–542.
112. Roggero P, Gianni ML, Orsi A, Amato O, Piemontese P, Liotto N, Morlacchi L, Taroni F, Garavaglia E, Bracco B, Agosti M, Mosca F. Implementation of nutritional strategies decreases postnatal growth restriction in preterm infants. *PLoS One*. 2012;7(12):e51166.
113. Meier PR, Peterson RG, Bonds DR, et al. Rates of protein synthesis and turnover in fetal life. *Am J Physiol*. 1981;240:E320–E324.
114. Roggero P, Gianni ML, Orsi A, Amato O, Piemontese P, Liotto N, Morlacchi L, Taroni F, Garavaglia E, Bracco B, Agosti M, Mosca F. Implementation of nutritional strategies decreases postnatal growth restriction in preterm infants. *PLoS One*. 2012;7(12):e51166. doi: 10.1371/journal.pone.0051166.

