

**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA RESTRICCIÓN DE
CRECIMIENTO EXTRAUTERINO EN RECIÉN NACIDOS CON PESO MENOR
DE 1500 GRAMOS ATENDIDOS DE DICIEMBRE DE 2015 A JUNIO DE 2020 EN
LA UNIDAD DE RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL SIMÓN BOLÍVAR.**

Autora:

Dra. Elizabeth Díaz Cuesta
Fellow de Neonatología Universidad el Bosque
Pediatra Universidad de Ciencias Médicas de la Habana
Médico de familia Escuela Latinoamericana de Medicina

Asesor Temático:

Dra. Luz Astrid Celis, Coordinadora de la unidad de Recién Nacidos del Hospital Simón Bolívar.

Asesor Metodológico:

Dra. Linda Margarita Bernal, Coordinadora de Investigación Posgrados Universidad El Bosque

Programa de Pediatría de la Universidad el Bosque, Acreditación de Alta Calidad
Grupo de investigación en pediatría: “Investigaciones pediátricas Bosque, Clasificación Colciencias A1”.

RESUMEN DEL PROYECTO

Título: Prevalencia y factores asociados a la restricción de crecimiento extrauterino en recién nacidos con peso menor de 1500 gramos atendidos de diciembre de 2015 a junio de 2020 en la unidad de recién nacidos del hospital Simón Bolívar.

Contexto: La RCEU se define como un peso menor del percentil 10 para la edad gestacional corregida a las 36 semanas ó en el momento del alta hospitalaria (1,2). A pesar de los avances tecnológicos y los alcances de la neonatología en términos de nutrición, los menores de 1500 gramos presentan RCEU en un 40 hasta 90 % al alta hospitalaria; existe una relación inversa entre incidencia y edad gestacional (3,4). La mayoría de los niños que experimentan RCEU tienen peso normal al nacimiento para la edad gestacional, lo que indica que el crecimiento intrauterino era adecuado, pero se quedan atrás con respecto al crecimiento global durante su hospitalización. El retraso del crecimiento se asocia a resultados precarios en el desarrollo neurológico y en el crecimiento a 18 - 24 meses, y por tanto a aumento de los costos en el sistema de salud y la menor productividad en términos económicos. Por lo anterior, mejorar el crecimiento posnatal, prevenir su restricción y conocer los grupos de riesgo que requieran estrategias individualizadas resulta fundamental para optimizar los resultados a largo plazo.

Objetivos: Describir la prevalencia y factores asociados a la restricción de crecimiento extrauterino en recién nacidos con peso menor de 1500 gramos atendidos en la unidad de recién nacidos del Hospital Simón Bolívar de diciembre de 2015 a junio de 2020.

Metodología: Estudio de corte transversal con componente analítico en pacientes con peso al nacer menor a 1.500 gramos nacidos en la Unidad de cuidado intensivo neonatal de la subred integrada de servicios de salud norte - Hospital Simón Bolívar durante diciembre de 2015 a junio de 2020 que cumplan los criterios de inclusión. Se revisarán las historias clínicas y se describirá la prevalencia de restricción del crecimiento extrauterino, los factores neonatales característicos y las tasas de recuperación nutricional entre los diferentes grupos de edad.

Resultados esperados: Conocer la prevalencia de la restricción de crecimiento extrauterino en recién nacidos menores de 1500 gramos y explorar los factores neonatales característicos en nuestra población con el fin de, a futuro, realizar intervenciones que disminuyan el impacto de esta enfermedad en los pacientes menores de 1,500 gramos al nacer. Al mejorar el crecimiento posnatal, prevenir su restricción y conocer los grupos de riesgo que requieran estrategias individualizadas contribuirá a mejorar los resultados a corto y a largo plazo tanto para el paciente, su familia y la sociedad.

1. INTRODUCCIÓN

La restricción del crecimiento extrauterino (RCEU) se define como un peso menor del percentil 10 para la edad gestacional corregida de 36 semanas ó en el momento del alta hospitalaria (1) y es un marcador de déficit nutricional durante las primeras semanas de vida que al parecer está relacionado con un déficit calórico severo en el fallo de ganancia de peso durante varios años y mayor morbilidad que aquellos con peso dentro de rango normal (2).

Desafortunadamente, al momento en que se identifica el retraso del crecimiento, las deficiencias de nutrientes que se han acumulado pueden ser difíciles, si no imposibles de recuperar, se suma a esto la atrofia y disfunción gastrointestinal instalada (3), muchas veces por demoras en el inicio de la alimentación y a pesar de los intentos por optimizar el soporte nutricional tanto enteral como parenteral, no siempre se logra establecer una tasa de crecimiento similar a la intrauterina.

La RCEU es un factor pronóstico relevante en varias esferas: desde el punto de vista neurológico varios estudios han encontrado una asociación entre RCEU, el desarrollo comportamental y la morbilidad a largo plazo. En dos estudios longitudinales que comparó niños con RCEU frente a niños con peso adecuado para la edad gestacional, en la adolescencia se encontró que los de bajo peso tenían menor rendimiento académico y se graduaron menos de la secundaria (4).

Adicional se relaciona a largo plazo con el desarrollo de enfermedades coronarias e intolerancia a la glucosa (5).

La RCEU continúa siendo un hallazgo frecuente al alta hospitalaria, y se describe que está presente en más de la mitad de los neonatos con peso al nacer menor de 1.500 gramos (6).

Por estas razones quisimos analizar la prevalencia de RCEU en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de la subred integrada de servicio de salud de la sub red norte, Hospital Simón Bolívar en la ciudad de Bogotá y describir los factores neonatales característicos de este grupo de pacientes. Como objetivo secundario buscamos detectar si algunas características como el peso al nacer, la edad gestacional, el sexo, la nutrición enteral, parenteral y su duración, o algunas complicaciones hospitalarias como enterocolitis, persistencia del ductus arterioso, y la displasia broncopulmonar pudiesen estar relacionadas con una mayor presentación de la RCEU. Se tomaron como referencia las curvas de crecimiento fetal. Lo anterior nos permitió establecer el riesgo de RCEU en esta población con el fin de realizar intervenciones que disminuyan el impacto de esta enfermedad en los pacientes menores de 1,500 gramos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El nacimiento del gran prematuro conlleva a que los procesos fisiológicos que en condiciones normales tendrían lugar intraútero a lo largo del tercer trimestre de la gestación tengan lugar en las unidades de cuidados intensivos neonatales (6). A pesar de los avances en la neonatología y de los esfuerzos en términos de nutrición fijando como referencia las tasas de crecimiento fetal, con frecuencia es un objetivo que no se alcanza. Múltiples estudios coinciden en que al alta hospitalaria la RCEU está presente en más de la mitad de los neonatos con un peso al nacer menor de 1.500 gramos, considerándose como un «problema universal» (7).

Tanto la restricción en el crecimiento intrauterino como la RCEU implican una mayor morbilidad y mortalidad durante la hospitalización en el servicio de recién nacidos y en el seguimiento posterior generando estancias hospitalarias prolongadas.

La RCEU se ha relacionado con un peor neurodesarrollo a largo plazo (8) que no solo repercute en la calidad de vida del paciente si no de su familia y de la sociedad.

La incidencia de retraso del crecimiento posnatal es inversamente proporcional a la edad gestacional. Se describe una relación directa entre el aumento de la supervivencia de los recién nacidos cada vez más prematuros y las tasas de discapacidad y de esta con el aumento de los costos en el sistema de salud y la menor productividad en términos económicos (9).

Atendiendo a los objetivos de nuestro trabajo pretendemos establecer el riesgo de RCEU en nuestra población, recién nacidos menores de 1,500 gramos al nacer, con el fin de realizar intervenciones que contribuyan a mejorar el crecimiento posnatal, disminuir la restricción de crecimiento extrauterino y su impacto a largo plazo.

3.JUSTIFICACION

La creciente tasa de prematuridad conlleva a retos cada vez mayores los cuales han venido de la mano con el desarrollo de la Neonatología, sin embargo, la RCEU sigue siendo un desafío dada la frecuencia de presentación en los recién nacidos menores de 1500 gramos, quienes como grupo de mayor riesgo sufren RCEU en un 50 hasta 90 % al alta hospitalaria (7, 10).

La mayoría de los niños que experimentan RCEU tienen peso normal al nacimiento para la edad gestacional, lo que indica que el crecimiento intrauterino era adecuado pero se quedan atrás con respecto al crecimiento global durante su hospitalización (7). Radmacher et al (11) encontraron que el 86% de 221 recién nacidos prematuros con peso <1.000 g y edad gestacional <29 semanas tenían un peso al nacer normales para la edad gestacional; sin embargo, al momento del alta de la UCIN, el 59% presentó RCEU. Lemons et al.(12), encontraron que el 99% de los 163 pacientes con peso al nacer <1.000 gramos presentaron RCEU después de 10 semanas en la UCIN.

En la mayoría de estudios la RCEU se sitúa en el periodo entre el nacimiento y el alta de las UCIN donde se ha postulado que no se logra administrar un aporte calórico y proteico adecuado, en ocasiones por la percepción de la severidad de la enfermedad de base y por las terapias intervencionistas (2).

Otros afirman que la incapacidad de ganancia de peso se puede presentar durante periodos de adecuado soporte nutricional y en ausencia de enfermedad severa (13).

La RCEU implica una mayor morbilidad y mortalidad durante la hospitalización en el servicio de recién nacidos y en el seguimiento posterior generando estancias hospitalarias prolongadas (14). Además, el déficit calórico severo se traduce en fallo de ganancia de peso durante varios años y mayor morbilidad que aquellos con peso dentro de rango normal. La RCEU se ha relacionado con un peor neurodesarrollo a largo plazo (2).

En la literatura se encuentran varios estudios que describen el comportamiento de la RCEU, dentro de estos dos en Bogotá (Ruiz V. et al. y Rodríguez R. et al.) (10,15). Sin embargo en nuestra unidad neonatal que atiende a un amplio sector de la ciudad, no está descrita la prevalencia de la RCEU y considerando el impacto que la RCEU tiene en términos globales, consideramos importante realizar este estudio con el que pretendemos describir la prevalencia de restricción del crecimiento extrauterino, los factores neonatales característicos y las tasas de recuperación nutricional entre los diferentes grupos de edad, con el fin de realizar intervenciones que disminuyan el impacto de esta enfermedad en los pacientes menores de 1,500 gramos a corto y a largo plazo.

4. MARCO TEORICO

La organización mundial de la salud reporta la prematuridad como la primera causa de mortalidad neonatal y la segunda de mortalidad infantil en el mundo. Cada año nacen alrededor de 15 millones de niños prematuros, cifra que ha venido en aumento a través de los años tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo (16). Las complicaciones derivadas del parto prematuro son la principal causa de muerte entre los niños menores de cinco años. En Colombia, la razón de mortalidad perinatal y neonatal tardía en el 2019 fue de 15,1 muertes por 1 000 nacidos vivos, se observa un descenso en el indicador respecto al año 2018 (16.9/1000nv). Igualmente, la prematuridad constituye la principal causa de mortalidad perinatal (24.2 %) (2). El DANE registra en el año 2019 un total de 633.878 nacimientos, de estos el 9.48 % fueron menores de 37 semanas de edad gestacional. La mayor cantidad de prematuros nacieron en Bogotá (11.856/año), Antioquia (842) y Valle del Cauca (651) (17).

El nacimiento del gran prematuro conlleva a que los procesos fisiológicos que en condiciones normales tendrían lugar intraútero a lo largo del tercer trimestre de la gestación tengan lugar en las unidades de cuidados intensivos neonatales (18).

Los prematuros extremadamente inmaduros o de bajo peso sufren consecuencias teóricas como la RCEU, una tasa elevada de secuelas neurológicas, mayor vulnerabilidad a enfermedades infecciosas derivadas de una respuesta inmune subóptima, agravamiento de las lesiones pulmonares, función reparadora de los tejidos alterada, mayor susceptibilidad a la toxicidad de oxígeno por producción de glutatión deteriorada, el subdesarrollo en general de todos los órganos que impactan su calidad de vida y la de su familia (19,20).

Las deficiencias en el crecimiento posnatal prevalecen como una complicación casi universal de la prematuridad extrema. El retraso del crecimiento se asocia a resultados precarios en el desarrollo neurológico y el crecimiento a 18 - 24 meses. Igualmente, una tasa de crecimiento excesiva puede tener potencial efectos perjudiciales sobre el sistema cardiovascular y otros órganos vitales en la vida adulta.

Del 25% al 40% de los pacientes nacidos de forma prematura presentan secuelas en el desarrollo cognitivo debido a que presentan menor superficie cortical y menor complejidad de la estructura cerebral lo que se explica porque es hasta el tercer trimestre cuando ocurre mayor desarrollo de los giros secundarios y terciarios; además de menores dimensiones de cerebelo, ganglios basales, amígdala, hipocampo y cuerpo calloso (8). La mielinización se afecta con el nacimiento prematuro, predisponiendo a alteraciones neurosensoriales, motoras y cognitivas durante la infancia temprana. La leucomalacia periventricular es la lesión cerebral más frecuente en los prematuros, con prevalencia del 30% en prematuros extremos, en especial en aquellos con muy bajo peso, que predispone a la reducción significativa del volumen cerebral mielinizado (9). El desarrollo cerebral y las funciones cognitivas están directamente relacionadas con la ingesta de proteínas.

La RCEU se define como un peso menor del percentil 10 para la edad gestacional corregida a las 36 semanas ó en el momento del alta hospitalaria (1,7).

A pesar de los avances tecnológicos y los alcances de la neonatología en términos de nutrición, los menores de 1500 gramos presentan RCEU en un 50 hasta 90 % al alta hospitalaria; existe una relación inversa entre incidencia y edad (7,10). La mayoría de los niños que experimentan RCEU tienen peso normal al nacimiento para la edad gestacional, lo que indica que el crecimiento intrauterino era adecuado pero se quedan atrás con respecto al crecimiento global durante su hospitalización (7). Radmacher et al (11) encontraron que el 86% de 221 recién nacidos prematuros con peso <1.000 g y edad gestacional <29 semanas tenían un peso al nacer normales para la edad gestacional; sin embargo, al momento del alta de la UCIN, el 59% presentó RCEU. Lemons et al.(12), encontraron que el 99% de los 163 pacientes con peso al nacer <1.000 gramos presentaron RCEU después de 10 semanas en la UCIN.

Su etiología no es clara, la RCEU se asocia a algunos factores como: estado nutricional al nacer, gravedad durante el ingreso, estancia en UCIN, enterocolitis necrotizante, género masculino, manejo con ventilación mecánica, exposición a corticoide neonatal, factores genéticos y medio ambientales, siendo el estado nutricional al nacer y la mayor estancia en UCIN las que han mostrado mayor impacto según algunos estudios (10,21,23). La restricción de crecimiento intrauterino presenta mayor morbilidad que sus pares (24).

La valoración antropométrica con peso, talla y perímetro cefálico permiten una mejor valoración del crecimiento y pronóstico. El índice de velocidad de crecimiento debe realizarse semanalmente para identificar retrasos del crecimiento y examinar los objetivos del soporte nutricional individualizado (25,26).

Fenton utilizó poblaciones distintas para curvas de peso, longitud y perímetro cefálico, razón por la que universalmente resultan ser las más aceptadas en la valoración de crecimiento en prematuros (26).

El periodo posnatal temprano se considera un periodo crítico, requiere asignar el objetivo de curva tras la pérdida inicial fisiológica, no al nacer (27). Esa pérdida de peso inicial parece ser independiente del aporte calórico y proteico y probablemente refleje tan solo una pérdida de agua, otros estudios consideran como «obligatoria» una pérdida de 0,7 *z-scores* desde el nacimiento hasta el día 3 (10,26) Incluso con los mejores esfuerzos, la pérdida de peso a menudo excede el 15% del nacimiento peso, que no se recupera durante 2 semanas.

El nacimiento prematuro es una urgencia nutricional. El objetivo en el aporte de nutrientes es lograr un crecimiento lineal similar al del feto en útero con igual edad gestacional. El protocolo nutricional incluye una estrategia combinada de nutrición parenteral precoz e introducción temprana de nutrición enteral mínima con leche humana, deben evitarse las demoras sin motivo en el inicio de la alimentación que sumado a el mantenimiento de esta alimentación enteral suficiente mejora la maduración gastrointestinal y la tolerancia alimentaria (1,19).

El suministro de nutrientes en la primera semana es absolutamente crucial. La nutrición temprana es un enfoque nutricional dirigido a la prevención del estado catabólico que se

produce durante los primeros días después de su nacimiento. Este enfoque implica: - Nutrición parenteral total (NPT) con un alto nivel de aminoácidos, por lo general 3 g/kg dentro de las primeras 24 horas de nacimiento, con el fin de promover el equilibrio positivo de nitrógeno sin causar acidosis o hiperamonemia. - Lípidos en las primeras 24 horas de vida por lo general a 2 g/kg con el avance hasta 3-4 g/kg, dos revisiones sistemáticas han demostrado que no hay efectos adversos asociados a enfermedad pulmonar crónica, o mayor riesgo de ictericia. - Alimentación enteral mínima a 10-20 kg/día se inicia dentro de las primeras 24 horas de vida, con el fin de estimular el desarrollo del tracto gastrointestinal inmaduro. Esta alimentación no está destinada a ser nutritiva, sino que tienen el propósito de preparar el tracto gastrointestinal para la alimentación nutricional posterior (24,25).

La evidencia apoya el avance en la alimentación en recién nacidos con peso entre 1000 – 1500 gramos a un ritmo de 30 a 35 ml/kg/día para mejorar y establecer una alimentación completa en una fecha mucho más temprana y sin el aumento de la incidencia de ECN. La alimentación continua o intermitente a intervalos cortos parece conferir una mejor tolerancia gastrointestinal y favorecer el establecimiento más acelerado de la alimentación enteral. Los incrementos de 15-25 ml/kg/día en las tomas de los lactantes con peso menor o igual a 1,000 g representa una estrategia razonable. Cualquier sospecha de intolerancia alimentaria implica una evaluación a la brevedad a fin de decidir si es adecuado interrumpir la alimentación enteral o volverla a iniciar tras una interrupción transitoria. Se debe hacer siempre todo lo posible por mantener cuando menos una proporción mínima de alimentación enteral en vez de interrumpir por completo la alimentación enteral (24,26).

Por lo tanto, mejorar el crecimiento posnatal, prevenir su restricción y conocer los grupos de riesgo que requieran estrategias individualizadas resulta importante para mejorar los resultados a largo plazo.

5. OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir la prevalencia y factores asociados a la restricción de crecimiento extrauterino en recién nacidos con peso menor de 1500 gramos atendidos en la unidad neonatal del Hospital Simón Bolívar de diciembre de 2015 a junio de 2020.

Objetivos Específicos:

1. Describir las características de los recién nacidos con restricción de crecimiento extrauterino.
2. Describir los siguientes factores neonatales: edad gestacional, peso al nacer, tiempo de ayuno, tiempo de nutrición parenteral, complicaciones durante la estadía, uso de esteroides posnatales, tiempo de dependencia de oxígeno, de acuerdo a la presencia o no de restricción de crecimiento extrauterino en recién nacidos con peso menor de 1500 gramos atendidos en la unidad neonatal.

6. PROPÓSITO

Conocer la prevalencia y factores asociados a la restricción de crecimiento extrauterino en recién nacidos menores de 1500 gramos y explorar los factores neonatales característicos en nuestra población con el fin de realizar intervenciones que disminuyan el impacto de esta enfermedad en los pacientes menores de 1,500 gramos al nacer. Al mejorar el crecimiento posnatal, prevenir su restricción y conocer los grupos de riesgo que requieran estrategias individualizadas contribuirá a mejorar los resultados a corto y a largo plazo tanto para el paciente, su familia y la sociedad.

7. METODOLOGÍA DEL PROYECTO.

7.1 Tipo de estudio.

Un estudio corte transversal con componente analítico.

7.2 Métodos y técnicas para la recolección de la información

Metodología propuesta: estudio transversal en los pacientes con peso al nacer menor a 1.500 gramos atendidos en la Unidad de cuidado intensivo neonatal de la subred integrada de servicios de salud norte - Hospital Simón Bolívar durante diciembre de 2015 a junio de 2020 que cumplieron los criterios de inclusión. Se revisaron las historias clínicas y se describen la prevalencia de restricción del crecimiento extrauterino y factores neonatales característicos.

Población marco o referencia

Recién nacidos con peso al nacer menor a 1.500 gramos

Población de estudio

Pacientes con peso al nacer menor a 1.500 gramos atendidos en la Unidad de cuidado intensivo neonatal de la subred integrada de servicios de salud norte - Hospital Simón Bolívar durante diciembre de 2015 a junio de 2020

Población sujeta de estudio

Pacientes con peso al nacer menor a 1.500 gramos nacidos en la Unidad de cuidado intensivo neonatal de la subred integrada de servicios de salud norte - Hospital Simón Bolívar desde el 28 de diciembre de 2015 al 30 de Junio de 2020 y que cumplieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

- ✓ Recién nacido con peso al nacer menor de 1500 gramos nacidos en el hospital Simón Bolívar.
- ✓ Historia clínica completa

Criterios de exclusión

- ✓ Recién nacidos con peso menor de 1500 gramos que ingresan remitidos de otra institución de salud.
- ✓ Recién nacidos con malformaciones mayores incluidos los pacientes con malformaciones intestinales.
- ✓ Pacientes con infección intrauterina por grupo STORCH confirmada.
- ✓ Enfermedades genéticas (cromosopatías, enfermedades metabólicas).
- ✓ Pacientes que fallecieron durante el estudio
- ✓ Pacientes que no alcanzaron el egreso al momento de concluir el periodo de estudio.
- ✓ Pacientes con historia clínica incompleta

Muestra y muestreo.

Calculo del tamaño de la muestra

Se accederá a la totalidad de pacientes que cumplan criterios de inclusión y que no tengan criterios de exclusión.

Técnica de muestreo

En este estudio no se utilizó ninguna técnica de muestreo probabilístico porque accedimos a la totalidad de pacientes que cumplían criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión, de esta manera se disminuyeron los sesgos derivados del muestreo no probabilístico y la posibilidad de insuficiencia de la muestra.

No	Variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
1	Edad Gestacional al nacer	Edad gestacional calculada al momento del nacimiento por escala de Ballard	Cuantitativa Discreta	Semanas consecutivas de la 25 a la 36 1. 25-29 2. 30-32 3. 33-36 4. 37 o +
2	Edad postconcepcional al nacer	Edad gestacional calculada al momento del nacimiento desde el último periodo menstrual o ecografía de primer trimestre	Cuantitativa Discreta	Semanas consecutivas de la 26 a la 37 5. 26-29 6. 30-32 7. 33-36

3	Régimen de salud	Estado de afiliación por el que el paciente accede a los servicios de salud	Cualitativa Nominal Categorica	1: No afiliado 2: Vinculado 3: Subsidiado 4: Contributivo 5: Prepagada 6: Particular
4	Estado nutricional de la madre al parto	Clasificación nutricional materno según índice de masa corporal al momento del parto	Categorica nominal politómica	1. Normopeso 2. Bajo peso 3. Desnutrida 4. Sobrepeso 5. Obesa
5	Tipo de embarazo	Según número de fetos	Cualitativa nominal categorica	1. Único 2. Múltiple
6	Genero	Condición orgánica, masculina o femenina	Cualitativa Nominal	0. Femenino 1. Masculino
7	Peso al nacer	Cantidad en gramos arrojada por la báscula electrónica de la URN al momento de hospitalizar al recién nacido pretérmino, y cada 7 días consecutivo	Categorica nominal politómica	1. Menor de 600 gramos 2. 600-800 gr 3. 800-1000gr 4. 1000-1200gr 5. 1200-1500gr
8	Talla al nacer	Medida antropométrica en centímetro de la longitud del recién nacido desde talón hasta el vértice de la cabeza. Medida al nacimiento, a los 7 días de vida, a los 14 días, a los 21 días, a las 36 semanas de EGC y al egreso.	Cuantitativa Continua	Centímetros
9	Perímetro cefálico al nacer	Medida antropométrica con una cinta métrica desde las	Cuantitativa Continua	Centímetros

		partes prominentes de la cabeza, la prominencia occipital externa, los arcos supra ciliares hasta la glabella. Medido al nacimiento, a los 7 días, a los 14 días, a los 21 días, a las 36 sem de EGC y al egreso.		
10	Clasificación del recién nacido según el peso al nacer	Clasificación al nacer según el peso y las tablas de Lubchenko.	Categoría nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Peso adecuado 2. Bajo peso 3. Grande para la edad gestacional
11	Vía del parto	Vía de nacimiento según historia clínica	Cualitativa nominal categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vaginal 2. Cesárea
12	Necesidad de reanimación al nacer	Necesidad de intervención al nacimiento para lograr una adaptación adecuada	Cualitativa nominal categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
13	Diagnóstico al ingreso	Diagnóstico por el cual fue hospitalizado, se plantean los más frecuentes según registros de historia clínica	Categoría nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. SDR 2. Inmadurez extrema 3. Restricción de crecimiento intrauterino 4. Sepsis neonatal 5. Otros
14	Porcentaje de pérdida de peso en la primera semana	Pérdida de peso acumulada en la primera semana de vida	Cuantitativa Nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1-5% 2. 6-10% 3. 11-15% 4. Más del 15 %
15	Necesidad de Ventilación mecánica	Requerimiento de intubación endotraqueal	Categoría nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
16	Tiempo de Ventilación mecánica	Total de días en el cual el paciente estuvo con	Cuantitativa Nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menos de 1 día 2. 2-3 días 3. 4-10

		intubación endotraqueal.		4. Más de 10 días
17	Esteroides posnatales	Utilización de dexametasona u otro como tratamiento a patología del recién nacido	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si
18	Restricción del crecimiento intrauterino	Peso menor del percentil diez (10) para la edad gestacional al momento del nacimiento	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si
19	Requerimiento de oxígeno suplementario al día 28	Necesidad de oxígeno suplementario por a los 28 días de vida	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si
20	Edad gestacional corregida al egreso	Edad gestacional en semanas al momento del egreso de la unidad de cuidado intensivo neonatal	Categórica nominal politómica	1. 35-37 2. 38-40 3. 40 o mas
21	Complicaciones infecciosas durante la evolución	Presencia de sepsis neonatal al nacer o adquirida durante la evolución que entorpece la tolerancia enteral y/o la ganancia ponderal estatural	Categórica nominal politómica	1. No 2. Infección neonatal temprana 3. Infección neonatal tardía
22	Enterocolitis	Distensión abdominal o intolerancia súbita a la vía oral más hallazgos radiológicos patognomónicos. ⁱ	Categórica, nominal dicotómica	1. Si 2. No

23	Cirugía por enterocolitis	Requerimiento quirúrgico por patología	Categórica, nominal dicotómica	1. Si 2. No
24	Ductus arterioso persistente	Ductus arteriosos que permanece abierto por más de 72 horas con repercusión hemodinamica	Categórica nominal politómica	1. No 2. Cierre farmacológico 3. Cierre quirúrgico
25	Hipertensión pulmonar	Presencia de hipertensión pulmonar diagnosticado por ecocardiograma	Categórica nominal politómica	1. No 2. Leve 3. Moderada 4. Severa
26	Hemorragia cerebral neonatal	Presencia de hemorragia cerebral determinada por ecografía transfontanelar	Categórica nominal politómica	1. No 2. Grado I 3. Grado II 4. Grado III 5. Grado IV
28	Tiempo de estancia en UCIN	Total de días que el paciente permanece en cuidado intensivo neonatal	Cuantitativa continua	Días
29	Peso al alta de UCIN	Cantidad en gramos arrojada por la báscula electrónica de la URN al momento del alta de UCIN	Cuantitativa Continua	Gramos
30	Peso a las 36 semanas de EGC	Cantidad en gramos arrojada por la báscula electrónica de la URN a las 36 semanas de EGC	Cuantitativa Continua	Gramos
31	Peso al alta hospitalaria	Cantidad en gramos arrojada por la báscula electrónica de la URN al alta hospitalaria	Cuantitativa Continua	Gramos
32	Perímetro cefálico al alta hospitalaria	Medición en centímetros del	Cuantitativa Continua	Centímetros

		perímetro cefálico al alta		
33	Tiempo de estadía hospitalaria	Total de días que el paciente permanece hospitalizado en la unidad neonatal	Cuantitativa continua	Días
34	Soporte nutricional	Método por el cual se administró aporte alimentario durante la hospitalización en la UCIN	Categórica nominal politómica	1. Enteral 2. Parenteral 3. Mixta
35	Tiempo de soporte parenteral	Total de días que el paciente recibe nutrición parenteral	Cuantitativa continua	1. 07 2. 8-14 3. 14-21 4. 28-35 5. mas
36	Complicaciones secundarias a Nutrición Parenteral	Presentación de complicaciones secundarias al uso de nutrición parenteral	Categórica, nominal dicotómica	1: No 2: Si
37	Tiempo de inicio de alimentación enteral	Alimentación temprana antes de las 24 horas o tardía posterior a 24 horas	Categórica, nominal dicotómica	1. Temprana 2. Tardía
38	Alimentación enteral	Tipo de aporte enteral recibido	Categórica nominal politómica	1. Leche materna exclusiva 2. Lactancia mixta 3. Formula exclusiva
39	Edad para lograr el aporte enteral pleno	Días de vida al momento de recibir el aporte nutricional completo y exclusivo por vía enteral	Cuantitativa continua	1. 0-3 días 2. 4-7 días 3. 8-14 días 4. Más de 14 días
40	Edad gestacional al inicio de la succión nutritiva	Edad gestacional en la que el neonato succiona más del 50 % del aporte lácteo	Cuantitativa continua	1. Menos de 32 semanas 2. 32-35 semanas

				3. Después de las 35 semanas
41	Fortificador	Recibió fortificador durante la estancia en la unidad	Categórica, nominal dicotómica	0: No 1: Si
42	Velocidad de ganancia de peso desde el nacimiento hasta el alta de UCIN	Gramos/k/día desde el nacimiento hasta el alta de UCIN	Cuantitativa continua	Gramos/kilogramo/día
43	Velocidad de ganancia de peso desde el alta de UCIN hasta el alta hospitalaria	Gramos/k/día desde el alta de UCIN hasta el alta hospitalaria	Cuantitativa continua	Gramos/kilogramo/día
44	Clasificación de la RCE	Intensidad de la RCE	Categórica, nominal dicotómica	1. RCE leve 2. RCE grave
45	Retinopatía del prematuro	Presencia de ROP determinada por oftalmología pediátrica	Categórica, nominal dicotómica	1. Si 2. No

Fuente: La autora

Obtención de la información:

Fuentes:

- Secundaria (De las historias clínicas)

Fases:

- Se seleccionó la población sujeto de estudio atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión
- Se creó una matriz de datos en hoja de cálculo de Excel con las variables previamente definidas.
- Se revisó la base de datos y cada historia clínica de los pacientes seleccionados.
- Se recolectaron los datos especificados en el apartado de mediciones iniciales de la tabla de operacionalización de las variables que permitan describir las características de los pacientes en estudio.
- Se discriminarán los resultados de acuerdo a los objetivos propuestos.

- La recolección de datos estuvo a cargo de la investigadora principal, siendo la única con acceso al formato de recolección; el acceso a la base de datos generada también será restringido.
- Se realizó el análisis estadístico de los datos y su presentación en tablas de datos.

Análisis estadístico:

Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes, en cuanto a las variables cuantitativas se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis bivariado se realizó estimando razones de Odds (OR), con intervalos de confianza; se empleó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher para evaluar la dependencia entre variables categóricas, la normalidad en las variables cuantitativas se analizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y finalmente, se utilizó la t de student y la prueba de rangos de Wilcoxon y Mann-Withney para identificar diferencias entre las medias y medianas en las variables cuantitativas.

Para la tabulación de los datos se empleó Microsoft Excel, para el análisis estadístico fue empleado SPSS vr.26 y para los gráficos R-Studio.

Aspectos éticos

Los datos se trataron en forma confidencial como lo exige la Ley política colombiana en su constitución y lo relacionado con la nueva ley de protección de datos personales ley estatutaria 1581 de 2012. La presente investigación también contempla los parámetros establecidos resolución No 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993, artículo 11) considerando su importancia ya que en ellas se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, considerándose este estudio sin riesgo por emplear técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no realiza ninguna intervención o modificación intencionada a las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio; por tanto no requiere consentimiento informado y se garantizará la confidencialidad de la información. La justificación bioética está sustentada en la declaración de Helsinki y las pautas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ninguno de los investigadores participantes declara algún tipo de conflicto de interés. Este proyecto no posee ningún tipo de financiación externa.

Cronograma de actividades

N°	Actividades	Mes					
		1	2-4	5-12	13-14	15	16
1	Definición de tema y búsqueda de literatura	X					
2	Realización y aprobación de anteproyecto		X				
3	Recolección y tabulación de datos			X			
4	Análisis de datos y redacción de manuscrito				X		
5	Presentación de artículo final e inicio de publicación					X	
6	Corrección de documento final						X
7	Entrega de documento y redacción de artículo de investigación						X

Impactos esperados a partir del uso de los resultados

Impacto esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)	Indicador verificable	Supuestos
Aportar evidencia sobre la eficacia de la implementación de protocolos nutricionales en la disminución de la incidencia de restricción extrauterina en los prematuros menores de 36 semanas que	Corto plazo	Publicación científica.	Aprobación y ejecución de proyecto.

nacen con menos de 1500 gramos.			
Incentivar la correcta aplicación de los protocolos nutricionales y su impacto en la nutrición del prematuro.	Mediano plazo	Nuevos proyectos de investigación.	Que se publiquen resultados de alto impacto, que haya incentivos para la investigación en este campo
Aportar en la estandarización de los protocolos nutricionales con el fin de erradicar la desnutrición extrauterina en los prematuros.	Mediano y largo plazo	Nuevos proyectos de investigación que tengan en cuenta los mejores resultados posibles a largo plazo en este grupo de pacientes	Que se publiquen resultados de alto impacto.
Reducción de la tasa de discapacidad derivada de la prematuridad y malnutrición extrauterina.	Mediano y largo plazo	Utilización bibliográfica de nuestro trabajo para implementación de nuevos protocolos institucionales	Se establecerá el uso de protocolos nutricionales en todas las instituciones que atiendan recién nacidos prematuros
Disminución de los gastos en salud que genera un paciente con discapacidad, por lo que se contribuiría a una optimización del uso de los recursos en salud.	Mediano y largo plazo	Comparación costo/beneficio de la correcta aplicación del tratamiento nutricional en prematuros.	Los pacientes prematuros con riesgo de restricción extrauterina recibirán el mejor manejo nutricional disponible basada en la mejor evidencia científica.

Presupuesto

Costos Directos

Costos	Valor
Fotocopias de consentimiento informado	20.000
Impresión de trabajo	60.000
Empastado	30.000
Subtotal	110.000
Transporte para 1 persona	70.000
Subtotal	70.000
Internet	30.000
Subtotal	30.000
Total	210.000

Valor en efectivo solicitado a la vicerrectoría de investigaciones: \$ 0.0 pesos moneda corriente.

Resultados

En el tiempo de revisión del estudio se presentaron 221 nacimientos con peso inferior a los 1.500 gramos, de los cuales se excluyeron 55 (24,88%) que fallecieron durante la hospitalización, cinco (2,26%) que nacieron en otra institución, uno (0,45 %) que presentó malformación mayor y 44 neonatos (19,90 %) cuya historia clínica no pudo ser localizada. Finalmente, fueron incluidos 128 pacientes. En cuanto a la prevalencia de restricción de crecimiento intrauterino al alta fue del 44,5 % (n=57).

Predominó el sexo masculino (50.8%), el 44,5 % en edad gestacional entre 25-29 semanas; la media de peso de los recién nacidos fue 1216±207,8 gramos. (Tabla 1)

La media de la edad materna al momento del parto fue 26,5 años, paridad 2,1 gestaciones, en normo peso (65,6%). Predominó el parto abdominal (96 cesáreas vs 32 vaginales) cuya indicación fue preeclampsia en el 36,7 % y estado fetal no tranquilizador 29,7 %. El 77.3 % de las gestaciones presentaron mal control prenatal (≤ 4), de las cuales 23 no tuvieron ninguno; el 75,8 % pertenecían al régimen de salud subsidiado.

Dentro de la cohorte RCE existe mayor proporción en la incidencia de reanimación (82 %), de ellos 3 pacientes presentaron apgar bajo (<7) al minuto 5. El total de los pacientes tuvieron indicación de cuidado intensivo al ingreso y el 63,3 % necesidad de soporte ventilatorio invasivo, con 58.6 % por menos de 24 horas y 28/81 pacientes requirieron ventilación prolongada (> 7 días), de ellos 11 requirieron ciclo de esteroide post natal.

La media de días de hospitalización en UCI fue 34,9 y de estadía hospitalaria 61,3 con una edad gestacional al alta promedio de $39 \pm 2,8$ semanas.

Tabla 1. Distribución por características de la muestra: demográficas, clínicas, de somatometría

Variable	n=128	%	Media \pm DE	Min-Max
Sexo				
Masculino	65	50,8		
Femenino	63	49,2		
Edad gestacional				
			30,01 \pm 2,36	24 - 37
25-29	57	44,5		
30-32	51	39,8		
33-36	19	14,8		
≥ 37	1	0,8		
Tipo de afiliación				
subsidiado	97	75,8		
contributivo	31	24,2		
Control prenatal				
			2 \pm 2,1	
Ninguno	23	17,9		
Mal control (≤ 4)	76	59,4		
Buen control	28	21,9		
Edad materna				
			26,5 \pm 6,1	16 - 40
Paridad				
			2,1 \pm 1,29	1 - 7
Tipo de gestación				
Único	108	84,4		
Múltiple	20	15,6		

Estado nutricional de la madre			
Normopeso	84	65,6	
Bajo peso	9	7	
Desnutrida	1	0,8	
Sobrepeso	25	19,5	
Obesa	9	7	
Peso al nacer			216,6 ± 207,8 580 - 1495
<600 g	1	0.8	
600-800g	2	1.6	
801-1000g	22	17.2	
1001-1200g	25	19.5	
1201-1500g	78	60.9	
Talla al nacer			38,7 ± 3,2 29 - 49
PC al nacer			27,24 ± 1,8 22,5 - 33
Tipo De Parto			
Vaginal	32	25	
Cesárea	96	75	
Causa De La Intervención			
Preeclampsia	47	36,7	
Estado fetal intranquilizante	38	29,7	
Otros	43	33,5	
APGAR bajo al minuto 5(<7)	3	2,3	
Requerimiento de Surfactante	84	65,6	
Necesidad de Reanimación al nacer	82	64,1	
Ventilación invasiva	81	63,3	6,5 ± 12,7 1 - 69
≤ 24h	75	58,6	
ventilación prolongada (>7 días)	28	34,5	
Ventilación no invasiva	114	89,1	22,5 ± 18,05 1 - 78
Esteroides prenatales	45	35,2	
Esteroides posnatales	11	8,6	

Requerimiento de oxígeno (≥ 28 días)	117	91,4		
Clasificación del RN según peso al nacer				
Peso adecuado	88	68,8		
Bajo peso	40	31,3		
Porcentaje de pérdida de peso en la primera semana			$8,2 \pm 3,8$	1 - 18
RCIU	39	30,5		
RCE	57	44,5		
Peso al alta de UCIN			1973 ± 603	603 - 4020
Talla al alta de UCIN			$44,8 \pm 4,2$	37 - 67
PC al alta de UCIN			$31,3 \pm 2,7$	24 - 42
Peso al alta hospitalaria			$2788,3 \pm 503,2$	2405 - 4480
Talla al alta hospitalaria			$47,9 \pm 3,5$	33 - 58
PC al alta hospitalaria			$33 \pm 2,4$	28 - 48
Días de estadía en UCI			$71,3 \pm 32$	1 - 103
Días de estadía hospitalaria			$61,19 \pm 23,3$	20 - 140
Edad gestacional al alta			$39 \pm 2,8$	34 - 47
Soporte nutricional				
Enteral exclusivo	3	2,3		
Lactancia materna exclusiva	8	6,2		
Mixto	120	93,8		
Tiempo de soporte parenteral			$14,64 \pm 10,8$	1 - 73
Inicio de alimentación enteral temprana (<24h)	61	47,7		
Fórmula exclusiva	16	12,5		
Lactancia mixta	56	43,8		
Edad para lograr alimentación enteral completa			$14,64 \pm 10,8$	
Uso de fortificador	120	93,8		

Fuente. Construcción propia

En la presente distribución se evidenció que para la variable categorizada como estado nutricional de la madre en restricción de crecimiento extrauterino al alta se obtuvo con mayor

representación la indicada con normopeso en un 37,50 % (n=48) en comparación con el mínimo obtenido por desnutrición con un 0 % (n=0) para los pacientes que no generaron restricción de crecimiento extrauterino al alta. Así mismo, para la variable desnutrición y bajo peso se obtuvo como mayor representación el 51,60 % (n=66) y como porcentaje mínimo el 3,90 % (n=5) para los pacientes que generaron y no generaron restricción de crecimiento extrauterino al alta. Además, en la variable sobrepeso y obesidad se obtuvo como porcentaje máximo el 41,40 % (n=53) para los intervenidos con ausencia de crecimiento extrauterino y como porcentaje mínimo corresponde al 12,50 % (n=16) para los pacientes que sí generaron restricción de crecimiento extrauterino al alta.

Para el régimen de afiliación y seguridad social se evidenció como porcentaje máximo 40,60 % (n=52) para los intervenidos con régimen subsidiado el cual no presenta restricción de crecimiento extrauterino, en comparación con el mínimo de 9,40 % (n=12) para el régimen contributivo el cual si presentó restricción. Seguido de este, se evidencio que para la variable tipo de embarazo se generó como porcentaje máximo el 45,30 % (n=58) para el embarazo único que no presentó crecimiento extrauterino al alta en comparación, con el mínimo generado con un 5,50 % (n=7) para el embarazo múltiple que sí evidenció restricción de crecimiento extrauterino al alta. Por otra parte, para la variable paridad como porcentaje máximo se presentó el 20,30 % (n=26) para los representados como monoparidad y restricción de crecimiento extrauterino al alta, en comparación con la evidencia mínima del 0 % (n=0) para multíparas de 6 a 7 con presencia de restricción de crecimiento extrauterino al alta. Para control prenatal bajo (≤ 4), se obtuvo como porcentaje máximo 43,8 % (n=56) y para el control prenatal número 8, se generó un mínimo de 0,80 % (n=1). Seguido de ello, se evidenció un igual de 0,80 % (n=1) para el control prenatal número 8 en la categoría de presencia y no presencia de esta complicación. En la variable vía de parto, se analizó que para el máximo se obtuvo el 40,60 % (n=52) en la categoría cesárea donde sí se generó restricción de crecimiento extrauterino al alta, en comparación al mínimo representado por el 10,2 % (n=13) por intervención vía vaginal donde sí se generó la respectiva restricción.

En la variable sexo se evidenció como porcentaje máximo el 28,90 % (n=37) para el sexo femenino y no presentó restricción, en comparación con el representado como mínimo en un

20,30 % (n=26) para el sexo femenino y presentó restricción de crecimiento extrauterino al alta. Para la variable clasificación según el peso al nacer se observó una representación máxima del 49,20 % (n=63) para los pacientes de peso adecuado y una mínima con un porcentaje de 6,30 % (n=8) para los de bajo peso y no presencia en ambos grupos de restricción de crecimiento extrauterino al alta. El uso de esteroides prenatales evidenció un porcentaje máximo de 36,70 % (n=47) para los intervenidos y que no generaron presencia de restricción de crecimiento extrauterino al alta frente al porcentaje mínimo generado con un 16,40 % (n=21) para los pacientes que sí presentaron restricción.

Para la variable requerimiento de UCI, se obtuvo como porcentaje máximo el 48,40 % (n=62) y como porcentaje mínimo el 7 % (n=9) donde en ambos grupos no se presentó restricción de crecimiento extrauterino al alta. En la variable de requerimiento de oxígeno suplementario a los 28 días de vida se obtuvo un porcentaje máximo del 53,90 % (n=69) frente al porcentaje mínimo de 1,60 % (n=2) en donde para ambos grupos no se presentó restricción de crecimiento extrauterino al alta. Seguido de ello, para la variable hipertensión pulmonar se generó un porcentaje máximo del 52,30 % (n=67) donde no se generó restricción y como mínimo el 1,60 (n=2) donde se presentó la restricción.

Para la hemorragia cerebral neonatal se evidenció en un porcentaje máximo de 35,90 % (n=46) frente al porcentaje mínimo evidenciado en un 0 % (n=0) donde en ambos casos no se presentó hemorragia cerebral ni restricción de crecimiento extrauterino al alta en el grado 4 frente al segundo grupo de representación 0. Además, se evidenció en la variable ductus arterioso persistente un porcentaje máximo de 53,90 % (n=69) para los pacientes no tratados y como porcentaje mínimo el 0 % (n=0) para los tratados quirúrgicamente, además de no presentar la restricción. Para el síndrome de intestino corto, se generó un porcentaje máximo de 54,70 % (n=70) y como porcentaje mínimo 0,80 % (n=1) donde en ambos grupos no se evidenció la restricción de crecimiento extrauterino al alta. Del mismo modo, para la variable enterocolitis se obtuvo como porcentaje máximo el 50,80 % (n=65) para los pacientes que no presentaron la restricción en comparación con el porcentaje mínimo 3,10 % (n=4) para los intervenidos con presencia de restricción.

Por otro lado, se evidenció para cirugía por enterocolitis un porcentaje máximo el 53,90 % (n=69) frente al porcentaje mínimo de 1,60 % (n=2) para los tratados con ausencia de restricción.

Para el soporte nutricional mixto, se analizó un porcentaje máximo del 51,60 % (n=66) donde los tratados no presentaron restricción frente al soporte nutricional enteral con un porcentaje mínimo obtenido del 0 % (n=0) para los pacientes que sí generaron la restricción. En el tiempo de inicio de alimentación enteral se evidenció un porcentaje máximo de 28,90 % (n=37) para los tratados antes en un tiempo inferior 24 horas sin restricción frente al porcentaje mínimo obtenido de 18,80 % (n=24) para los pacientes tratados con tiempo inferior a 24 horas con presencia de restricción. Seguido de ello, se analiza un porcentaje máximo de 51,60 (n=66) para la variable fortificador con ausencia de restricción en comparación con el porcentaje mínimo de 2,30 % (n=3) para los pacientes tratados con presencia de restricción. En la variable surfactante se obtuvo un máximo del 43 % (n=55) y como porcentaje mínimo el 12,50 % (n=16) donde en ningún grupo de pacientes se evidenció la restricción.

Finalmente, para la variable retinopatía del prematuro, se evidenció un porcentaje máximo de 53,90 % (n=69) y como porcentaje mínimo el 1,60% (n=2) para los pacientes tratados con ausencia de restricción en crecimiento extrauterino al alta.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa con la ocurrencia de la RCE al alta en los casos en los que los neonatos requirieron surfactantes OR= 0,30 IC95% [0,14 – 0,65] p=0,001, la clasificación de peso al nacer OR=10,08 IC95% [4,09 – 24,86] p<0,001, requerimiento de UCI con un OR=7,65 IC95% [3,20 – 18,29] p<0,001 y Requerimiento de Oxígeno OR=0,15 IC95% [0,03 – 0,75] p=0,011.

Tabla 2. Factores asociados a la restricción de crecimiento extrauterino.

Variable	Restricción de crecimiento extrauterino al alta		OR	IC95%	p
	Si	No			
<hr/>					

	n	%	n	%	Límite Inferior	Límite superior		
Relacionadas con la madre								
Estado nutricional de la madre								
Desnutrición	1	0,80 %	0	0,00 %				
Bajo peso	4	3,10 %	5	3,90 %				
Normopeso	36	28,10 %	48	37,50 %	-	-	-	0,78
Sobrepeso	11	8,60 %	14	10,90 %				
Obesidad	5	3,90 %	4	3,10 %				
Desnutrición y bajo peso								
Si	5	3,90 %	5	3,90 %	1,27	0,35	4,62	0,75
No	52	40,60 %	66	51,60 %				
Sobrepeso y obesidad								
Si	16	12,50 %	18	14,10 %	1,15	0,52	2,52	0,73
No	41	32,00 %	53	41,40 %				
Régimen de afiliación a seguridad social								
Subsidiado	45	35,20 %	52	40,60 %	1,37	0,60	3,13	0,45
Contributivo	12	9,40 %	19	14,80 %				
Relacionadas con el embarazo								
Tipo de embarazo								
Múltiple	7	5,50 %	13	10,20 %	0,62	0,23	1,69	0,35
Único	50	39,10 %	58	45,30 %				
Paridad								
1	26	20,30 %	24	18,80 %				
2	13	10,20 %	22	17,20 %	-	-	-	0,45
3	8	6,30 %	15	11,70 %				

	4	6	4,70 %	6	4,70 %				
	5	4	3,10 %	2	1,60 %				
	6	0	0,00 %	1	0,80 %				
	7	0	0,00 %	1	0,80 %				
Controles prenatales									
	Ninguno	10	7,80 %	14	10,90 %				
	1	8	6,30 %	10	7,80 %				
	2	10	7,80 %	13	10,20 %				
	3	9	7,00 %	10	7,80 %				
	4	7	5,50 %	9	7,00 %	-	-	-	0,90
	5	2	1,60 %	7	5,50 %				
	6	5	3,90 %	4	3,10 %				
	7	5	3,90 %	3	2,30 %				
	8	1	0,80 %	1	0,80 %				
	Bajo (≤ 4)	44	34,4 %	56	43,8 %	0,90	0,39	2,10	
	Aceptable (>4)	13	10,2 %	15	11,7 %	0,819			
Vía del parto									
	Cesárea	44	34,40 %	52	40,60 %	1,24	0,55	2,78	0,61
	Vaginal	13	10,20 %	19	14,80 %				
<hr/>									
Relacionadas con el recién nacido									
<hr/>									
Sexo									
	Masculino	31	24,20 %	34	26,60 %	1,30	0,65	2,61	0,46
	Femenino	26	20,30 %	37	28,90 %				
Clasificación según el peso al nacer									
	Bajo peso	32	25,00 %	8	6,30 %	10,08	4,09	24,86	<0,001**

Peso adecuado	25	19,50 %	63	49,20 %					
Uso de esteroides prenatales									
Si	21	16,40 %	24	18,80 %	1,14	0,55	2,37	0,72	
No	36	28,10 %	47	36,70 %					
Uso de esteroides postnatales									
Si	7	5,50 %	4	3,10 %	2,35	0,65	8,45	0,18	
No	50	39,10 %	67	52,30 %					
Requerimiento de UCI									
Si	30	23,40 %	9	7,00 %	7,65	3,20	18,29	<0,001**	
No	27	21,10 %	62	48,40 %					
Requerimiento de Oxígeno suplementario a los 28 días									
Si	48	37,50 %	69	53,90 %	0,15	0,03	0,75	0,011*	
No	9	7,00 %	2	1,60 %					
Hipertensión pulmonar									
Si	2	1,60 %	4	3,10 %	0,61	0,11	3,45	0,69	
No	55	43,00 %	67	52,30 %					
Hemorragia Cerebral Neonatal									
No	32	25,00 %	46	35,90 %					
Grado I	19	14,80 %	20	15,60 %					
Grado II	4	3,10 %	2	1,60 %	-	-	-	0,45	
Grado III	1	0,80 %	3	2,30 %					
Grado IV	1	0,80 %	0	0,00 %					
Ductus arterioso persistente									
No	49	38,30 %	69	53,90 %					
Tratado farmacológicamente	7	5,50 %	2	1,60 %	-	-	-	0,06	

Tratado quirúrgicamente	1	0,80 %	0	0,00 %				
Síndrome de intestino corto								
Si	3	2,30 %	1	0,80 %	3,89	0,39	39,44	0,32
No	54	42,20 %	70	54,70 %				
Enterocolitis								
Si	4	3,10 %	6	4,70 %	0,82	0,22	3,05	1,00
No	53	41,40 %	65	50,80 %				
Cirugía por enterocolitis								
Si	4	3,10 %	2	1,60 %	2,60	0,46	14,76	0,41
No	53	41,40 %	69	53,90 %				
Soporte nutricional								
Enteral	0	0,00 %	3	2,30 %				
Parenteral	3	2,30 %	2	1,60 %	-	-	-	0,23
Mixta	54	42,20 %	66	51,60 %				
Tiempo de inicio de alimentación enteral								
Tardía	33	25,80 %	34	26,60 %	1,50	0,74	3,02	0,26
Temprana (Antes de 24 horas)	24	18,80 %	37	28,90 %				
Fortificador								
Si	54	42,20 %	66	51,60 %	1,36	0,31	5,97	0,73
No	3	2,30 %	5	3,90 %				
Surfactante								
Si	29	22,70 %	55	43,00 %	0,30	0,14	0,65	0,001**
No	28	21,90 %	16	12,50 %				
Retinopatía del prematuro								
Si	3	2,30 %	2	1,60 %	1,92	0,31	11,88	0,66
No	54	42,20 %	69	53,90 %				

*Estadísticamente significativo al 0,05. **Estadísticamente significativo al 0,01.

Fuente. Construcción propia

Las principales complicaciones documentadas en el grupo de estudio fueron: Displasia Broncopulmonar en el 91,4 %; el 60,2 % presentó sepsis por criterios clínicos, en un solo paciente se aisló listeria monocytogenes en sangre antes de las 72 horas de vida. (Tabla 3)

Tabla 3. Principales Complicaciones

Variable	n=128	%
Displasia BP	117	91,4
Sepsis	77	60,2
SDR	52	40,6
Hemorragia cerebral	50	39
Leve (grado I y II)	45	90
Grado III	4	8
Grado IV	1	0,8
Osteopenia	28	21,9
HTA	16	12,5
ECN	10	7,8
Ductus significativo	10	7,8
Cierre farmacológico	9	90
Cierre quirúrgico	1	10
Hipertensión pulmonar	6	4,6
Retinopatía	5	3,9
Intestino Corto	4	3,1
Hidrocefalia	4	3,1

Fuente. Construcción propia

El 39 % de los pacientes presentaron hemorragia cerebral, de ellos el 90 % leve (grado I-II). La enfermedad ósea de la prematuridad se asoció en el 21,9 % de los pacientes. Diez pacientes se complicaron en su evolución con enterocolitis necrosante, de estos el 3,1 % tuvo intestino corto. (Tabla 3)

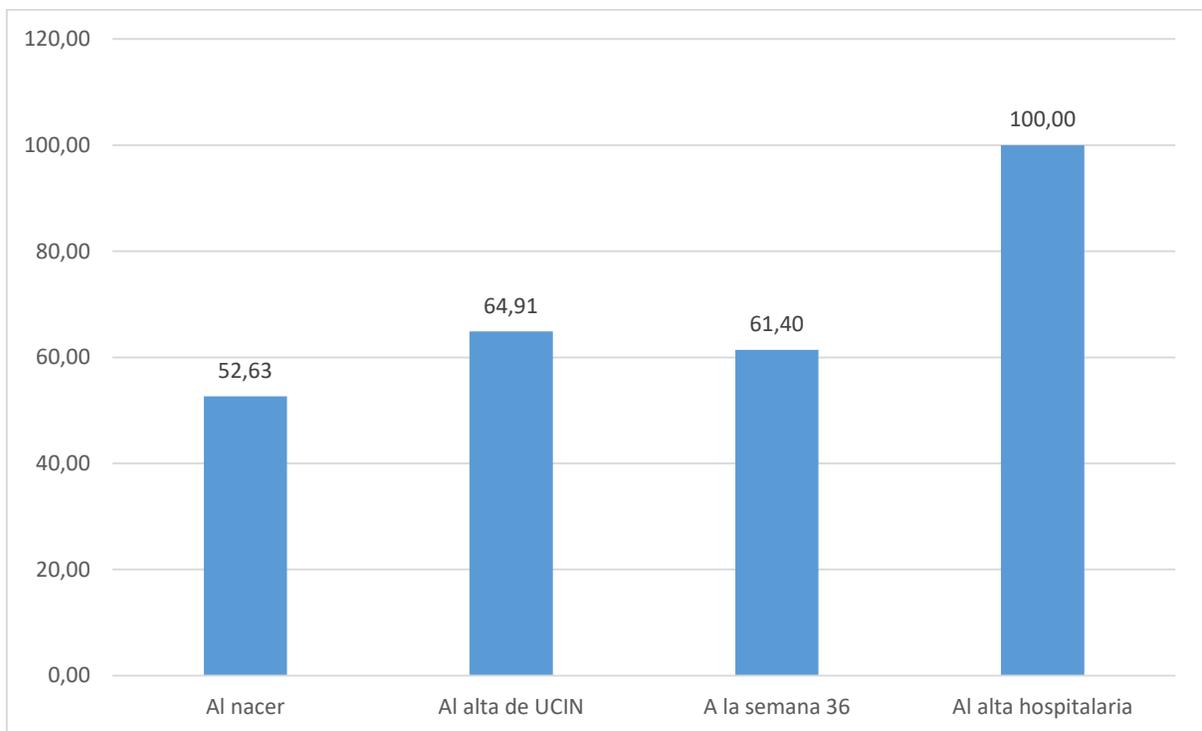
Se observó repercusión hemodinámica del ductus persistente en 10 pacientes, de los cuales uno requirió manejo quirúrgico, los demás cierre farmacológico exitoso.

Dentro de la cohorte, de los 128 pacientes, cinco pacientes desarrollaron retinopatía (3,9 %).

Evolución del recién nacido con RCE

Al evaluar la evolución del peso desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria se evidenció que hay un incremento promedio de 13,86 puntos porcentuales en la proporción de neonatos con un peso en <P10, y al alta hospitalaria el 100%(n=57) presentó el peso mencionado. (Ilustración 1).

Ilustración 1. Comparación de la proporción de neonatos RCE con peso en <P10 desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria.



Construcción propia.

Del total de los pacientes con restricción de crecimiento extrauterino al alta, el 47,3% se clasificaron en categoría grave (z score al alta <-2).

Entre tanto, al comparar la velocidad de ganancia de peso (g/Kg/día) entre los estadios de RCE en pacientes que presentaban dicha condición, se encontró que del nacimiento al alta de UCIN los neonatos con RCE Grave tuvieron una mediana de 28,5 comparado con la mediana de 27,65 de los de RCE Leve, presentando una razón de medianas de 1,03; entre tanto, del alta en UCIN al alta hospitalaria la mediana de los que presentaban RCE Grave fue de 17,6 en comparación con los de RCE Leve 21,7. (Ilustración 2)

Al comparar mediante la prueba U de Mann-Whitney se encontró que en las medianas de ambos momentos no hubo diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 4).

Ilustración 2. Comparación entre las distribuciones de velocidad de ganancia de peso (g/Kg/día) por cada estadio y momento de evolución.

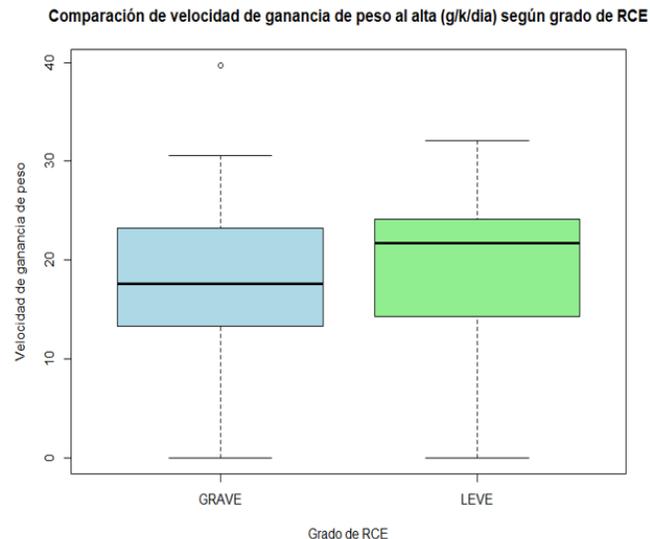
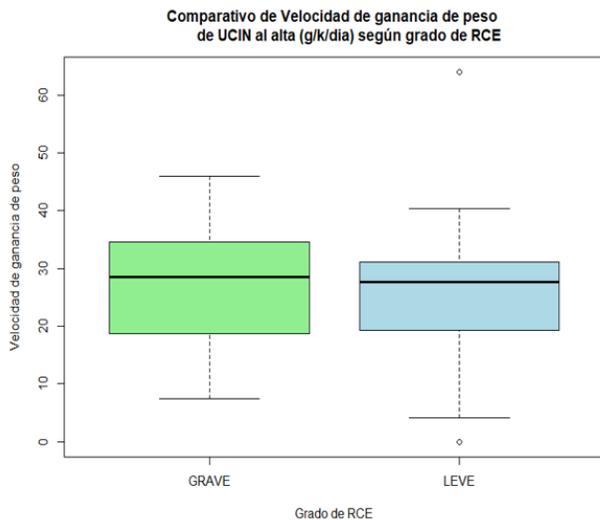


Tabla 4. Comparación de velocidad de ganancia de peso por estadio y momento de recuperación.

Velocidad de ganancia de peso (g/Kg/día)	Grado de RCE				Razón de medianas	p ^a
	Grave*		Leve			
	Mediana	IQR	Mediana	IQR		
Del nacimiento al alta de UCIN	28,5	20,2	27,65	11,8	1,03	0,477
De UCIN al alta hospitalaria	17,6	10,4	21,7	9,8	0,81	0,397

^a U de Mann-Whitney *Categoría de referencia para la razón de medianas.

Finalmente, al evaluar la recuperación del peso de nacimiento a los 7 días, se identificó que el 71,92% (n=41) de los neonatos con RCE recuperaron el peso, mientras que el restante 28,07% (n=16) no lo recuperaron.

Discusión

Los recién nacidos prematuros representan el mayor porcentaje de pacientes hospitalizados en la UCIN de nuestro hospital, y de acuerdo con las tendencias nacionales e internacionales en la atención neonatal, la supervivencia es mayor a menor edad gestacional. Sin embargo, la incidencia de RCE al alta hospitalaria es elevada. En este estudio el 44,5 % de los recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1500 gramos presentan RCE al alta, menor

al reporte nacional en dos instituciones de Bogotá por Ruiz y col. de 73 % en el año 2014-2015 (3), pero mayor a la encontrada en países desarrollados. Clark y col. analizaron 24 371 recién nacidos prematuros con una edad gestacional de 23 a 34 semanas hospitalizados en 127 UCIN de Estados Unidos; en el momento del alta, los lactantes fueron evaluados según su peso, longitud y perímetro cefálico, y la incidencia de RCE basada en estas medidas fue 28 (10). Radmacher y col. (Universidad de Louisville-EE. UU) analizaron retrospectivamente 199 lactantes con un peso al nacer ≤ 1.000 y edad gestacional ≤ 29 semanas, y revelaron una incidencia de 59,3% (11). En el 2015, el grupo de colaboración del Comité de Expertos en Nutrición del Comité Profesional Neonatal Chino, realizó un estudio multicéntrico en 572 bebés con muy bajo peso al nacer, en 15 hospitales de todo el país. La incidencia de RCE al alta fue del 80,9%, mientras que el 63,6% tuvo un peso inferior al percentil P3 al nacer (12). Cai Yueju y col. encontraron el 26,1. El Hospital de Xinjiang, Urumqi, en China público en abril del 2021 un estudio de los últimos 3 años, con 691 recién nacidos prematuros (edad gestacional <34 semanas) con 36,9 % (13). Esta serie de reportes indican que la incidencia de RCE en recién nacidos menores de 1500 gramos mundialmente ha disminuido, pero sigue siendo alta y requiere atención en la práctica clínica.

La razón por la cual este grupo no recupera su canal de crecimiento potencial posiblemente es multifactorial.

Entre los factores maternos, el parto prematuro es causado en gran parte por la hipertensión gestacional, especialmente la pre eclampsia-eclampsia, que puede provocar vasoconstricción materna, flujo sanguíneo placentario insuficiente, reserva nutricional fetal baja y RCIU (14). Dentro de la cohorte encontramos mayor frecuencia de nacimientos por cesárea emergente cuya principal causa fue la pre eclampsia. Adicional, requerir hospitalización en UCIN fue un factor de riesgo para RCE.

Se encontró el uso de surfactante como un factor protector para la ocurrencia de RCE al alta, hecho que puede estar relacionado con la disminución del requerimiento y del tiempo de ventilación invasiva, adicional al ahorro energético que conlleva. Contrario, para Sacchi et al. (15) el uso de tensioactivos durante la hospitalización se asoció con índice de desarrollo motor <85 (OR: 1,89 (1,04–3,44), por lo que consideramos se deben ampliar estudios para definir esta relación.

Otro factor que según el estudio mostró significancia estadística fue el requerimiento de oxígeno a los 28 o más días de vida, en términos de displasia broncopulmonar, sin embargo, no se puede establecer temporalidad.

Es de mencionar que nuestros recién nacidos con peso al nacer en $P<10$ presentaron 10 veces mayor riesgo de RCE ($p<0,001$); esto apoya los resultados de Cai Yueju y Lee et al y de Zhao T. et al. (13, 16). Además, Sacchi en una revisión sistemática y metanálisis que incluyó 52 822 niños con RCIU y pequeños para la edad gestacional tuvieron resultados cognitivos significativamente más deficientes que los niños con peso adecuado para la edad gestacional (15). Estos hallazgos destacan la necesidad de desarrollar intervenciones que potencien las funciones cognitivas en estos grupos de alto riesgo.

Los pacientes que presentaron mayor porcentaje de pérdida de peso en la primera semana de vida demoraron más tiempo en recuperar el peso del nacimiento; el 71,92 % ($n=41$) de nuestros neonatos con RCE recuperaron el peso a los 7 días de vida. Agregado, se encontró menor ganancia de peso en el periodo del alta de UCIN al alta hospitalaria, resultado que

puede estar en relación con el descenso en el aporte proteico en la fase de transición y de enteral plena, su determinación requiere realizar estudios adicionales. Miller et al. en una revisión retrospectiva de 156 neonatos encontraron que el crecimiento se vio comprometido durante la fase de transición, relacionado con la disminución de la ingesta de proteínas ($P < 0,0001$); el nitrógeno ureico sérico también disminuyó y se correlacionó con la ingesta de las mismas ($r = -0,32$, $p < 0,001$) (16). La insuficiencia del crecimiento durante la fase de transición hace que los bebés tengan 5 veces más probabilidades de ser dados de alta con pesos por debajo del percentil 10 para la edad gestacional corregida, por esto, la optimización de la provisión de proteínas durante el destete de la nutrición parenteral es una estrategia importante para prevenir el retraso del crecimiento posnatal (14).

La vía parenteral de alimentación es esencial para mantener el aporte nutricional antes de que se logre una transición exitosa a la vía enteral y en un inicio la alimentación trófica tiene el objeto de madurar el tracto gastrointestinal e iniciar con leche materna facilita esta maduración y disminuye el riesgo de enterocolitis y sepsis (7,17). La leche materna extraída de la propia madre es la leche de elección y la suplementación de esta con un fortificante es necesaria para optimizar los aportes nutricionales. Las fórmulas para prematuros son un sustituto aceptado de la leche materna cuando esta última opción no está disponible (7, 18).

La incidencia de enfermedades gastrointestinales como enterocolitis necrotizante (NEC) fue mayor en el grupo RCE que en el grupo no RCE. Todos los pacientes que presentaron enterocolitis iniciaron el estímulo trófico con fórmula láctea después de las 24 horas de vida por inestabilidad y no disponibilidad de leche materna, esto podría estar relacionado con el vaciamiento gástrico lento, reflujo duodenal, el tránsito intestinal prolongado, los movimientos intestinales irregulares, la inactividad de lactasa, la digestión y la absorción reducida.

Bogotá cuenta con un solo banco de leche humana, por tanto, la limitación de estos bancos aumenta la probabilidad de inicio enteral con fórmula, favoreciendo la intolerancia, mayores episodios de suspensión del aporte, ayuno y mayor probabilidad de ECN.

La literatura es consistente en demostrar que la administración de leche materna se asocia con menos NEC en la población de lactantes muy prematuros. De hecho, los dos métodos más eficaces para disminuir el riesgo de ECN es nacer a una edad gestacional madura y aumentar la ingesta de leche materna (19, 20).

La nutrición impacta el desarrollo del cerebro y tiene función neuroprotectora; la microbiota intestinal puede modular la función y el desarrollo del cerebro a través de la señalización inmunitaria. Existen más de diez revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios publicados por la Biblioteca Cochrane que abordan el uso de la leche materna, sus beneficios y las estrategias de alimentación (20).

Los recién nacidos prematuros con un inicio temprano de sepsis neonatal, enfermedades respiratorias, infecciones asociadas al cuidado de la salud, aquellos que requieren el uso de ventilación invasiva y los que son sometidos a estímulos dolorosos y estresantes, se encuentran en un estado de alto consumo energético, mayor demanda de calorías y de proteínas (21). Los recién nacidos prematuros con la complicación adicional de enfermedad respiratoria y conducto arterioso persistente sintomático también pueden enfrentar restricciones en la ingesta de líquidos, reducción de la ingesta de nutrientes y un balance de

nitrógeno negativo severo poco después del nacimiento. Estos factores también aumentan la incidencia de RCE, en el estudio estos factores no presentaron diferencia significativa. En el 60,2 % de nuestros pacientes se registró sepsis en algún momento de la evolución, siendo más frecuente después de las 72 horas de vida, sin embargo, no consideramos evaluable esta variable porque el diagnóstico dependió de la apreciación clínica del tratante y el aislamiento microbiológico en hemocultivos solo se notificó en un paciente. Publicaciones recientes relacionan directamente la sepsis con RCE. Flannery et. al, entre 2006 y 2011 reunieron una serie de 4875 recién nacidos <32 semanas con un peso al nacer de <1500 gramos en 29 centros neonatales de EE. UU. y Canadá, concluyeron que la sepsis se asoció con una mayor disminución en la puntuación z del peso (diferencia de medias -0,09; IC del 95%: -0,14 a -0,03). El retraso del crecimiento del peso posnatal (disminución de la puntuación z de peso > 1) estuvo presente en 237 (34%) neonatos. Las trayectorias de crecimiento longitudinal mostraron cambios iniciales similares en las puntuaciones z de peso entre neonatos con y sin sepsis, pero a las 3 semanas del inicio de la sepsis, hubo una mayor disminución en las puntuaciones z de peso en relación con los valores al nacer en aquellos con sepsis que sin sepsis (puntuación z delta -0,89 frente a -0,77; diferencia de medias -0,12, IC del 95%: -0,18 a -0,05). Esta diferencia significativa persistió hasta las 36 semanas o el alta (22). En Japón, Chien et. al. realizaron seguimiento neurológico a 224 lactantes de muy bajo peso al nacer, a la edad corregida de 24 meses y lograron establecer que la sepsis se asoció con parálisis cerebral (OR: 4,53, (1,43–14,35) (23). Aspecto que resalta la importancia del adecuado control prenatal y el juicioso manejo de este grupo poblacional en la unidad neonatal para disminuir la frecuencia de la sepsis y su impacto.

Conclusiones

En la atención de recién nacidos y en especial de los prematuros de muy bajo peso al nacer se deben considerar las consecuencias de la restricción de crecimiento extrauterino en el crecimiento lineal deficiente, en el desarrollo neurológico, respiratorio, cardiovascular y endocrinológico; para reducir la incidencia de RCE, el manejo clínico debe centrarse en el aporte nutricional temprano de nutrientes, con el fin de evitar atrofia y disfunción gastrointestinal, en combinación con soporte nutricional parenteral óptimo, permitiéndoles alcanzar una tasa de crecimiento adecuada (al menos 18-20 g / kg / d), evitando la necesidad de un crecimiento tardío de recuperación no fisiológico que implica la sobre alimentación del paciente y previniendo activamente las complicaciones, que de manera consecutiva disminuye la duración del soporte respiratorio invasivo, con el objetivo de cerrar la brecha en el crecimiento y desarrollo extrauterino.

En la unidad de estudio, a pesar de cumplir con las recomendaciones actuales y estandarización del manejo nutricional de los prematuros, la no disponibilidad de bancos de leche humana aumenta la exposición al inicio temprano con fórmula, favorece la intolerancia, la probabilidad de enterocolitis, con el incremento de los tiempos de ayuno y por ende de RCE.

Dado que se trata de un estudio de un solo centro, la generalización de los resultados a otros centros es limitada. Sin embargo, la homogeneidad de la muestra de un solo centro puede fortalecer la validez de los datos. Se requieren estudios futuros a mayor escala para aclarar la discrepancia en los resultados entre los centros.

Bibliografía

1. Avila-Alvarez A, Solar Boga A, Bermúdez-Hormigo C, Fuentes Carballal J. [Extrauterine growth restriction among neonates with a birthweight less than 1,500grams]. *An Pediatr* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Nov 25];89(6):325–32.
2. Yu VYH. Extrauterine growth restriction in preterm infants: Importance of optimizing nutrition in neonatal intensive care units. *Croat Med J*. 2005;46(5):737–43.
3. Yapicioglu Yildizdas H, Simsek H, Ece U, Ozlu F, Sertdemir Y, Narli N, et al. Effect of short-term morbidities, risk factors and rate of growth failure in very low birth weight preterms at discharge. *J Trop Pediatr*. 2019;66(1):95–102.
4. Vargas GR, Penagos LT, Castro MU. Restricción del crecimiento extrauterino en recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos y menores de 36 semanas atendidos en la unidad de recién nacidos. *repository.unimilitar.edu.co* [Internet]. [cited 2021 Nov 25]; Available from: <https://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/7377>
5. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* [Internet]. 2006 [cited 2021 Nov 25];117(4):1253–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16585322/>
6. Warrington NM, Beaumont RN, Horikoshi M, Day FR, Helgeland Ø, Laurin C, et al. Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. *Nat Genet* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Nov 25];51(5):804–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043758/>
7. Ray S. NICE guideline review: Neonatal parenteral nutrition (NG154). *Arch Dis Child - Educ Pract* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2021 Nov 25];106(5):292–5. Available from: <https://ep.bmj.com/content/106/5/292>
8. Boullata JI, Carrera AL, Harvey L, Escuro AA, Hudson L, Mays A, et al. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy [Formula: see text]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Nov 25];41(1):15–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815525/>
9. Peila C, Spada E, Giuliani F, Maiocco G, Raia M, Cresi F, et al. Extrauterine Growth Restriction: Definitions and Predictability of Outcomes in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants or Preterm Neonates. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Nov 25];12(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32357530/>

-
10. Ministerio salud de. Resolucion 3280 [Internet]. colombia; 2018 p. 263–84. Available from: <https://www.minsalud.gov.co>
11. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J Perinatol* [Internet]. 2003 Aug [cited 2021 Nov 25];23(5):392–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12847535/>
12. Bonnar K, Fraser D. Extrauterine Growth Restriction in Low Birth Weight Infants. *Neonatal Netw* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Nov 25];38(1):27–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679253/>
13. Zhao T, Feng HM, Caicike B, Zhu YP. Investigation Into the Current Situation and Analysis of the Factors Influencing Extrauterine Growth Retardation in Preterm Infants. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 Apr 30 [cited 2021 Nov 25];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33996689/>
14. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Nov 25];104(10):974–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26179961/>
15. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Nov 25];174(8):772–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32453414/>
16. Tyrrell J, Richmond RC, Palmer TM, Feenstra B, Rangarajan J, Metrustry S, et al. Genetic evidence for causal relationships between maternal obesity-related traits and birth weight. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016 Mar 15;315(11):1129–40.
17. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 25];38(4):489–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674574/>
18. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Cai W, Campoy C, Carnielli V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Nov 25];37(6 Pt B):2303–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30471662/>
19. Miliku K, Moraes TJ, Becker AB, Mandhane PJ, Sears MR, Turvey SE, et al. Breastfeeding in the First Days of Life Is Associated With Lower Blood Pressure at 3 Years of Age. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021 Aug 3 [cited 2021 Nov 25];10(15). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34284597/>

-
20. Taylor SN. Solely human milk diets for preterm infants. *Semin Perinatol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Nov 25];43(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301819/>
21. Tan JBC, Boskovic DS, Angeles DM. The Energy Costs of Prematurity and the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) Experience. *Antioxidants* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Nov 25];7(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29498645/>
22. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Nov 25];40(1):27–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415262/>
23. Flannery DD, Jensen EA, Tomlinson LA, Yu Y, Ying GS, Binenbaum G. Poor postnatal weight growth is a late finding after sepsis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Nov 25];106(3):F298–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33148685/>
24. Chien HC, Chen CH, Wang TM, Hsu YC, Lin MC. Neurodevelopmental outcomes of infants with very low birth weights are associated with the severity of their extra-uterine growth retardation. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Nov 25];59(2):168–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866004/>