

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
ESCUELA DE POSTGRADO DE MEDICINA



PREMATUROS CON PESO INFERIOR A 1500 GRAMOS Y
DESARROLLO DE RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO
EXTRAUTERINO
HRDT 2005 - 2015

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

AUTORA:

Medina Huayta, Mareyke Natividad

ASESOR:

Rodríguez Vargas, Javier Antonio

Fecha de sustentación: 2019-10-24

TRUJILLO – PERÚ

2019

DEDICATORIA

A Dios y la Virgencita de Chapi,
por guiar mi camino día a día.

A mis padres, Carlos y Dominga
quienes me brindaron los regalos más
valiosos que existen, la vida y
educación profesional.

A mi esposo Alan, por su
motivación constante y su apoyo
incondicional.

A Lucerito y Carlo André, mis
pequeños que a mi lado alegran mis
días.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Privada Antenor Orrego, por crear espacios académicos propicios para la formación integral e investigación, por nuestros docentes de Maestría que tenían una amplia trayectoria en investigación y óptimas estrategias de enseñanza.

Al Mg. Javier Rodríguez Vargas, asesor de mi tesis y maestro de carrera, quien motivó esta investigación para obtener el Grado de Magister en Ciencias en Investigación Clínica y mi formación profesional día a día, la inolvidable frase “los pececitos de colores nadan con pececitos de colores” y el análisis constante de cada paciente de forma holística.

A mis compañeros de Maestría, porque a través de cada una de nuestras singularidades se estableció un ambiente propicio para el aprendizaje y la discusión formativa para lograr desarrollar nuestras ideas y proyectos.

RESUMEN

Establecer factores de riesgo para RCEU es relevante para disminuir su frecuencia, RCEU se define por peso \leq percentil 10 del esperado para la edad gestacional corregida en las curvas de Fenton. **Objetivo:** Determinar si en prematuros el peso al nacer inferior a 1500 g está asociado con el desarrollo de restricción del crecimiento extrauterino HRDT período 2005 – 2015. **Material y métodos:** Estudio de cohortes histórica cerrada, incluyó 73 prematuros con peso al nacer <1500 g (grupo I) y 219 con peso \geq 1500 g (grupo II), muestra con 95% de confianza, 80% de potencia, riesgo de expuestos 0.76 y razón 1:3. Se evaluó la asociación estimando RR con IC 95%. **Resultados:** Tuvieron RCEU 80.7% de pacientes del grupo I y 40.7% del grupo II. El RR del peso <1500 g para desarrollar RCEU al alta fue 1.989 IC 95% [1.636 – 2.417]. El modelo de regresión logística consideró significativo el efecto de ausencia de nutrición precoz sobre la asociación estudiada ($p=0.000$). **Conclusiones:** Los prematuros con peso al nacer <1500 g tienen el doble de riesgo de desarrollar RCEU al alta y en ausencia de nutrición precoz este riesgo se incrementa. **Palabras claves:** Restricción del crecimiento extrauterino, peso inferior 1500 g, prematuridad.

ABSTRACT

Establishing risk factors for EUGR is relevant to decrease its frequency, EUGR is defined by weight \leq 10th percentile of the expected for the corrected gestational age in the Fenton curves. **Objective:** To determine if the weight of less than 1500 grams is associated with development of extrauterine growth restriction in premature infants in HRTD period 2005 - 2015. **Material and method:** Historical closed cohort study, study included 73 premature infants with weight $<$ 1500 g (group I) and 219 with weight \geq 1500 g (group II), sample determined with 95% confidence, 80% power, risk of exposed 0.76 and 1:3 ratios The association was evaluated by estimating RR with 95% CI. **Results:** 80.7% of patients in group I and 40.7% of patients in group II had EUGR. RR of weight $<$ 1500 gr for development of EUGR was 1.989 with 95% CI [1.636 – 2.417]. The logistic regression model considered the effect of absence of early nutrition on the association studied significant ($p = 0.000$). **Conclusions:** Premature infants with weight $<$ 1500 grams have twice risk of developing EUGR than those with weight \geq 1500 grams and in absence of early nutrition, this risk is significantly increased. **Keywords:** Extrauterine growth restriction, weight less than 1500 g, premature infants.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTOS.....	ii
RESUMEN.....	iii
ABSTRACT.....	iv
I. INTRODUCCIÓN.....	01
II. PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	05
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	06
IV. RESULTADOS.....	12
V. DISCUSIÓN.....	18
VI. CONCLUSIONES.....	22
VII. PROPUESTA	23
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
IX. ANEXOS.....	27

I. INTRODUCCIÓN

Se define como prematuridad, al nacimiento antes de la semana 37 de gestación^{1,2}. La OMS estima que cada año nacen 15 millones de niños prematuros, con variaciones entre los diferentes países de 5 a 18%. La mortalidad de prematuros corresponde al 28% de los 4 millones de muertes en recién nacidos a nivel mundial³.

La mayor morbilidad y mortalidad afecta a los recién nacidos muy prematuros (menores de 32 semanas). Los recién nacidos de muy bajo peso (<1500 g) y los extremadamente bajo peso (<1000 g) presentan problemas durante su estancia hospitalaria y desarrollan complicaciones a largo plazo¹.

Los prematuros, en las primeras semanas de vida extrauterina, presentan un déficit energético y proteico; aún con regímenes activos de nutrición parenteral y enteral precoz^{2,4,5}.

Frecuentemente experimentan una pérdida de peso inicial entre el 4to y 7mo día, que se recupera a partir de la segunda semana¹. Se recomienda que el prematuro debe tener una tasa de crecimiento postnatal mayor o igual a 15 g/kg/día, valores similares a los del feto *in útero*^{1,4}.

El peso se debe evaluar diariamente (ganancia ideal ≥ 15 g/kg/día), la longitud semanalmente (0,8-1 cm/semana) y el perímetro cefálico semanalmente (0,5-0,8 cm/semana)^{2,6,9}.

Los prematuros que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), enfrentan una serie de comorbilidades (inestabilidad clínica, infecciones, soporte ventilatorio, enterocolitis necrotizante e intolerancia oral entre otros)^{7,8,9}. Entre los factores que están asociados negativamente con el crecimiento extrauterino se indican: el muy bajo peso al nacer (MBPN) y la edad gestacional (EG)⁹, el aporte calórico precoz es un factor positivo para el crecimiento^{2,10}.

Con el avance de las técnicas de reanimación, la nutrición queda como la mayor limitante para la supervivencia de los prematuros.

Durante la hospitalización, el aporte de nutrientes adecuado, es el objetivo para mantener o lograr la recuperación del crecimiento, que hubiese alcanzado *in útero*^{1,5,11,12}.

Diversas intervenciones nutricionales tempranas (nutrición parenteral precoz, nutrición enteral trófica con leche materna y/o sucedáneos, fortificación), tienen el objetivo de evitar la subnutrición^{1,2,10,13}.

El estado nutricional del recién nacido prematuro afecta su morbilidad a corto, medio y largo plazo^{1,5,7,13}, los estudios revisados informan alteraciones cardiovasculares y metabólicas en los adultos que fueron prematuros^{2,14,15}; y la recuperación del crecimiento tiene estrecha relación con el neurodesarrollo².

La falla en el crecimiento postnatal precoz o restricción del crecimiento extrauterino (RCEU) se refiere al déficit nutricional severo que se desarrolla en los prematuros en las primeras semanas de vida¹⁶. RCEU se define como peso, longitud o perímetro cefálico menor o igual al percentil 10 del correspondiente para la edad gestacional corregida^{6,8,12,17,18,19} (EGc).

La fisiopatología del RCEU permanece incierta, están involucrados factores genéticos y ambientales. Entre los más importantes: el déficit calórico – proteico, sexo, ventilación mecánica, enterocolitis necrotizante (ECN) y exposición a corticoides¹⁴, algunos estudios consideran el peso al nacer, EG, estancia hospitalaria y tipo de nutrición¹⁷.

Clark y col. revisaron los datos de 24371 neonatos que nacieron entre 23 y 34 semanas de EG, encuentran una incidencia de RCEU de 28, 34 y 16% correspondiente al peso, talla y perímetro cefálico respectivamente, asociado a

factores como sexo masculino, necesidad de VM en el primer día, NEC, soporte ventilatorio más de 21 días y corticoterapia^{17,18}.

De Curtis y col, en 4907 prematuros de MBPN con menos de 30 semanas de EG, reportan que la incidencia de peso al alta menor al percentil 10 según las curvas de Thomas fue 43.4%¹¹, esto contrasta con otro estudio realizado por el Instituto Nacional del niño y la Red de Investigación Neonatal para el desarrollo Humano, en 4438 prematuros de MBPN en 14 centros durante 1995-1996, el 22% tenían peso menor del percentil 10 al nacer y más de 97% déficit de crecimiento a las 36 semanas de EGc.

Sakurai y col, reportan en prematuros con peso al nacer inferior a 1500 gramos una incidencia de RCEU de 76, 61 y 8% al evaluar peso, talla y perímetro cefálico. Entre los factores pronósticos más importantes figuran: peso y EG, condición de pequeño o adecuado para la EG (PEG y AEG) y enfermedad respiratoria severa¹².

Para el seguimiento del crecimiento extrauterino, Curtis y col. utilizan las tablas de Thompson y en su discusión comparan sus resultados con estudios que emplean las curvas de Lubchenco¹¹, otros estudios describen el uso de tablas locales; sin embargo, aún son pocos los estudios que utilizan las Tablas de Fenton recomendadas actualmente por la OMS.

Las diferencias observadas entre estos estudios están relacionadas con el uso de diferentes tablas de crecimiento, así como de las diversas estrategias nutricionales disponibles en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

La desnutrición infantil, por su magnitud y sus consecuencias, es sin duda el principal problema de salud pública de los países en vías de desarrollo. Su prevención no es fácil debido a su multicausalidad. La asociación entre los déficits nutricionales y el RCEU no atrae el interés de los investigadores en países en vías de desarrollo¹⁷.

El peso al nacer es usado mundialmente para evaluar el estado nutricional intrauterino y el éxito de la atención prenatal, para vigilar el crecimiento y el desarrollo del niño; para reducir la mortalidad infantil y para mejorar las posibilidades de gozar de buena salud durante el embarazo, el primer año de vida y la niñez temprana²⁰.

En nuestro país, como en muchos países subdesarrollados, las investigaciones son limitadas y las que existen presentan variaciones dependientes del diseño de investigación y características de cada UCIN.

En el Hospital Regional Docente de Trujillo, se experimentó un incremento del porcentaje de prematuridad de 11,4% en el 2009 a 16,9% en el 2013 (Sistema Informático Perinatal y Base de Datos Microsoft Access del Servicio de Neonatología), los prematuros con MBPN representan entre 2.1-2.5% del total de prematuros, con diagnóstico nutricional y seguimiento al alta inadecuados.

La investigación tipo cohorte histórica permitió identificar el desarrollo de RCEU al alta hospitalaria en los grupos de estudio y aplicar las curvas de crecimiento de Fenton de forma retrospectiva, que según un metaanálisis reciente, deben reemplazar a las de las OMS²¹.

Identificar los factores asociados al desarrollo de RCEU al alta, permite establecer estrategias nutricionales dirigidas a grupos de riesgo, mejorando el potencial de crecimiento y desarrollo de estos pacientes.

Dentro de las limitaciones de esta investigación, al tratarse de un estudio retrospectivo los datos provienen de la Base de Datos Microsoft Access del Servicio de Neonatología y el registro de las historias clínicas, por lo que no fue factible incorporar variables como ventilación mecánica, exposición a corticoides, tipo de nutrición (leche materna, fórmula láctea o fortificación), enfermedad respiratoria severa entre otros por subregistro o pérdida de datos.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1. Formulación del problema

¿Existe asociación en prematuros, entre el peso al nacer inferior a 1500 gramos y el desarrollo de restricción del crecimiento extrauterino, HRDT período 2005 – 2015?

2.2. Hipótesis

En prematuros, el peso al nacer inferior a 1500 gramos está asociado con el desarrollo de restricción del crecimiento extrauterino, HRDT período 2005 – 2015.

2.3. Objetivos

Objetivo general

Determinar si en prematuros, el peso al nacer inferior a 1500 gramos está asociado con el desarrollo de restricción del crecimiento extrauterino en el HRDT período 2005 – 2015.

Objetivos específicos

- Evaluar la frecuencia de prematuros con peso al nacer inferior a 1500 que desarrollaron RCEU.
- Calcular la frecuencia de prematuros con peso al nacer mayor o igual a 1500 gramos que desarrollaron RCEU.
- Valorar la fuerza de asociación que existe entre el peso al nacer inferior a 1500 gramos y el desarrollo al alta de RCEU.
- Establecer el efecto de variables confusoras (sexo, nutrición y comorbilidades de riesgo) sobre la asociación estudiada.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Población

La población del estudio fue constituida por los pacientes prematuros internados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período 2005 – 2015.

Por la naturaleza de la investigación, la población en estudio se distribuyó en dos grupos:

GRUPO I (expuestos): conformado por prematuros con peso al nacer inferior a 1500 gramos.

GRUPO II (no expuestos): conformado por prematuros con peso al nacer mayor o igual a 1500 gramos.

3.2. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Prematuro nacido en el HRDT o procedente de parto institucional, internado en el HRDT en las primeras 48 horas de vida extrauterina.
- Prematuros con peso al nacer adecuado para la edad gestacional (entre p10 – p90).
- Prematuros internados que egresaron vivos del Servicio de Neonatología del HRDT y con destino de alta domicilio.

Criterios de exclusión:

- Prematuros con diagnóstico de malformaciones congénitas gastrointestinales, cardiopatías complejas y/o cianóticas.
- Prematuros tardíos (EG entre 34 y 36 semanas).

3.3. Determinación del tamaño de muestra y diseño estadístico del muestreo

Unidad de análisis

Prematuro internado que egresa vivo del HRDT y que cumplía con los criterios de inclusión y exclusión.

Unidad de muestreo

Prematuro internado en el HRDT que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión.

Tamaño de muestra

Para determinar el tamaño muestral se empleó el programa de análisis epidemiológico para datos tabulados (EPIDAT) versión 3.1.

Asumiendo las exigencias del 95% de confianza ($\alpha = 0.05$, $Z_{\alpha/2} = 1.96$), una potencia de la prueba del 80% ($\beta = 0.20$, $Z_{\beta} = 0.842$), riesgo en expuestos de 0.76 y en no expuestos de 0.57 según Sakurai y col¹², razón 1:3 y considerando la corrección de Yates, se obtuvo:

Grupo I (expuestos): 73

Grupo II (no expuestos): 219

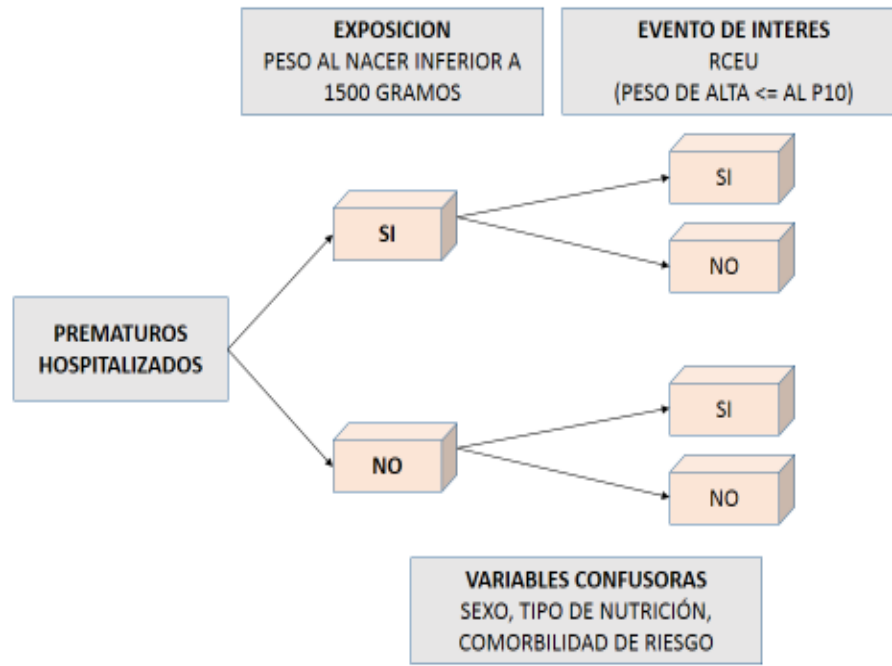
Nivel de confianza:		95.0%	
Potencia (%)	Ji-cuadrado	Tamaño de muestra	
		Expuestos	No expuestos
80.0	Sin corrección	66	198
	Corrección de Yates	73	219

3.4. Tipo de estudio

- De acuerdo a la orientación: Aplicada.
- De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítico, Cohortes histórica.
- De acuerdo a la temporalidad: Retrospectivo.
- De acuerdo a la fuente de recolección de datos: Estudio primario.

3.5. Diseño de investigación

- Corresponde a un estudio de cohortes histórica cerrada.
- Evaluación de seguimiento del evento: simple.



3.6. Variables de estudio

	Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Variable Dependiente	Restricción del crecimiento extrauterino	Cualitativa	Nominal	SI/NO Peso de alta \leq p10
Variable Independiente	Peso al nacer <1500 gramos	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Variable confusora	Sexo masculino	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Variable confusora	Nutrición enteral/oral precoz	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Variable confusora	Nutrición parenteral	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Variable confusora	Comorbilidad de riesgo (NEC, EMH, soporte respiratorio a los 21 días)	Cualitativa	Nominal	SI/NO

3.7. Definiciones operacionales

- Peso al nacer: hace referencia al peso en gramos inmediatamente después del nacimiento, para el estudio se divide los grupos por peso <1500 gramos y ≥ 1500 gramos.
- Peso de alta: se refiere al peso en gramos registrado en la historia clínica el último día de hospitalización.
- Edad gestacional (EG): se expresa en semanas, se puede datar prenatal a través de la ecografía y fecha de última regla y posnatal a través del test de Ballard.
- Edad gestacional corregida (EGc): término empleado para el seguimiento del peso de prematuros hasta la semana 40 postconcepcional en las curvas correspondientes (Fenton, Thompson, Lubchenco entre otras). Se obtiene de la suma de la EG más la edad cronológica en semanas.
- Restricción del crecimiento extrauterino: peso en gramos menor o igual al percentil 10 del esperado para la EGc en semanas según las curvas de crecimiento de Fenton (anexo 2 y 3).
- Nutrición enteral/oral precoz: Alimentación enteral mínima a las 24-48 horas de vida, aporte de 10-20 mL/kg/día, de ser posible con leche materna. Aumentar 20-30 mL/kg/día hasta 150 mL/kg/día.
Alimentación oral se refiere a la administración directa en boca.
- Nutrición parenteral: Provisión de nutrientes mediante su infusión a una vía venosa a través de catéteres específicos, para cubrir los requerimientos metabólicos y del crecimiento.
- Comorbilidad de riesgo: Patologías que pueden afectar la tolerancia oral y/o el crecimiento final.
 - A. Enterocolitis necrotizante: síndrome gastrointestinal y sistémico que comprende síntomas variados y variables, que afecta principalmente a prematuros.
 - B. Enfermedad de membrana hialina: o síndrome de distrés respiratorio neonatal, es la patología más frecuente del prematuro.
 - C. Soporte respiratorio a los 21 días: considerándose necesidad de oxígeno directa, CPAP nasal o permanencia en ventilador mecánico.

3.8. Procedimiento de obtención de datos

Se obtuvo la base de datos de Microsoft Access del Servicio de Neonatología del HRDT, se revisó los datos de los pacientes prematuros hospitalizados durante el período 2005 – 2015 y se les dividió según su peso al nacer (<1500 gramos y \geq 1500 gramos).

Se seleccionó las historias clínicas de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión de forma sistemática, desde diciembre del 2015 hacia atrás hasta completar la muestra. Se obtuvo una muestra de 73 pacientes para el grupo I y 219 para el grupo II, completándose la recolección de datos en diciembre del 2018.

Se revisó las historias clínicas correspondientes y se consignó los datos en la hoja de recolección de datos (anexo 1), registrando características clínicas, exposición, variables confusoras y respuesta. Además, se registró en las curvas de Fenton (anexos 2 y 3) los puntos críticos (peso al nacer, recuperación de crecimiento y peso de alta), determinando el percentil de peso de alta y RCEU al alta hospitalaria.

3.9. Procedimiento y análisis estadístico de datos

Los datos consignados en las fichas de recolección fueron digitalizados en la base de datos de EXCEL, luego se trasladó la data al programa IBM SPSS versión 25.0 para su procesamiento según los objetivos planteados.

Estadística Descriptiva

Para el análisis de variables cualitativas por grupos, se calculó frecuencias relativas y porcentajes. En el caso de variables cuantitativas, se calculó medias y desviaciones estándar.

Estadística Analítica

Se realizó análisis bivalente mediante Chi cuadrado para variables cualitativas y t de student para cuantitativas, considerándose significativo el valor de $p < 0.05$.

Para el análisis de la exposición de interés (peso al nacer <1500 g) y la variable respuesta (RCEU al alta hospitalaria) se calculó el riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza al 95%, considerándose riesgo RR mayor a 1 y si el IC al 95% no incluía a 1.

Con el fin de controlar el efecto de las variables confusoras sobre la asociación en estudio, se realizó un análisis de regresión logística binaria con el método adelante LR, intervalo de confianza para coeficiente de regresión de 95% para: sexo, comorbilidad de riesgo (NEC, EMH y soporte respiratorio), nutrición parenteral y/o enteral precoz, peso <1500 g y RCEU. Además, se analizó el porcentaje global correctamente clasificado, prueba de ómnibus y prueba de bondad de ajuste del modelo evaluado.

3.10. Aspectos éticos

El estudio no implicó intervención sobre el paciente, de modo que no requirió consentimiento informado y se respetó la confidencialidad de la información tomada de las historias clínicas de acuerdo a las normas de Buenas Prácticas Clínicas, no siendo expuesto a terceros según la Pauta 17 de CIOMS²² y Ley General de Salud. Además, se obtuvo la aprobación de la Oficina de Investigación del Hospital Regional Docente de Trujillo (SISGEDO N° 02378758 – 2015).

IV. RESULTADOS

Se revisaron los datos de 73 prematuros con peso al nacer inferior a 1500 gr (grupo I) y 219 con peso igual o superior a 1500 gr (grupo II), hospitalizados y que egresaron vivos del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2005 al 2015.

Al evaluar la distribución del sexo masculino en ambos grupos tenemos 53,4% en el grupo I y 62,6% en el grupo II ($p=0.146$). La edad gestacional promedio fue 30.41 ± 1.69 semanas para el grupo I y 32.46 ± 0.85 semanas para el grupo II ($p<0.001$) (Tabla 1).

Respecto a somatometría, en el grupo I los promedios de peso fueron 1269.93 gr, talla 37.97 cm y perímetro cefálico 27.05 cm. En el grupo II los promedios fueron peso 1874.42 gr, talla 41.92 cm y perímetro cefálico 29.97 cm ($p<0.001$) (Tabla 1).

Respecto a la alimentación, los pacientes del grupo I tienen promedios de inicio de alimentación enteral/oral de 3.9 ± 3.39 días y recibieron aporte enteral/oral completo promedio a los 14.75 ± 7.07 días, los pacientes del grupo II tienen promedios de 2.86 ± 1.83 días y 8.62 ± 4.47 días respectivamente ($p<0.001$) (Tabla 1).

Al revisar las curvas de Fenton tenemos la evolución del peso en ambos grupos, el mayor porcentaje de pérdida de peso promedio fue del grupo I 12.72% frente a 9.21% del grupo II, el número de días promedio para recuperación del peso de RN fue 17.68 días en el grupo I y 13.7 días en el grupo II ($p<0.001$). Asimismo, el peso de alta promedio fue 1855.05 gr del grupo I y 1916.37 gr del grupo II ($p=0.146$), con edad de alta promedio de 39.85 ± 15.16 días equivalente a 36.1 semanas de EGc para el grupo I y de 15.86 ± 9.8 días equivalente a 34.73 semanas de EGc para el grupo II (Tabla 1).

En la Tabla 2 se puede apreciar la distribución de casos por variables de estudio, según los datos registrados sólo 5 pacientes recibieron NPT (4 del grupo I y 1 del grupo II), 7 pacientes tuvieron enterocolitis necrotizante (3 del grupo I y 4 del grupo II) y 10 pacientes tuvieron soporte respiratorio mayor a 21 días (8 del grupo I y 2 del grupo II). Las variables nutrición enteral/oral precoz y EMH tuvieron una mejor distribución de casos, recibieron nutrición enteral/oral precoz el 47.05% de pacientes del grupo I y 56,54% del grupo II ($p=0.171$) y tuvieron EMH el 65.75% de pacientes del grupo I y 24.66% del grupo II ($p=0.001$).

Respecto al porcentaje de RCEU al alta hospitalaria por grupos de estudio, 80.7% de pacientes del grupo I y 40.7% de pacientes del grupo II tuvieron esta condición (Tabla 2).

El análisis del riesgo relativo (RR) del peso al nacer inferior a 1500 gramos para desarrollo de restricción del crecimiento extrauterino al alta hospitalaria fue 1.989 con IC 95% de 1.636 – 2.417 ($p=0.001$) (Tabla 3).

El modelo de regresión logística para establecer el efecto de variables confusoras sobre la asociación estudiada eliminó las variables sexo masculino, NPT, ECN, EMH y soporte respiratorio mayor a 21 días. Se consideró significativo el efecto de la ausencia de nutrición precoz sobre la asociación estudiada, con OR 2.617 y $p=0.000$ (Tabla 4).

Tabla 1

**Distribución de prematuros por grupos de estudio y características clínicas
Hospital Regional Docente de Trujillo 2005 - 2015**

Características clínicas	Grupo I (n = 73)	Grupo II (n = 219)	P
Sexo masculino	39 (53.42%)	137 (62.6%)	0.146
EG al nacer (semanas)	30.41 (\pm 1.69)	32.46 (\pm 0.85)	0.001
Peso al nacer (g)	1269.93 (\pm 169.81)	1874.42 (\pm 265.68)	0.001
Talla al nacer (cm)	37.97 (\pm 2.85)	41.92 (\pm 2.75)	0.001
Perímetro cefálico al nacer (cm)	27.05 (\pm 1.97)	29,97 (\pm 1.74)	0.001
Inicio de la vía oral (días)*	3.90 (\pm 3.39)	2.86 (\pm 1.83)	0.001
Alimentación oral/enteral completa (días)*	14.75 (\pm 7.07)	8.62 (\pm 4.47)	0.001
Mayor % de pérdida de peso alcanzado	12.72 (\pm 5.66)	9.21 (\pm 5.27)	0.001
Nº de días para recuperación del peso al nacer	17.68 (\pm 6.32)	13.70 (\pm 6.76)	0.001
Peso de alta (g)	1855.05 (\pm 188.49)	1916.37 (\pm 215.52)	0.146
Edad cronológica de alta (días)	39.85 (\pm 15.16)	15.86 (9.798)	0.001
EGc al alta (semanas)	36.10 (\pm 1.52)	34.73 (\pm 1.42)	0.001

t student para variables cuantitativas; Chi cuadrado para variables cualitativas

*Datos registrados para definir nutrición enteral/oral precoz.

cm = centímetros

g = gramos

Fuente: Historias Clínicas y Base de datos Microsoft Access del Servicio de Neonatología – HRDT

Tabla 2
Distribución de prematuros por grupos y variables de estudio
Hospital Regional Docente de Trujillo 2005 - 2015

Variables de estudio	Grupo I (n = 73)	Grupo II (n = 219)	p
Nutrición parenteral total	4 (5.48%)	1 (0.45%)	0.001
Nutrición enteral/oral precoz*	32 (47.05%)	121 (56.54%)	0.171
Enterocolitis necrotizante	3 (4.11%)	4 (1.83%)	0.269
Enfermedad de membrana hialina	48 (65.75%)	54 (24.66%)	0.001
Soporte respiratorio mayor a 21 días	8 (10.96%)	2 (0.91%)	0.001
Restricción del crecimiento extrauterino	59 (80.7%)	89 (40.7%)	0.001

Chi cuadrado para variables cualitativas

*68;214 = Exp; No Exp (presencia de datos perdidos)

Fuente: Historias Clínicas y Base de datos Microsoft Access del Servicio de Neonatología – HRDT

Tabla 3
Estimación del Riesgo Relativo de RCEU al alta hospitalaria
Hospital Regional Docente de Trujillo 2005 - 2015

Variables	RR de RCEU al alta	Intervalo de confianza de 95 %		p
		Inferior	Superior	
Peso al nacer <1500 g	1,989	1,636	2,417	0.001
Peso al nacer \geq 1500 g	0,323	0,199	0,524	0.001

Fuente: Elaboración de la autora.

Tabla 4
Modelo de Regresión Logística para variables confusoras*
Hospital Regional Docente de Trujillo 2005 - 2015

Variable	OR	Intervalo de confianza de 95 %		p
		Inferior	Superior	
Ausencia de nutrición precoz	2.617	1.565	4.376	0.000

*Las variables sexo masculino, NPT, ECN, EMH y soporte respiratorio mayor a 21 días, fueron eliminadas del modelo final de Regresión Logística.

Fuente: Elaboración de la autora.

V. DISCUSIÓN

La prematuridad es una entidad cada vez más frecuente en nuestras Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y el estado nutricional afecta la morbilidad de los prematuros^{5,7,13}, por lo que es importante realizar investigaciones sobre crecimiento extrauterino para implementar estrategias de nutrición que disminuyan la probabilidad de desarrollar restricción del crecimiento extrauterino.

En nuestro estudio, el grupo de prematuros con peso al nacer inferior a 1500 g comúnmente llamado MBPN presentó 80.7% de RCEU al alta hospitalaria frente a 40.7% del grupo con peso al nacer ≥ 1500 g, porcentaje similar al reportado por Sakurai y col de 76% para prematuros con MBPN¹².

Ávila y col en un estudio que incluyó prematuros de peso inferior a 1500 g al nacer reporta que 59.2% tenían un peso de alta inferior al percentil 10, es importante resaltar que incluyó pacientes pequeños para la EG²³.

Según los reportes del Instituto Nacional del Niño y la Red de Investigación Neonatal para el Desarrollo Humano existe hasta 97% de déficit de crecimiento a las 36 semanas de EGc para prematuros con MBPN²⁴.

Clark y col reportan una incidencia de RCEU correspondiente al peso de alta de 28% para prematuros que nacieron con EG entre 23 y 34 semanas^{17,18}, similar al descrito por Puig en el 2017 con 27.9% de RCEU para una cohorte de prematuros con EG menor de 32 semanas y peso inferior a 1500 g al nacer²⁵.

Existe una importante variabilidad entre los reportes de RCEU para prematuros con MBPN, las cifras varían entre 28% hasta 97%, probablemente debido a la variabilidad del diseño, curvas de crecimiento empleadas, población estudiada y criterios de selección aplicados en las distintas investigaciones, nuestro porcentaje de RCEU para prematuros de MBPN al alta hospitalaria (80.7%) es similar al reportado en la literatura.

Un dato relevante de nuestro estudio es el porcentaje de RCEU al alta en prematuros con peso mayor o igual a 1500 g (40.7%), dato no registrado en la literatura porque la mayoría de investigaciones están dirigidas al prematuro de MBPN, desestimando su importancia en este grupo de pacientes también vulnerable.

Al comparar los grupos de estudio, divididos según el peso al nacer (<1500 g y \geq 1500 g) los promedios de peso, talla y perímetro cefálico tienen como corresponde diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Respecto al patrón de alimentación, según nuestros datos el inicio de la vía oral/enteral en los prematuros de peso inferior a 1500 g fue 3.9 ± 3.39 días promedio y 2.86 ± 1.83 días para el otro grupo; asimismo, cuando analizamos el número de días que requieren para lograr recibir el aporte de alimentación completo por vía oral/enteral tenemos 14.75 días para los prematuros de peso inferior a 1500 g y 8.62 días para el otro grupo, con $p=0.001$; cifras que reflejan dificultades en el aporte precoz y progresión de la alimentación en ambos grupos, pero predominantemente en el grupo de pacientes con peso inferior a 1500 g.

En el estudio publicado por Zamorano sobre RN menores de 1500 g el inicio de la vía enteral fue 4.3 ± 3.5 días y el tiempo de días para alcanzar 120 kcal/kg/día fue 16.1 ± 9.4 días²⁶, datos similares a los reportados en nuestro estudio, pero en su estudio todos los prematuros recibieron NPT.

Como sabemos, un niño prematuro con peso menor a 1500 g es considerado una emergencia nutricional y las prácticas nutricionales en la primera semana determinan la velocidad de crecimiento posterior²⁷. En muchas unidades de neonatología el objetivo nutricional para prematuros con peso inferior a 1500 g es alcanzar 130 kcal/kg/día entre el octavo y décimo día de vida postnatal, empezando nutrición trófica y aporte parenteral de 1 g/kg/día de proteínas en las primeras 24 horas²⁸.

Según los datos obtenidos en nuestro estudio, en el HRDT no se alcanzó las metas nutricionales reportadas en la literatura, sólo 5 pacientes del total de pacientes incluídos en el estudio recibieron NPT, además 47.05% del grupo I y 56.54% del grupo II tuvieron nutrición enteral/oral precoz.

Respecto a la evolución del peso, encontramos 12.72% de promedio de pérdida de peso durante los primeros días de vida extrauterina para prematuros de peso al nacer < 1500 g, con recuperación del peso promedio de 17.68 días que se refleja en el mayor porcentaje de RCEU al alta hospitalaria en este grupo. Descrito está en la literatura que la presencia de RCEU a las 36 semanas de EGc se relaciona con la recuperación de peso al nacer^{2,10,27}.

Los reportes sobre el comportamiento del peso corporal en recién nacidos con peso al nacer \leq 1500 g, demuestran porcentajes de pérdida de peso máximo que varían entre 4% y 9.3%^{26,29,30}. Nuestro estudio reporta un porcentaje más alto de pérdida de peso máximo (12.72%) probablemente por las diferentes estrategias nutricionales disponibles en nuestro medio.

Muchas investigaciones consideran el peso inferior a 1500 g al nacer para definir grupos de estudio y seguimiento por RCEU y estrategias nutricionales^{9,11,12,17}; sin embargo, no comparan este grupo con los prematuros de peso superior o igual a 1500 g, por lo que en esta investigación se evaluó el riesgo de ambos grupos para el desarrollo de RCEU, encontrándose que el peso inferior a 1500 gramos en prematuros duplica el riesgo de desarrollar RCEU (RR = 1.989).

En la literatura disponible, se evalúan diversos factores de riesgo de RCEU en prematuros de MBPN, destacan sexo masculino, VM, NEC, soporte ventilatorio más de 21 días, corticoterapia, tipo de nutrición^{17,18} y enfermedad respiratoria severa¹² entre otros. En nuestra investigación se consideró algunos de estos como potenciales confusores de la asociación peso al nacer inferior a 1500 g y desarrollo de RCEU al alta hospitalaria en prematuros.

En el modelo final de regresión logística se encontró que en ausencia de nutrición precoz un prematuro con peso al nacer <1500 g tiene mayor probabilidad de desarrollar RCEU al alta hospitalaria ($p=0,000$), por lo que es importante considerar estudios con datos precisos sobre inicio de alimentación y progresión de la misma y su impacto en el crecimiento extrauterino a corto, mediano y largo plazo.

El aporte calórico precoz es un factor positivo para el crecimiento^{2,10}, sin embargo, los estudios revisados evaluaron otros factores de riesgo de RCEU, desestimando el efecto de la nutrición precoz y tipo de nutrición sobre las asociaciones propuestas.

En nuestro estudio, no se evaluó el tipo de alimento (fórmula láctea o leche materna), porque al tratarse de un estudio retrospectivo algunos de estos datos no estaban disponibles, pero es importante crear estrategias que permitan analizar datos y curvas de crecimiento extrauterino, independientemente del interés particular de los investigadores.

VI. CONCLUSIONES

1. El 80.7% de prematuros con peso al nacer inferior a 1500 g (MBPN) presentaron restricción del crecimiento extrauterino al alta en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período 2005 – 2015.
2. El 40.7% de prematuros con peso mayor o igual a 1500 g tuvieron restricción del crecimiento extrauterino al alta en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período 2005 – 2015.
3. Los prematuros con peso inferior a 1500 g tienen el doble de riesgo de desarrollar RCEU (RR = 1.989) que aquellos con peso mayor o igual a 1500 g.
4. En ausencia de nutrición precoz existe mayor probabilidad ($p=0.000$) que un prematuro con peso inferior a 1500 g tenga RCEU al alta hospitalaria.

VII. PROPUESTA

1. Se recomienda implementar historia clínica electrónica neonatal a nivel nacional, que permita el ingreso de datos de somatometría periódicamente para generar curvas de crecimiento virtual que faciliten: a) diagnóstico automático de RCEU al egreso hospitalario del paciente, b) realizar investigaciones sobre RCEU y morbilidad en los primeros años de vida, c) actualización de datos según la recomendación de organismos reguladores, d) estudios de investigación con datos precisos sobre crecimiento de prematuros y otros grupos de riesgo.
2. Realizar investigaciones sobre estrategias nutricionales en prematuros con peso al nacer inferior a 1500 g que permitan disminuir el desarrollo de RCEU al alta hospitalaria y su impacto a corto, mediano y largo plazo.
3. Establecer un protocolo en la Región La Libertad para alimentación eficaz y precoz de prematuros que garantice un mínimo de aporte de 10 ml/Kg/día dentro de las 48 horas de vida postnatal y progresión de la alimentación según la condición del paciente, pero con un aporte de 130 kcal/kg/día entre el octavo y décimo día.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Narbona E., Uberos J., Armadá M.I., Closa R., Couce M.L., Rodríguez G., Saenz M. Nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Recomendaciones para la nutrición enteral y parenteral en recién nacidos prematuros con peso inferior a 1500 gramos y/o \leq 32 semanas de edad gestacional. Mahadahonda (Madrid): Editorial ERGON; 2013.
- 2) Euser A.M., de Wit C.C., Finken M.J.J., Rijken M., Wit J.M. Growth of preterm born children. *Horm Res.* 2008; 70: 319 – 238.
- 3) Obasa T.O, Mohammed S.S., Ernest S.K. Mokuolu O.A. Extrauterine growth restriction occurring en babies with gestational ages equal to and less than 32 weeks managed at the University of Ilorin Teaching Hospital. *Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2012; 3(9): 562 – 568.
- 4) Barreto A.C., Maia C., de Lina K. y Maranhao H. Postnatal growth restriction and predictors of nutritional outcome in very low birth weight infants fed human milk and assisted by the Kangaroo Mother care method. *The journal of Maternal – Fetal and Neonatal Medicine.* 2013; 26(2): 201 – 206.
- 5) Loys C.M., Maucort D., Guy B., Picaudi J.C., Haysi S. Extremely low birthweight infants: how neonatal intensive care unit teams. *Acta paediatrica.* 2013; 102: 242 – 248.
- 6) Prakesh S.S., Kit Y.W., Merko S., Bishara R., Dunn M., Asztalos E. y Darling P.B. Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. *J. Perinat. Med.* 2006; 34: 484–489.
- 7) Peileri A., Woelfler J., Stutter S., Schreiner F., Bartmann P. y Gohlkes B. Postnatal nutrition in extremely low birth weight infants and its impact on growth until the age of 6 years. *Acta Paediatrica* 2014; 103: 61-68.
- 8) Ehrenkranz R.A. Restrição do crescimento extrauterino: ¿é possível evitar? *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(1):1–3.
- 9) Valerie A.R. Extrauterine Growth Restriction: A Review of the Literature. *Neonatal Network* 2008 (27)3.
- 10) Senterre T., Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Foundation Acta Pædiatrica.* 2012; 101: 64–70.
- 11) De Curtis M. and Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1563 – 1568.

- 12) Sakurai M., Itabashi K., Sato Y., Hibino S. y Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age \leq 32 weeks. *Pediatrics International*. 2008; 50: 70-75.
- 13) Ziegler E.E. Meeting the nutritional needs of the Low-Birth-Weight Infant. *Ann. Nutr Metab*. 2011; 58 (1): 8 – 18.
- 14) Bacchetta J., Harambat J., Dubourg L., Guys B. y col. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney International*. 2009; 76: 445–452.
- 15) Wiedmeier J.E., Joss L.A., Lane R.H., Neu J. Early postnatal nutrition and programming of the preterm neonate. *Nutrition Reviews*. 2011; 69 (2): 76-82.
- 16) Morgan C., Herwitker S., Badhawi I., Hart A., Tan M, Mayes M., Newland P. and Turner M.A. SCAMP: standardised, concentrated, additional macronutrients, parenteral nutrition in very preterm infants: a phase IV randomised, controlled exploratory study of macronutrient intake, growth and other aspects of neonatal care. *BMC Pediatrics* 2011, 11:53.
- 17) Shan H.M., Cai W., Cao Y., Fang B.H. y Feng Y. Extrauterine growth retardation in premature infants in Shanghai: a multicenter retrospective review. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 1055–1059.
- 18) Clark R.H.; Thomas P. and Peabody J. Extrauterine Growth Restriction Remains a Serious Problem in Prematurely Born Neonates. *Eur J Pediatr*. 2009; 168:1055–1059.
- 19) Marks K.A., Reichman B., Ayala L. & Zmora E., In Collaboration with The Israel Neonatal Network. Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight Infants. *Acta Paediatrica*. 2006; 95: 236 – 242.
- 20) Ticona M, Huanco D. Curva de referencia peruana del peso de nacimiento para la edad gestacional y su aplicación para la identificación de una nueva población neonatal de alto riesgo. *Revista Peruana medicina Exp Salud Pública*. 2007; 24 (4): 325-335.
- 21) Fenton T.R. and Kim J.H. A systematic review and metanalysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013, 13:59.
- 22) CIOMS, WHO. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Ginebra. 2002.
- 23) Ávila-Álvarez A., Solar A., Bermúdez-Hormigo C. y Fuentes J. Restricción del crecimiento extrauterino en recién nacidos de menos de 1500 gramos de peso al nacer. *An Pediatric (Barc)*. 2018; 89(6): 325 – 332. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403318300559>

- 24) Lemons C.R., Bauer W.Oh., Korones S.B., Papile L.A., Stoll B.J., Berter J y col. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2001; 107 (1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134465>
- 25) Puig A. Evaluación del Crecimiento Postnatal en los Prematuros de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas desde el nacimiento hasta los 2 años de vida. Universidad Autónoma de Barcelona. Tesis Doctoral 2017. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl_10803_457736/app1de1.pdf
- 26) Zamorano-Jiménez C.A., Guzmán-Bárceñas J., Baptista-González H.A. y Fernández-Carrocerá L.A. Pérdida de peso corporal y velocidad de crecimiento postnatal en recién nacidos menores de 1500 gramos durante su estancia en un hospital del tercer nivel de atención. Perinatol. Reprod. Hum. 2012;26(3). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372012000300004
- 27) Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Nutrición del niño prematuro. Recomendaciones para las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Argentina. Edición 2015. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000709cnt-2015-10_nutricion-del-ninio-prematuro.pdf
- 28) Krauel X., Figueras J., Natal A., Iglesias I., Moro M., Fernández C. y Martín-Ancel A. Restricción posnatal del crecimiento en recién nacidos españoles de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas. Anales de Pediatría. 2008; 68(3): 206 – 212. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-restriccion-posnatal-del-crecimiento-recien-articulo-S1695403308700596>
- 29) Uliani A.C., Carvalho R., Barros F.A. Evolução ponderal de recém-nascidos de muito baixo peso. J Pediatr (Rio J) 1996; 72: 388-393. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/9a8c/930533521f61800a4f7d9cde482b1c6a1f04.pdf>
- 30) Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC, Richardson DK. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. J Perinatol 2005; 25: 478-485. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889133>

ANEXOS

ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Prematuros con peso inferior a 1500 gramos y desarrollo de restricción del
crecimiento extrauterino

HRDT 2005 - 2015

Nº H. Clínica: _____

Código de Ficha: _____

GRUPO: (expuesto) (no expuesto)

EXPOSICIÓN

Peso al nacer inferior a 1500 gramos	SI	NO
--------------------------------------	----	----

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Sexo:	femenino	Masculino
Edad gestacional al nacer (semanas)		
Peso de nacimiento (gramos)		
Talla de nacimiento (centímetros)		
Perímetro cefálico de nacimiento (centímetros)		
Porcentaje de pérdida de peso (%)		
Recuperación del peso de RN (días)		
Inicio de la vía oral (días)		
Alimentación oral/enteral completa (días)		

VARIABLES CONFUSORAS

Nutrición parenteral Número de días ()	SI	NO
Nutrición enteral/oral Precoz	SI	NO
Comorbilidad de riesgo (1 ó más)	SI	NO
1. Enterocolitis necrotizante	SI	NO
2. Enfermedad de membrana hialina	SI	NO
3. Soporte respiratorio a los 21 días	SI	NO

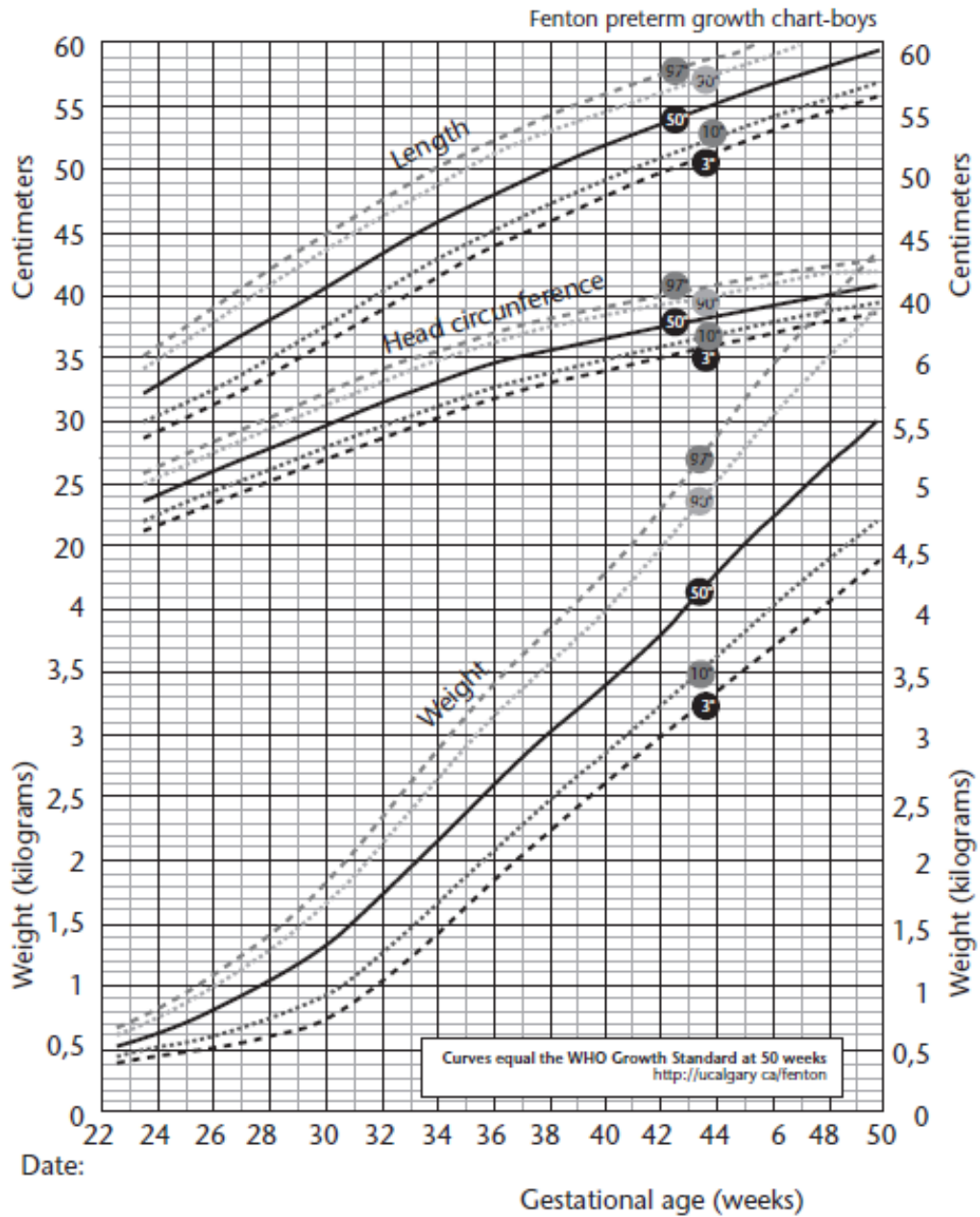
VARIABLE RESPUESTA

Peso de alta (gramos)		
EGc al alta hospitalaria (semanas)		
Percentil de peso al alta para EGc		
Restricción del crecimiento extrauterino	SI	NO

(Al reverso Tabla de crecimiento de Fenton para varón o mujer)

ANEXO 2

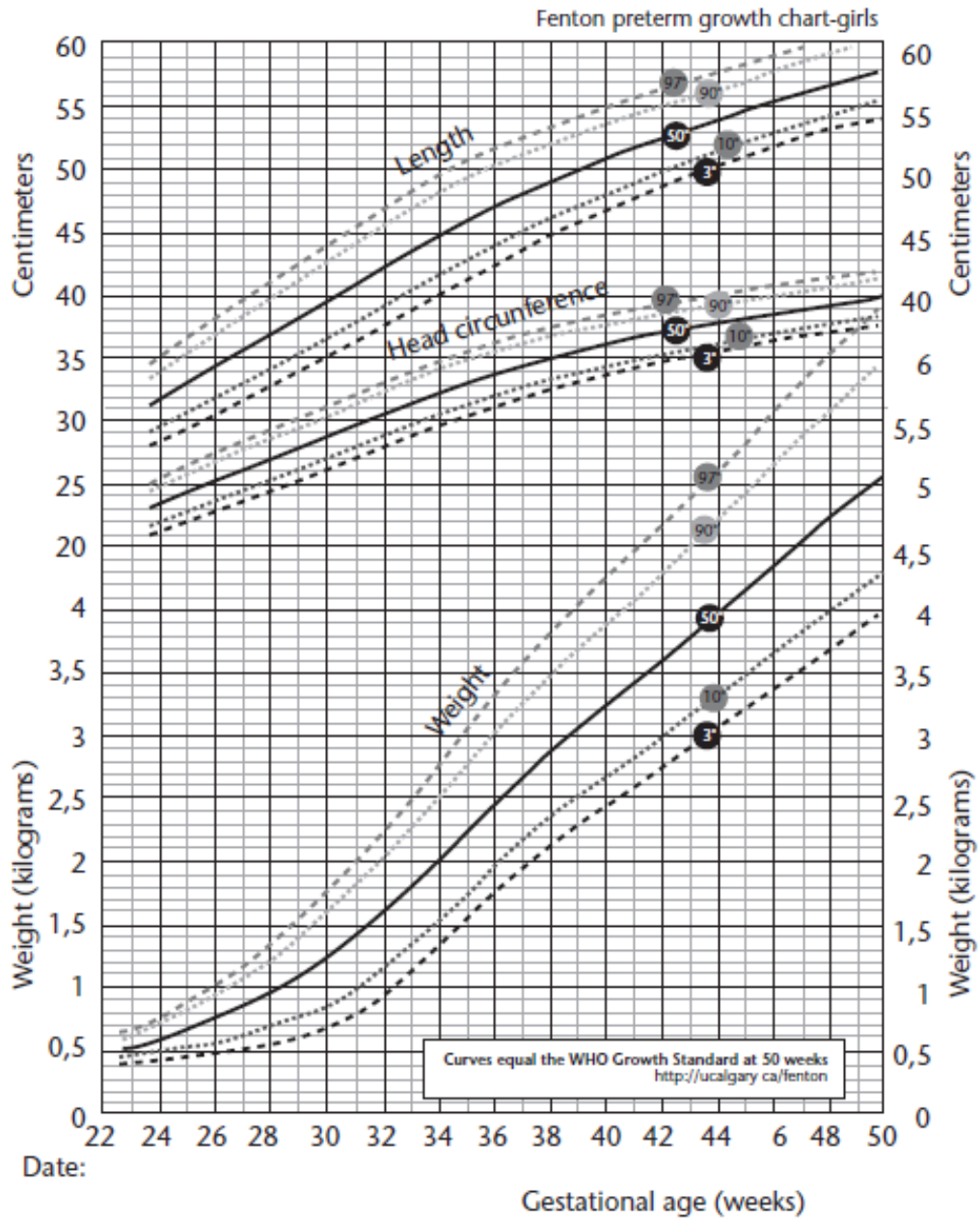
TABLA DE CRECIMIENTO FETAL DE FENTON PARA VARONES



Fuente: Obtenido de Fenton T.R. and Kim J.H. A systematic review and metanalysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics. 2013, 13:59.

ANEXO 3

TABLA DE CRECIMIENTO FETAL DE FENTON PARA MUJERES



Fuente: Obtenido de Fenton T.R. and Kim J.H. A systematic review and metanalysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics. 2013, 13:59.