

ORIGINAL

Predicción del crecimiento a los dos años utilizando las gráficas de Fenton e Intergrowth-21 en menores de 1.500 g



Lara González García^{a,*}, Enrique García López^b, Belén Fernández Colomer^b, Laura Mantecón Fernández^b, Sonia Lareu Vidal^b, Marta Suárez Rodríguez^b, Rosa Arias Llorente^b y Gonzalo Solís Sánchez^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital Vital Álvarez-Buylla, Mieres, Asturias, España

^b ACG Pediatría, Neonatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

Recibido el 20 de mayo de 2021; aceptado el 14 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 20 de octubre de 2021

PALABRAS CLAVE

Muy bajo peso al nacer;
Prematuridad;
Catch up;
Gráfica de crecimiento

Resumen

Introducción: No existe consenso sobre qué gráfica neonatal es mejor utilizar en niños con muy bajo peso al nacer (MBPN). El objetivo del estudio fue comparar las gráficas de Fenton 2013 e Intergrowth-21st (IW-21) con base en su capacidad predictora de la somatometría a los dos años, así como analizar factores relacionados con talla baja a los dos años.

Material y métodos: Cohorte de niños con MBPN nacidos entre 2002-2017. Se analizó la asociación entre la somatometría neonatal (*z-score* por Fenton e IW-21) y el riesgo de talla baja (< -2 desviación estándar [DS]), perímetro craneal < -2 DS y desnutrición a los 2 años (IMC < -2 DS) (gráficas OMS).

Resultados: Se incluyeron 513 niños con una edad gestacional media de 30,05 ± 2,5 semanas. El *z-score* del peso al nacimiento y al alta por Fenton y por IW-21 resultaron útiles para predecir riesgo de talla baja y desnutrición a los dos años (sin diferencias en el AUC de las curvas ROC), siendo el *z-score* al alta útil además para predecir perímetro craneal < -2D. A los dos años, la prevalencia de talla baja, perímetro craneal < -2 DS, y desnutrición fue del 17,2, 4,1 y 6,1%, respectivamente. El bajo peso para la edad gestacional y la duración del ingreso neonatal se identificaron como factores de riesgo independientes para talla baja a los dos años.

Conclusiones: El *z-score* peso al alta resulta útil para predecir riesgo de talla baja, desnutrición y perímetro craneal < -2 DS a los dos años en niños con muy bajo peso al nacer, sin diferencias estadísticas entre utilizar las gráficas de Fenton o IW-21.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laraglezg@gmail.com (L. González García).

KEYWORDS

Very low birth weight;
Preterm birth;
Catch up;
Growth chart

Growth outcome at 2 years using Fenton and Intergrowth-21st charts in infants less than 1500 g**Abstract**

Introduction: There is no consensus on which neonatal chart is best to use in very low birth weight (VLBW) infants. The aim of the study was to compare the Fenton 2013 and Intergrowth-21st (IW-21) charts based on their predictive ability for somatometry at 2 years, as well as to analyze factors related to short stature at 2 years.

Material and methods: Cohort of children with VLBW born in 2002–2017. Association between neonatal somatometry (z-score by Fenton and IW-21) and risk of short stature (< -2 DS), head circumference < -2 DS and malnutrition at 2 years (BMI < -2 DS) was analyzed (WHO charts).

Results: 513 children with a mean gestational age of 30.05 ± 2.5 weeks were included. Birth and discharge weight z-score by Fenton and IW-21 were useful for predicting risk of short stature and malnutrition at 2 years (without differences in the AUC of the ROC curves). Weight z-score at discharge was also useful for predicting head circumference < -2 DS. At 2 years, prevalence of short stature, head circumference < -2 DS, and malnutrition was 17.2, 4.1, and 6.1%, respectively. Low weight for gestational age and length of stay were identified as independent risk factors for short stature at 2 years.

Conclusions: Discharge weight z-score is useful for predicting risk of short stature, malnutrition and head circumference < -2 DS at 2 years in very low birth weight children, with no statistical difference between using Fenton or IW-21 charts.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los niños con muy bajo peso al nacer (MBPN) constituyen un problema de salud reseñable actualmente. En nuestra sociedad, las gestaciones en edades tardías, las madres con enfermedades crónicas o las gestaciones múltiples tras procesos de reproducción asistida son cada vez más frecuentes¹⁻⁴, contribuyendo estos factores al nacimiento de niños con MBPN. Aunque la mortalidad perinatal en prematuros es cada vez menor, la morbilidad sigue siendo elevada^{5,6}. El crecimiento del prematuro de MBPN se caracteriza por un periodo de restricción del crecimiento en el periodo posnatal inmediato, seguido de un periodo de «*catch up*» que tiene mayor impacto en los dos a tres primeros años. Habitualmente el «*catch up*» es incompleto y los niños prematuros presentan menor talla y peso en la edad adulta que sus pares nacidos a término, además de una alteración en la composición corporal asociada con un mayor riesgo cardiovascular⁷⁻¹². Al alta hospitalaria, los recién nacidos con MBPN tienen habitualmente percentiles menores que los esperados respecto a las referencias de crecimiento intrauterino, habitualmente por debajo del percentil 10¹³. En España, la prevalencia de bajo peso para su edad gestacional (BPEG) en niños con MBPN se sitúa en el 27% y son dados de alta con un peso inferior a p10 en el 77% de las ocasiones¹⁴.

Para clasificar el crecimiento posnatal en niños con MBPN se pueden utilizar gráficas de crecimiento intrauterino o extrauterino. Clásicamente, desde 1977, la Academia Americana de Pediatría ha recomendado utilizar como referencia del crecimiento extrauterino del prematuro las gráficas de crecimiento intrauterino, siendo las más utilizadas las de Fenton, aunque es excepcional que alcancen este mismo patrón de crecimiento^{15,16}. Las gráficas de Fenton, actualizadas en 2013, se basan en la somatometría fetal al nacer para

cada edad gestacional, diferenciada por sexos. Se hicieron con los datos de casi cuatro millones de prematuros procedentes de Alemania, EE. UU., Italia, Australia, Escocia y Canadá, y a partir de la semana 50 posmenstrual se continúan con las gráficas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁷.

En los últimos años se ha propuesto el uso de gráficas hechas utilizando como referencia el crecimiento longitudinal de recién nacidos prematuros sanos¹⁸. Con base en esto, se publicaron los datos del proyecto Intergrowth-21 (IW-21), donde se dispone tanto de gráficas para la antropometría neonatal como para el crecimiento posnatal. Se recogieron datos de forma prospectiva entre 2009 y 2014 de 4.607 niños, de los cuales, solo 224 (5%) eran prematuros, cumpliendo los siguientes ítems: mujeres sanas que concibieron de forma espontánea, gestaciones controladas sin evidencia de retraso del crecimiento intrauterino, estimación fiable de edad gestacional desde el primer trimestre, medidas estandarizadas desde el nacimiento y uso de un protocolo nutricional con base en las últimas recomendaciones¹⁹. Son de uso universal, incluyendo pacientes de ocho países: Brasil, Italia, Omán, Gran Bretaña, EE. UU., China, India y Kenia y se solapan a partir de la semana 64 posmenstrual con las gráficas de crecimiento de la OMS^{18,19}. La OMS recomienda que IW-21 y las curvas de la OMS guíen el crecimiento en niños prematuros²⁰.

La mayor variación en la ganancia de peso tiene lugar en los dos primeros años de vida y es cuando los niños pueden hacer un *catch up* más significativo. A partir de esta edad el crecimiento habitualmente sigue una trayectoria dependiente de la genética. Un *catch up* precoz se asocia con mayor riesgo de obesidad en la niñez y a un riesgo potencial de enfermedad en el adulto²¹. La somatometría posnatal en el prematuro es un parámetro importante

para valorar el riesgo de evolución adversa a largo plazo. Clasificar a estos niños adecuadamente tiene trascendencia no solo para valorar cómo es su crecimiento, sino también para establecer una adecuada nutrición post-alta.

Existe controversia sobre qué gráfica es mejor utilizar en el periodo neonatal y cuál resulta más útil a la hora de identificar los niños con más riesgo de presentar problemas en el crecimiento a los dos años. A nivel teórico, las referencias IW-21, con datos recogidos de forma prospectiva de prematuros con las mínimas morbilidades, deberían reflejar mejor el crecimiento que las de Fenton, basadas en el crecimiento intrauterino. El objetivo de este estudio fue comparar las gráficas de Fenton 2013 (Fenton) e IW-21 en el periodo neonatal en menores de 1.500 g en relación con el riesgo de talla baja, desnutrición, perímetro craneal < -2 DS y obesidad a los dos años de edad corregida, así como identificar los factores relacionados con talla baja a los dos años.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte que incluye a todos los neonatos nacidos con un peso menor a 1.500 g nacidos entre los años 2002 y 2017 en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) de Oviedo, España. Todos fueron incluidos en la base de datos sobre morbilidad perinatal y seguimiento a dos años SEN1500 previa firma de consentimiento informado por sus progenitores²². El HUCA, hospital de tercer nivel, es el hospital de referencia de una población de un millón de habitantes con unos 5.000 partos al año. Los criterios de exclusión fueron: edad gestacional inferior a 24 semanas, *exitus*, malformaciones congénitas mayores, cromosomatías, embriopatías congénitas o falta de seguimiento en consulta externa hasta los 24 ± 6 meses de edad corregida (indicado seguimiento al alta en todos los pacientes).

El peso, la longitud y el perímetro craneal se expresaron en *z-score* utilizando las referencias de Fenton e IW-21, al nacimiento y al alta hospitalaria. Los neonatos se clasificaron como BPEG si el peso al nacimiento era inferior al percentil 10 y como no BPEG en caso contrario. Con los datos de peso y longitud se calculó el índice de masa corporal (IMC) utilizando la fórmula: (g/cm²) * 10, posteriormente se calculó el *z-score* para el IMC utilizando las referencias de Olsen²³.

A los dos años de edad corregida se calcularon los *z-score* de peso, talla, perímetro craneal e IMC utilizando las referencias de la OMS²⁴. El IMC se calculó con la fórmula (kg/m²). A los dos años se definió talla baja si era inferior a -2 DS, bajo peso si era inferior a -2 DS, desnutrición si el IMC era inferior a -2 DS y obesidad si el IMC era superior a + 2 DS^{25,26}.

Análisis estadístico

Se empleó el paquete informático SPSS V24.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Las variables cualitativas se muestran como número absoluto y porcentaje; las cuantitativas como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico. Se utilizó para la comparación de variables cualitativas el test de χ^2 y para cuantitativas la prueba de la *t* de Student o la prueba de *U* de Mann-Whitney. La concordancia se estableció mediante el coeficiente kappa. Las

curvas ROC se utilizaron para estimar el poder de predicción de talla baja, desnutrición, perímetro craneal < -2 DS y obesidad a los dos años en función del *z-score* de peso o longitud al nacer y al alta hospitalaria.

Se utilizó el programa Epidat 3.1 (licencia libre, Consellería de Sanidade [Xunta de Galicia] y Organización Panamericana de la Salud [OPS-OMS]) para la comparación de las áreas bajo la curva (AUC) de las curvas ROC mediante la prueba de Delong²⁷ o método no paramétrico empírico. Con estos métodos, considerando una desviación típica de 0,01 y asumiendo un error de tipo I del 0,05, se podrían detectar diferencias superiores a 0,025 en el 80% de las ocasiones (potencia de 0,8).

Los estudios de correlación se realizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

El análisis de regresión logística multivariante (método introducir) para el riesgo de talla baja a los dos años se llevó a cabo introduciendo en el modelo las variables significativas en el análisis univariante.

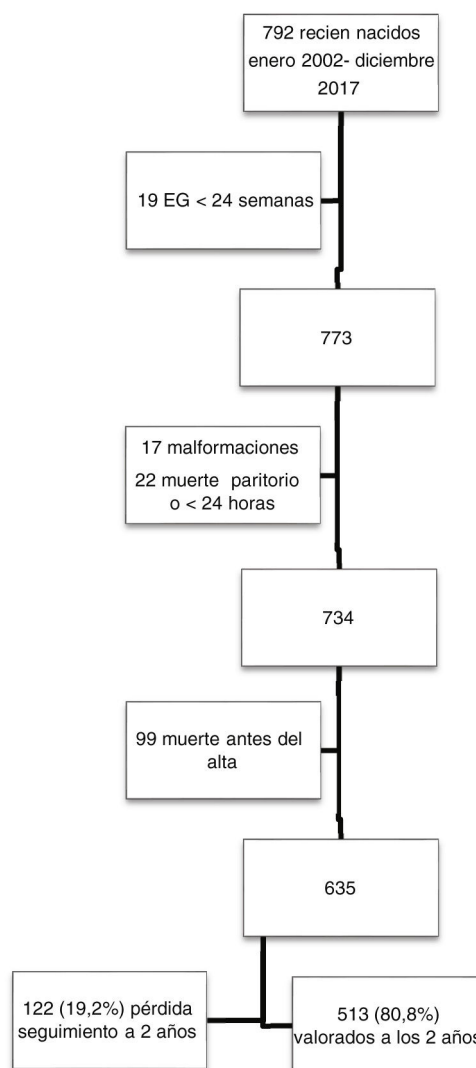


Figura 1 Diagrama de flujo de la población de estudio en función de los criterios de inclusión. EG: edad gestacional.

La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (n° 2020.314).

Resultados

De un total de 792 niños con MBPN, 513 cumplieron los criterios de inclusión y completaron el seguimiento hasta los dos años de edad cronológica. En la [figura 1](#) se muestra el diagrama de flujo con los pacientes incluidos.

La edad gestacional media fue de $30,0 \pm 2,5$ semanas, con un peso medio al nacer 1.155 ± 244 g. El porcentaje de BPEG fue del 36,8% en Fenton y del 35,3% en IW-21 ($\kappa = 0,882$). La prevalencia de BPEG no varió significativamente a lo largo del estudio cuando este se divide en dos octenios (Fenton 35,5 vs. 38,2%, $p = 0,53$; IW-21 34,4 vs. 36,2%, $p = 0,66$). Las características de la población estudiada, así como la morbilidad neonatal se describen en la [tabla 1](#).

A los dos años de edad corregida se observó talla baja, perímetro craneal < -2 DS, desnutrición y obesidad en el 17,2, 4, 6 y 2,5%, respectivamente ([tabla 2](#)).

Tabla 1 Características de la población de estudio comparando los pacientes seguidos frente a los perdidos a los dos años de edad corregida

	Seguidos n = 513	Perdidos n = 122	p
<i>Edad gestacional</i>			
Menores 28 semanas	108 (21,1)	15 (12,3)	0,028
Alta (semanas)	$38,7 \pm 2,6$		0,147
<i>Datos perinatales</i>			
Sexo varón	249 (48,5)	57 (46,7)	0,718
Corticoides prenatales (completo)	296 (58,3)		
Gestación múltiple	160 (31,2)		
Cesárea	379 (73,9)		
Apgar a los 5 min < 5	16 (3,1)		
BPEG (Fenton 2013)	189 (36,8)	43 (35,2)	0,742
BPEG (Intergrowth-21st)	181 (35,3)	42 (34,4)	0,859
<i>Patología neonatal</i>			
Enfermedad membrana hialina	254 (49,5)		
Ventilación mecánica	285 (55,6)		
Sepsis < 72 h vida	18 (3,5)		
Sepsis > 72 h vida	167 (32,6%)		
Nutrición parenteral a los 28 días de vida	46 (9)		
Enterocolitis necrotizante	16 (3,1)		
Ductus arterioso persistente	127 (24,8)		
Anemia (transfusión)	145 (34,9)		
Daño renal agudo	11 (2,7)		
Hipotensión (inotrópicos)	41 (8)		
Retinopatía prematuro \geq estadio 2	54 (11,7)		
Displasia broncopulmonar	104 (20,3)		
Leucomalacia periventricular	52 (10,1)		
HIV grado 3-4	22 (4,3)		
Duración ingreso	54 (43-74)	50 (38-66)	0,047
<i>Somatometría al nacimiento</i>			
Peso (g)	1.155 ± 244	1.248 ± 204	$< 0,0001$
Longitud (cm)	$37,9 \pm 3,1$	$38,8 \pm 2,7$	0,04
Perímetro craneal (cm)	$26,4 \pm 2,2$	$27,0 \pm 1,8$	0,001
IMC (g/cm^2)	$7,90 \pm 0,87$	$8,25 \pm 1$	$< 0,0001$
<i>Somatometría al alta</i>			
Peso (g)	2.400 ± 285	2.484 ± 380	0,023
Longitud (cm)	$45,5 \pm 2,1$	$46,2 \pm 2,3$	0,01
Perímetro craneal (cm)	$33,2 \pm 1,5$	$33,3 \pm 1,6$	0,632
IMC (g/cm^2)	$11,55 \pm 1,09$	$11,62 \pm 1,12$	0,499
RCEU (Fenton 2013)	374 (73)	94 (77)	0,366
RCEU (Intergrowth-21st)	284 (55,4)	59 (48,4)	0,16

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media \pm desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico).

IMC: índice de masa corporal; BPEG: bajo peso para la edad gestacional; RCEU: restricción del crecimiento extrauterino (peso al alta $<$ percentil 10); HIV: hemorragia intraventricular.

Análisis estadístico: χ^2 , t de Student y U de Mann-Whitney.

Tabla 2 Clasificación de la somatometría a los dos años de edad corregida en función del z-score para talla, peso, perímetro craneal e IMC en menores de 1.500 g

	n	%
<i>z-score talla 2 años n = 512</i>		
≤ -2 DS	88	17,2%
<i>z-score: media ± DS</i>	-0,88 ± 1,19	
<i>z-score peso 2 años n = 513</i>		
≤ -2 DS	71	13,8%
<i>z-score: media ± DS</i>	-0,68 ± 1,18	
<i>z-score PC 2 años n = 510</i>		
≤ -2 DS	21	4,1%
<i>z-score: media ± DS</i>	0,28 ± 1,26	
<i>Z-score IMC 2 años n = 512</i>		
≤ -2 DS	31	6,1%
> -2 hasta + 1 DS	412	80,5%
+ 1 hasta + 2 DS	57	11,1%
> + 2 DS	13	2,5%
<i>z-score: media ± DS</i>	-0,17 ± 1,18	

DS: desviación estándar; PC: perímetro craneal; IMC: índice de masa corporal.

Influencia del z-score al nacimiento y al alta en la somatometría a los 2 años

Influencia del z-score del peso:

La curva ROC muestra que el z-score del peso al nacimiento se relacionó con un mayor riesgo de talla baja a los dos años (IW-21 AUC = 0,629 [intervalo de confianza (IC) 95% 0,566-0,692], $p < 0,0001$; Fenton AUC = 0,634 [IC 95% 0,573-0,695], $p < 0,0001$), y con un mayor riesgo de desnutrición a los dos años (IW-21 AUC = 0,657 [IC 95% 0,546-0,768], $p = 0,003$; Fenton AUC = 0,634 [IC 95% 0,531-0,737], $p = 0,012$). Sin embargo, no se relacionó con un mayor riesgo de perímetro craneal < -2 DS (IW-21 AUC = 0,625 [IC 95% 0,510-0,739] $p = 0,053$; Fenton AUC = 0,613 [IC 95% 0,496-0,713], $p = 0,079$).

El z-score del peso al alta hospitalaria se relacionó con un mayor riesgo de talla baja (IW-21 AUC = 0,650 [IC 95% 0,587-0,71], $p < 0,0001$; Fenton AUC = 0,643 [IC 95% 0,579-0,714], $p < 0,0001$), perímetro craneal < -2 DS (IW-21 AUC = 0,693 [IC 95% 0,567-0,820], $p = 0,003$; Fenton AUC = 0,690 [IC 95% 0,564-0,814], $p = 0,003$) y desnutrición a los dos años (IW-21 AUC: 0,732 [IC 95% 0,639-0,825], $p < 0,0001$; Fenton AUC = 0,732 [IC 95% 0,640-0,824], $p < 0,0001$).

Tras realizar la comparación entre las AUC de las curvas ROC no se observaron diferencias estadísticas en el AUC entre utilizar Fenton o IW-21, ni al nacimiento ni al alta.

No se encontró relación entre el z-score del peso y el riesgo de obesidad a los dos años ni en Fenton ni en IW-21 (fig. 2).

Influencia del z-score de la longitud.

La curva ROC mostró que el z-score de la longitud al nacimiento (IW-21 AUC = 0,636 [IC 95% 0,573-0,699], $p < 0,0001$; Fenton AUC = 0,655 [IC 95% 0,592-0,717], $p < 0,0001$) y al alta (IW-21 AUC = 0,679 [IC 95% 0,616-0,742], $p < 0,0001$;

Fenton AUC = 0,668 [IC 95% 0,604-0,732], $p < 0,0001$) se relacionan con un mayor riesgo de talla baja a los dos años, sin existir diferencias estadísticas al comparar el AUC de Fenton e IW-21 (fig. 3).

Factores que tienen impacto en la talla a los dos años

En la tabla 3 se pueden ver los coeficientes de correlación y significación estadística entre la somatometría al nacimiento y al alta, para Fenton e IW-21 y la talla a los dos años.

Entre las características perinatales de los niños con talla baja a los dos años se observó con más frecuencia peso al nacimiento < 1.000 g (44 vs. 25%, $p < 0,0001$), BPEG (IW-21: 48,9 vs. 32,5%, $p = 0,004$ y Fenton: 53,4 vs. 33,5%, $p < 0,0001$) e hipotensión arterial (14,8 vs. 6,6% $p = 0,01$). Los pacientes con talla baja a los dos años tuvieron con menos frecuencia enfermedad de membrana hialina y, sin embargo, no hubo diferencias en el uso de ventilación mecánica ni en la duración de la misma ni de la oxigenoterapia (tabla 4).

El análisis de regresión logística del riesgo de talla baja muestra que las variables relacionadas de forma independiente fueron la duración total del ingreso y el BPEG por IW-21. El diagnóstico de enfermedad de membrana hialina se identificó como factor protector independiente (tabla 4).

Los niños con BPEG tuvieron con más frecuencia talla baja y tenían un menor IMC, peso, talla y perímetro craneal a los dos años (Tabla suplementaria).

Discusión

En nuestro estudio, los z-score del peso al nacimiento y al alta resultaron útiles para predecir riesgo de talla baja y desnutrición a los dos años en niños con MBPN, sin observar diferencias estadísticas al comparar las gráficas de Fenton

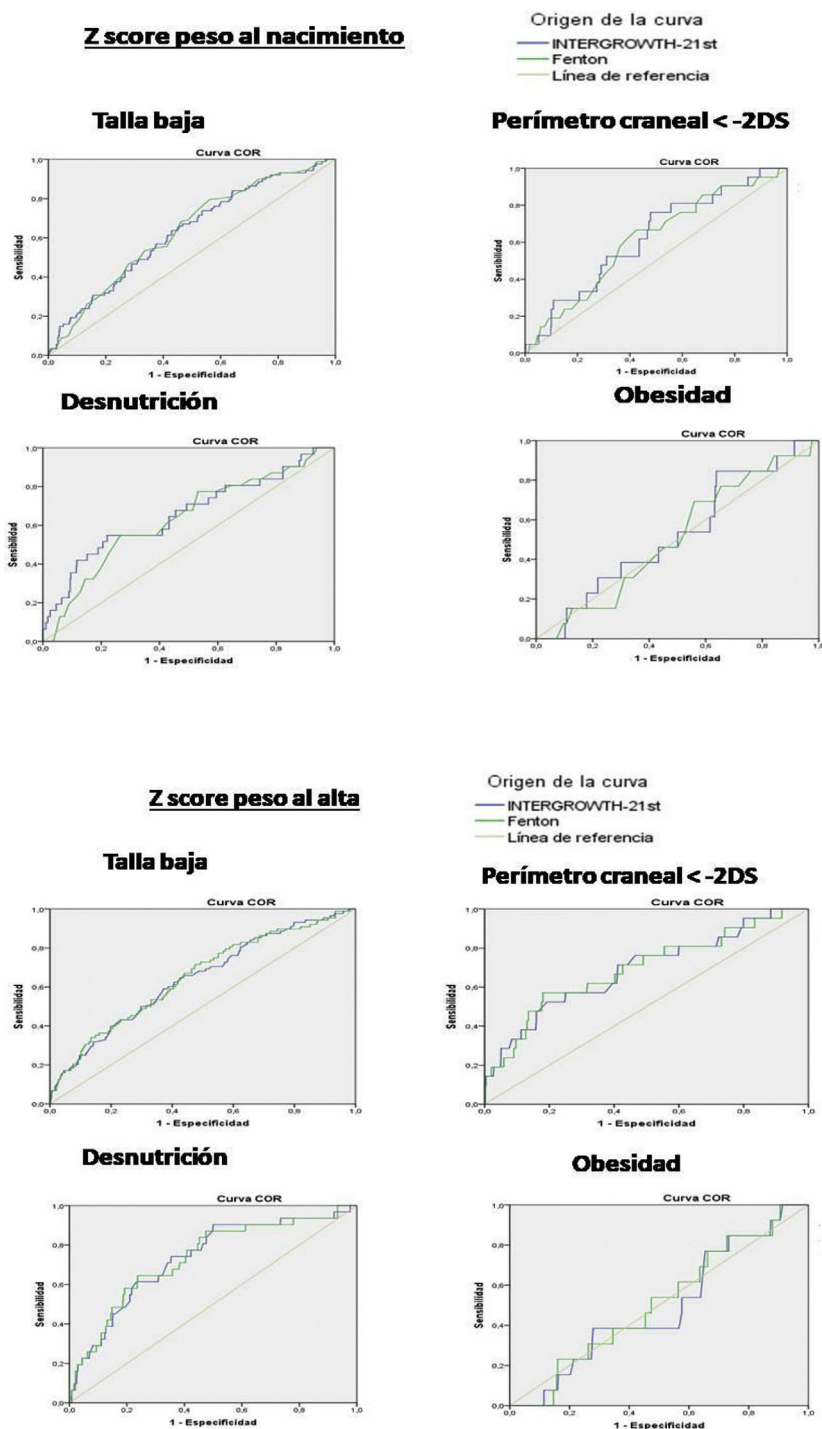


Figura 2 Curva ROC riesgo de talla baja, perímetro craneal < -2 DS, desnutrición y obesidad a los dos años en función del z-score del peso al nacimiento y al alta hospitalaria, utilizando Fenton 2013 e Intergrowth-21st.

e IW-21. El z-score del peso al alta resultó útil además para predecir perímetro craneal (PC) < -2 DS, sin existir diferencias entre las dos gráficas. No se observó relación con riesgo de obesidad a los dos años. De la misma forma, los z-score de la longitud al nacimiento o al alta resultaron útiles para predecir riesgo de talla baja a los dos años (sin diferencias entre usar Fenton o IW-21). El BPEG y la mayor duración del

ingreso fueron factores de riesgo independientes para talla baja a los dos años.

El 82,8% de los niños alcanzaron una talla en límites normales para la edad corregida a los dos años, aunque esta fue inferior a la media para la edad. Estos datos están en consonancia con otras series y son de forma potencial un factor de riesgo de talla baja en el adulto.

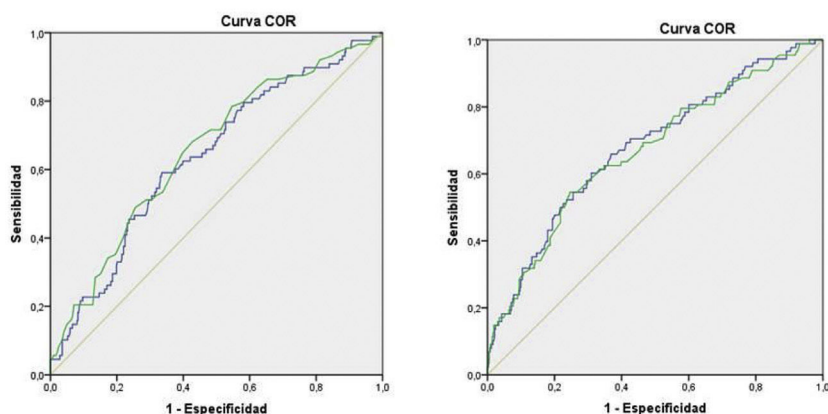
Riesgo talla baja en función de la longitud al nacimiento y al alta**Z score longitud al nacimiento****Z score longitud al alta**

Figura 3 Curva ROC riesgo de talla baja a los dos años en función del z-score de la longitud al nacimiento y al alta hospitalaria, utilizando Fenton 2013 e Intergrowth-21st.

Tabla 3 Factores asociados con el z-score de la talla a los dos años de edad corregida en menores 1.500 g (coeficiente de correlación)

	Coefficiente correlación (r)	Valor p
Edad gestacional (semanas)	-0,04	0,32
<i>Somatometría al nacimiento</i>		
z-score peso IW-21	0,23	< 0,0001
z-score peso Fenton	0,24	< 0,0001
z-score longitud IW	0,28	< 0,0001
z-score longitud Fenton	0,294	< 0,0001
<i>Somatometría al alta de neonatología</i>		
z-score peso IW-21	0,264	< 0,0001
z-score peso Fenton	0,273	< 0,0001
z-score longitud IW-21	0,354	< 0,0001
z-score longitud Fenton	0,354	< 0,0001

IW-21: Intergrowth-21st; Fenton: Fenton 2013.

Lebrão et al.²⁸ realizaron una comparación entre el percentil del peso al nacimiento según Fenton e IW-21 en prematuros con edad gestacional entre 26 y 33 semanas, y lo relacionaron con el crecimiento a los 12 meses. Observó que IW-21 era ligeramente superior a Fenton a la hora de pronosticar sobrepeso y talla baja a los 12 meses de edad corregida. En esta serie, observan a los 12 meses un 33,5% de talla baja, 11% desnutrición y 7,5% PC < -2 DS. Por el contrario, en nuestros datos, con similar edad gestacional y peso medio al nacimiento, la prevalencia a los dos años de talla baja, desnutrición y PC < -2 DS fue menor (17,2, 6 y 4%, respectivamente). Por otra parte, Takayanagi et al.²⁹, en una cohorte de 322 < 1.500 g obtiene a los seis años una prevalencia del 11,8% de talla baja y desnutrición, que se asocia de forma significativa con retraso del crecimiento extrauterino. Todas estas diferencias probablemente se relacionen con la falta de homogeneidad de los estudios y la duración del proceso de *catch up*.

La prevalencia de talla baja en los pacientes BPEG fue significativamente mayor (23,8 vs. 13,6%, $p = 0,004$), presentando además menor peso, IMC y PC a los dos años. Aunque la prevalencia de talla baja es elevada, es similar a la esperable por otras cohortes estudiadas. Así, en la serie de Arai et al.³⁰ la prevalencia de talla baja (< -2,5 DS) fue del 17% en una cohorte de 217 niños de MBPN con BPEG seguidos durante tres años y en la de Takayanagi et al.²⁹ del 27%. Aunque los periodos de seguimiento son diferentes, nos indican que la probabilidad de *catch up* en el prematuro BPEG es menor que en el a término (10%), lo que ensombrece más el pronóstico de talla en el adulto³⁰⁻³³. Diversos estudios ponen de manifiesto que el crecimiento alterado en la infancia temprana, especialmente en los dos primeros años, tendrá repercusión en la talla final^{34,35}. Debe mencionarse la limitación de la definición estática del BPEG, en la que se incluyen aquellos niños que son pequeños de forma constitucional y los

Tabla 4 Características perinatales de los pacientes con talla baja a los dos años de edad corregida, en comparación con talla normal en niños con muy bajo peso al nacer

	Talla baja n = 88	Talla normal n = 424	P	OR (IC 95%)	ORa (IC 95%)	p
Sexo varón	40 (50)	204 (48,1)	0,747			
Edad gestacional	30,1 ± 2,6	30,0 ± 2,5	0,759			
Edad gestacional < 28 semanas	18 (20,5)	90 (21,2)	0,872			
Peso recién nacido < 1.000 g	39 (44,3)	106 (25)	< 0,0001	2,38 (1,48-3,83)	1,87 (0,97-3,59)	,059
BPEG (Intergrowth-21st)	43 (48,9)	138 (32,5)	0,004	1,98 (1,24-3,15)	1,69(1,00-2,84)	,047
BPEG (Fenton 2013)	47 (53,4)	142 (33,5)	< 0,0001	2,27 (1,43-3,62)		
Apgar 5 min < 5	3 (3,4)	13 (3,1)	0,745			
Enfermedad membrana hialina	35 (39,8)	218 (51,4)	0,047	0,624 (0,391-0,996)	0,40(0,22-0,72)	,002
Ventilación mecánica	45 (51,1)	241 (56,8)	0,327			
Duración ventilación mecánica (h)	10,5 (0-96)	18 (0-120)	0,747			
Duración oxigenoterapia (h)	43 (2,2-230)	50,5 (3-216)	0,788			
Sepsis precoz	3 (3,4)	15 (3,5)	1,0			
Sepsis tardía	33 (37,5)	134 (31,6)	0,283			
Nutrición parenteral a los 28 días de vida	7 (8)	39 (9,2)	0,701			
Enterocolitis necrotizante	4 (4,5)	12 (2,8)	0,496			
Ductus arterioso persistente	24 (27,3)	103 (24,3)	0,556			
Anemia (transfusión)	26 (41,9)	119 (33,8)	0,216			
Daño renal agudo	3 (4,8)	8 (2,3)	0,220			
Hipotensión (inotrópicos)	13 (14,8)	28 (6,6)	0,01	2,45 (1,21-4,94)	2,08 (0,90-4,78)	,085
Retinopatía del prematuro ≥ grado 2	11 (14,5)	43 (11,1)	0,408			
Displasia broncopulmonar	19 (21,6)	85 (20)	0,743			
Leucomalacia periventricular	10 (11,4)	42 (9,9)	0,680			
Hemorragia intraventricular grado 3-4	4 (4,5)	18 (4,2)	0,899			
Duración ingreso	59 (46-88)	53,5 (43-72)	0,022		1,01 (1,00-1,02)	,047

Los valores se expresan como número absoluto (%) o como media ± desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico). BPEG: bajo peso para la edad gestacional (peso al nacimiento < percentil 10); h: horas; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustada. Análisis estadístico: χ^2 , prueba exacta de Fisher, *t* de student, *U* de Mann-Whitney y regresión logística multivariante.

que experimentaron restricción de crecimiento intrauterino.

Encontramos una asociación directa positiva entre el *z-score* del peso y la longitud al nacimiento y al alta y el *z-score* para la talla a los dos años, siendo esta mayor para la longitud que para el peso y para la somatometría al alta respecto a la del nacimiento. De la misma manera, Kim et al.³⁶ obtuvieron una mayor correlación utilizando la longitud en lugar del peso al nacimiento para pronosticar la talla a los dos años en una población de 130 menores de 37 semanas.

En el análisis univariante, la talla baja a los dos años se relacionó de forma significativa con el peso al nacimiento inferior a 1.000 g, el BPEG, la mayor duración del ingreso y la hipotensión arterial. Por otra parte, en el análisis de regresión logística, la mayor duración del ingreso y el BPEG se relacionaron con la talla baja a los dos años. Estos datos son concordantes con los de Durá-Travé et al.³⁷, que siguió una cohorte de 170 niños con MBPN hasta los 14 años, encontrando que el peso al nacimiento < 1.000 g se asociaba de forma independiente con talla baja a los 2, 4 y 10 años de edad. De igual manera, en el estudio de Kim et al.³⁶, la mayor duración del ingreso neonatal también demostró ser

factor de riesgo independiente en la talla a los dos años. Estos datos sugieren que el fallo en el *catch up* se asocia no solo con la somatometría al nacer, sino también con factores posnatales.

Las gráficas de Fenton se utilizan de forma habitual en la práctica diaria, sin embargo, se basan en crecimiento fetal intrauterino; en lugar de utilizar como referencia el crecimiento longitudinal real de un prematuro sano como hace IW-21. Pese a las aparentes ventajas teóricas de IW-21, no resulta superior a la hora de predecir talla baja, desnutrición o perímetro craneal < -2 DS a los dos años en nuestra serie. Encontramos una buena concordancia ($k = 0,88$) entre Fenton e IW-21 a la hora de definir BPEG (36,8 vs. 35,8%, respectivamente). Por otra parte, IW-21 fue más estricta para retraso de crecimiento posnatal (peso al alta < p10; IW 55%, Fenton 73%).

Entre las limitaciones de este estudio cabe mencionar que se trata de un estudio observacional retrospectivo, con datos procedentes de un único centro. Abarca un periodo muy amplio de estudio, con los cambios propios en las recomendaciones nutricionales inherentes a un periodo tan amplio, en consonancia con las recomendaciones

internacionales. Además, no se tiene en cuenta la talla de los padres por el carácter retrospectivo del estudio. Sin embargo, creemos que el tamaño de la muestra le otorga relevancia a la hora de obtener conclusiones.

Conclusiones

El *z-score* del peso al alta resulta útil para predecir el riesgo de talla baja, desnutrición y PC < -2 DS a los dos años, no habiendo diferencias estadísticas entre utilizar la gráfica de Fenton o IW-21. La mayoría de los niños con MBPN logran realizar *catch up* en su crecimiento a los dos años. Sin embargo, una proporción significativa de los mismos, especialmente en el grupo BPEG tienen talla baja a los dos años de edad corregida. El BPEG y la duración del ingreso neonatal se identificaron como factores de riesgo independientes para talla baja a los dos años.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.09.005>.

Bibliografía

- Kalra SK, Molinaro TA. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. *Semin Reprod Med.* 2008;26:423–35.
- Felberbaum RE. Multiple pregnancies after assisted reproduction-international comparison. *Reprod Biomed Online.* 2007;15 Suppl 3:53–60.
- Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J, PERISTAT Study Group. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG.* 2006;113:528–35.
- Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010;362:528–9535.
- Victora JD, Silveira MF, Tonial CT, Victora CG, Barros FC, Horta BL, et al. Prevalence, mortality and risk factors associated with very low birth weight preterm infants: an analysis of 33 years. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96:327–32.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196, 147.e1-1478.e.
- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1:S2.
- Euser AM, de Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. *Horm Res.* 2008;70:319–28.
- Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2013;131:e1240–63.
- Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;130:e640–9.
- Finken MJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM, Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallelism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2006;118:640–3.
- Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics.* 2003;112(1Pt1):e30–8.
- Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:F50–5.
- Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol A, Iglesias Platas I, Moro Serrano M, Fernández Pérez C, et al. Restricción posnatal del crecimiento en recién nacidos españoles de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:206–12.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1977;60:519–30.
- Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999;104 2 Pt 1:280–9.
- Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
- Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Zarco IAC, Rego MAS, et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. *Pediatrics [Internet].* 2018;141(2.) [consultado 15 Jun 2020]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/141/2/e20172467>.
- Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Lancet Glob Health.* 2015;3:e681–91.
- Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, Salomon LJ, Langer A, Victora C, et al. Monitoring human growth and development: a continuum from the womb to the classroom. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:494–9.
- Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet (Lond Engl).* 2008;371:340–57.
- Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, Pérez Rodríguez J, Coll E, Doménech Martínez E, et al. SEN1500: diseño y desarrollo del registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España. *An Pediatr.* 2008;68:181–8.
- Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, et al. BMI Curves for Preterm Infants. *Pediatrics.* 2015;135:e572–81.
- WHO. Child Growth Standards [Internet]. [consultado 13 May 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>.
- de Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes.* 2010;5:458–60.
- De Onis M. 4.1 The WHO Child Growth Standards. *World Rev Nutr Diet.* 2015;113:278–94.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44:837–45.

28. Lebrão CW, Suano-Souza FI, Sarni ROS. Is the Intrauterine INTERGROWTH-21 Growth Curve Better Than Fenton's for the Classification at Birth and Prediction of Postnatal Growth in Preterm Infants? *Matern Child Health J.* 2020;24:1446–53.
29. Takayanagi T, Shichijo A, Egashira M, Egashira T, Mizukami T. Extrauterine growth restriction was associated with short stature and thinness in very low birthweight infants at around six years of age. *Acta Paediatr.* 2019;108:112–7.
30. Arai S, Sato Y, Muramatsu H, Yamamoto H, Aoki F, Okai Y, et al. Risk factors for absence of catch-up growth in small for gestational age very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2019;61:889–94.
31. van der Steen M, Hokken-Koelega ACS. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45:283–94.
32. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2019;10:104–11.
33. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Kwan CW, Chan FYS. Early spontaneous catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15 Suppl 5:1243–55.
34. Carrascosa A, Vicens-Calvet E, Yeste D, Espadero RM, Ulled A, SGA Spanish Collaborative Group. Children born small for gestational age (SGA) who fail to achieve catch up growth by 2-8 years of age are short from infancy to adulthood. Data from a cross-sectional study of 486 Spanish children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;4:15–27.
35. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born SGA with and without catch up growth. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:129.
36. Kim S, Choi Y, Lee S, Ahn MB, Kim SH, Cho WK, et al. Growth patterns over 2 years after birth according to birth weight and length percentiles in children born preterm. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25:163–8.
37. Durá-Travé T, San Martín-García I, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. [Catch-up growth and associated factors in very low birth weight infants]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;93:282–8.