



Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá

ISSN: 1514-9838

asociacionsarda@yahoo.com.ar

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
Argentina

Cuestas, Eduardo; Bas, José; Rizzotti, Alina; Lazzarini, Daniela; Beltrán Paz, Carlos
COMPARACIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD ENTRE RECIÉN NACIDOS PREMATUROS
PEQUEÑOS Y ADECUADOS PARA LA EDAD GESTACIONAL DE ACUERDO A ESTÁNDARES DE
CRECIMIENTO NEONATALES Y FRACCIONALES

Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, vol. 28, núm. 4, 2009, pp. 154-159

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91212198003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

COMPARACIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD ENTRE RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PEQUEÑOS Y ADECUADOS PARA LA EDAD GESTACIONAL DE ACUERDO A ESTÁNDARES DE CRECIMIENTO NEONATALES Y FRACCIONALES

Eduardo Cuestas^{a,b}, José Bas^b, Alina Rizzotti^b, Daniela Lazzarini^b y Carlos Beltrán Paz^b

Resumen

Objetivo: Evaluar eventos neonatales adversos en recién nacidos prematuros ≤ 34 semanas pequeños y adecuados para su edad gestacional de acuerdo a estándares de crecimiento neonatales y fraccionales.

Material y métodos: Estudio de una cohorte hospitalaria de recién nacidos prematuros con una edad gestacional ≤ 34 semanas, admitidos a la unidad de cuidados intensivos neonatales, desde el 1/1/98 hasta el 31/12/08. Las variables estudiadas fueron: mortalidad, enfermedad de membrana hialina, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular (todos los grados), enterocolitis necrotizante y retinopatía del prematuro (todos los estadios). Las mismas se analizaron en un modelo de riesgo estimado mediante el cálculo del OR con IC95%.

Resultados: La prevalencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional de acuerdo a los estándares de crecimiento neonatales fue de 56/218 (25,7% IC95% 19,6 a 31,7), mientras que de acuerdo a los estándares fraccionales fue de 78/218 (35,8% IC95% 29,2-42,4, $p=0,029$).

Cuando los recién nacidos prematuros pequeños para la edad gestacional fueron comparados a los adecuados para la edad gestacional de acuerdo a los estándares fraccionales presentaron un riesgo significativamente aumentado para mortalidad (OR 3 IC95% 1,2-7,7); enfermedad de membrana hialina (OR 2,7 IC95% 1,1-6,9), displasia broncopulmonar (OR 1,9 IC95% 1,1-3,7) y hemorragia intraventricular (OR 3,8 IC95% 2-6,9), mientras que el cotejo con estándares neonatales no arrojó diferencias.

Conclusión: Las curvas fraccionales identificaron un au-

mento significativo en el riesgo de eventos adversos en prematuros pequeños para la edad gestacional, en comparación con las curvas neonatales.

Palabras clave: pequeño para la edad gestacional, curvas fraccionales, mortalidad neonatal, membrana hialina, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular

Summary

Objective: To evaluate neonatal and fractional growth standards in determining charges of mortality and morbidity between premature small for gestational age infants.

Material and methods: Hospital-based cohort study of singleton newborns of ≤ 34 weeks gestational age admitted to neonatal intensive care unit between January 1, 1998 and December 31, 2008. Outcome variables include: mortality, hyaline membrane disease, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis and retinopathy of prematurity. For each variable bivariate analysis were performed (OR CI95%).

Results: The prevalence of small for gestational age according to neonatal growth standards was 56/218 (25.7%, CI95% 19.6-31.7) and according to fractional standards was 78/218 (35.8% CI 95% 29.2-42.4, $p=0.029$).

According to fractional growth standards, when small for gestational age was compared with adequate for gestational age, it was associated with an increased risk of mortality (OR 3 CI95% 1.2-7.7), hyaline membrane disease (OR 2.7, CI95% 1.1-6.9), bronchopulmonary dysplasia (OR 1.9 CI 95% 1.1-3.7) and intraventricular hemorrhage (OR 3.8 CI 95% 2-6.9). Neonatal growth standard was not associated with an increased risk of mortality or morbidity.

Conclusions: Fractional growth standards identifying an increased risk of adverse neonatal outcomes between preterm SGA infants, than neonatal standards.

Key words: adverse neonatal outcomes, small for gestational age.

a. Cátedra de Estadística Médica. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.

b. Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado de Córdoba. Unidad Académica. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.

Correo electrónico: ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar

Introducción

El impacto de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) sobre la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos prematuros es controvertida, ya que la literatura presenta una amplia variación entre uno y otro estudio, refiriendo tanto paridad,¹ como disminución²⁻⁴ o aumento⁵⁻⁷ en la prevalencia de eventos adversos en este grupo de neonatos, comparado con el de los recién nacidos prematuros de peso adecuado para la edad gestacional (AEG).

Se ha postulado que estas discrepancias podrían estar influenciadas por la utilización de diferentes criterios de clasificación de recién nacidos prematuros PEG originados en el uso de estándares de crecimiento disímiles o inadecuados. Empleando estándares de crecimiento intrauterino se ha demostrado que la prevalencia de PEG es mayor que la reportada con estándares neonatales,⁸ y que la prevalencia de eventos adversos durante el período neonatal, es también superior.⁹

Dado que los puntos de corte de peso de nacimiento para percentiles específicos dependen de los estándares de crecimiento utilizados,¹⁰ y que está demostrado que los puntos de corte resultantes de las curvas de crecimiento neonatales e intrauterinas presentan diferencias significativas,¹¹ sugieren que esta última es la más apropiada para predecir el impacto que posee el tamaño corporal al nacer sobre el riesgo de eventos adversos perinatales.¹² Como los estándares de crecimiento neonatales y fetales pueden dar lugar a distintas estimaciones del riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal, el objetivo de este trabajo fue determinar si existen diferencias en los eventos adversos neonatales en recién nacidos prematuros PEG y AEG comparando dos estándares de crecimiento.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, de una cohorte hospitalaria que incluyó a todos los recién nacidos admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Privado de Córdoba, donde se brinda asistencia de tercer nivel de complejidad, desde el 1-1-98 hasta el 31-12-08 (11 años).

Se incluyeron los recién nacidos prematuros con una edad gestacional ≤ 34 semanas. Se excluyeron los recién nacidos derivados, los nacimientos múltiples, y los que presentarían malformaciones congénitas severas, entendiéndose por éstas a aquellas que comprometen la vida del paciente, como la anencefalia o la hipoplasia del corazón izquierdo, entre otras.

La edad gestacional se estimó en semanas com-

pletas y por medio de una ecografía de rutina realizada a comienzos del segundo trimestre de la gestación.

Los recién nacidos se clasificaron como PEG o AEG de acuerdo a los estándares de crecimiento neonatal y fraccional del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.¹³ Se consideró PEG a aquellos recién nacidos cuyo peso al nacer se encontraba por debajo del percentil 10 y AEG a los que se ubicaran entre el percentil 10 y el 90. Las curvas fraccionales fueron corregidas por sexo.¹⁴

Se definió la mortalidad neonatal como aquella ocurrida durante la internación en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCIN).

Se realizó el diagnóstico clínico y radiográfico de enfermedad de membrana hialina (EHH) en todos aquellos recién nacidos que requirieran una $FiO_2 > 40\%$ para mantener una $PaO_2 > 50$ torr, con ausencia de neumonía, sepsis y otras causas de dificultad respiratoria,¹⁵ de displasia broncopulmonar (DBP) cuando el recién nacido requiriera suplementación de O_2 por más de 28 días y hubiera evidencia radiográfica de la enfermedad.¹⁶ La hemorragia intraventricular se detectó por ecografía transfontanelar de acuerdo a Papile,¹⁷ la enterocolitis necrotizante (ECN) se clasificó de acuerdo a Bell,¹⁸ y la retinopatía de la prematuridad (ROP) se diagnosticó de acuerdo a la clasificación internacional.¹⁹

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron en medias con sus respectivos desvíos estándar, las variables discretas en porcentajes con IC95%. Se realizó un análisis bivariado para la estimación del riesgo crudo entre los grupos (OR con IC al 95%) ajustado para sexo según el método de Arbuckle y colaboradores,²⁰ y se empleó la prueba de Chi cuadrado con corrección de Fischer, cuando correspondiera. Se consideró estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$.

Para una proporción esperada del 40 % de eventos adversos en los casos y de 20% en los controles, una relación caso:control de 1:1, un nivel de confianza del 95% y un poder de 80%, el tamaño muestral requerido se estimó en 168 sujetos (84 por grupo).

Se utilizó el programa Epidat v 3.1.

Resultados

Durante el período del estudio cumplieron los criterios de inclusión un total de 218 recién nacidos, 114 (52,3%, IC95% 45,4-59,1) de sexo masculino y 104 (47,7%, IC95% 40,8-54,6) de sexo femenino.

La prevalencia de PEG de acuerdo a los estándares de crecimiento neonatales fue significativamen-

te menor que la obtenida de acuerdo a los estándares fraccionales (56/218 [25,7% IC95% 19,6-31,7] y 78/218 [35,8% IC95% 29,2-42,4] respectivamente, $p=0,029$).

En la comparación de los resultados principales entre recién nacidos PEG y AEG de acuerdo a los estándares de crecimiento neonatales y fraccionales, se observó que en el grupo definido por estándar neonatal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; mientras que en el grupo definido por estándar fraccional se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, enfermedad de membrana hialina y hemorragia intraventricular (*Tabla 1*).

Cuando se repitió la comparación, pero sólo entre recién nacidos PEG definidos de acuerdo a estándares de crecimiento neonatales y fraccionales, se encontró que la frecuencia de hemorragia intraventricular fue significativamente mayor en el grupo de PEG definido por estándares fraccionales (*Tabla 2*).

Se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de muerte, enfermedad de membrana hialina, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular en los recién nacidos PEG definidos por estándar fraccional en comparación con el estándar neonatal (*Tabla 3*).

Discusión

Con la utilización de los estándares fetales de crecimiento se identificó como PEG un número significativamente mayor de recién nacidos prematuros cuando se los comparó con los estándares de crecimiento neonatales.

Nuestro estudio muestra que un peso de nacimiento menor al 10° percentil para la edad gestacional en recién nacidos prematuros clasificados de acuerdo a los estándares fraccionales de crecimiento, se asocia a un significativo aumento de riesgo en la mortalidad y en la morbilidad tanto respiratoria como neurológica en comparación con los AEG. Por el contrario la utilización de estándares de crecimiento neonatales no muestran un riesgo significativamente aumentado de eventos neonatales adversos en los recién nacidos prematuros ≤ 34 de edad gestacional identificados como PEG. Sin embargo, en un estudio multicéntrico latinoamericano⁹ que incluyó 1518 RN < 1.500 g el riesgo ajustado de mortalidad previa al alta en PEG diagnosticados por curvas neonatales fue de 2,64 (IC 95% 1,71-3,92) en comparación con AEG, cifras cercanas a las observadas en el presente estudio. Nuestros hallazgos concuerdan con los resultados reportados tanto por Ley y colaboradores¹² como por Zaw y colaboradores,²¹ donde se compara la mortalidad y morbi-

Tabla 1. Comparación de la morbimortalidad de recién nacidos ≤ 34 semanas de edad gestacional PEG y AEG de acuerdo a estándares neonatales y fraccionales (Hospital Privado de Córdoba 1998/2008).

Variable	Estándares neonatales		p	Estándares fraccionales		P
	PEG (n=56)	AEG (n= 162)		PEG (n= 78)	AEG (n= 140)	
Edad gestacional (semanas, media \pm DE)	30,3 \pm 2,7	30,2 \pm 2,9	0,5475	30,3 \pm 2,5	30,2 \pm 2,6	0,712
Peso de nacimiento (g, media \pm DE)	1,003 \pm 298	1,528 \pm 421	0,0037	1,100 \pm 290	1,640 \pm 417	<0,001
Muerte neonatal, n (%)	6 (10,7)	8 (4,9)	0,2237	12 (15,4)	8 (5,7)	0,033
Enfermedad de membrana hialina, n (%)	46 (82,1)	132 (81,5)	0,9283	72 (92,3)	114 (81,4)	0,048
Displasia broncopulmonar, n (%)	12 (21,4)	32 (19,7)	0,9393	24 (30,7)	26 (18,5)	0,059
Enterocolitis necrotizante, n (%)	4 (7,1)	10 (6,2)	0,9514	4 (5,1)	8 (5,7)	0,899
Hemorragia intraventricular, n (%)	12 (21,4)	34 (21)	0,9043	38 (48,7)	28 (20)	<0,001
Retinopatía del prematuro, n (%)	14 (25)	38 (32,4)	0,9587	20 (25,6)	34 (22,3)	0,953

PEG: Pequeño para la edad gestacional. AEG: Adecuado para la edad gestacional.

lidad neonatal en prematuros de acuerdo a curvas de crecimiento neonatales e intrauterinas. Los primeros autores refieren un aumento significativo en el riesgo de mortalidad y morbilidad respiratoria, mientras que los segundos muestran solamente un aumento en la tendencia de la mortalidad y de la

morbilidad respiratoria, además de significativos aumentos del riesgo de hemorragia intraventricular y retinopatía del prematuro; esto último no pudo ser confirmado por nosotros, probablemente por el escaso tamaño muestral.

Por más de tres décadas se ha considerado que

Tabla 2. Comparación de la morbimortalidad de recién nacidos ≤ 34 semanas de edad gestacional PEG de acuerdo a estándares neonatales y fraccionales (Hospital Privado de Córdoba. 1998/2008)

Variable	Estándares neonatales	Estándares fraccionales	p
	PEG (n= 56)	PEG (n= 78)	
Edad gestacional (semanas, media \pm DE)	30,3 \pm 2,7	30,3 \pm 2,5	1,00
Peso de nacimiento (g, media \pm DE)	1,003 \pm 298	1,100 \pm 290	0,817
Muerte neonatal, n (%)	6 (10,7)	12 (15,4)	0,599
Enfermedad de membrana hialina, n (%)	46 (82,1)	72 (92,3)	0,128
Displasia broncopulmonar, n (%)	12 (21,4)	24 (30,7)	0,314
Enterocolitis necrotizante, n (%)	4 (7,1)	4 (5,1)	0,907
Hemorragia intraventricular, n (%)	12 (21,4)	38 (48,7)	0,002
Retinopatía del prematuro, n (%)	14 (25)	20 (25,6)	0,906

PEG: Pequeño para la edad gestacional. AEG: Adecuado para la edad gestacional.

Tabla 3. Riesgo crudo de la morbimortalidad para recién nacidos de edad gestacional ≤ 34 semanas PEG comparados con AEG de acuerdo a estándares neonatales y fraccionales (Hospital Privado de Córdoba. 1998/2008)

Variable	Estándares neonatales		Estándares fraccionales	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Muerte neonatal	2,3 (0,8 - 6,9)	0,1285	3 (1,2 - 7,7)	0,017
Enfermedad de membrana hialina	0,5 (0,2 - 1,3)	0,1519	2,7 (1,1 - 6,9)	0,029
Displasia broncopulmonar	1,1 (0,5 - 2,3)	0,7877	1,9 (1,1 - 3,7)	0,040
Enterocolitis necrotizante	1,2 (0,3 - 3,8)	0,7985	0,9 (0,2 - 3)	0,855
Hemorragia intraventricular (Todos los grados)	0,7 (0,3 - 1,6)	0,4592	3,8 (2 - 6,9)	<0,001
Retinopatía del prematuro (Todos los estadios)	1 (0,5 - 2,2)	0,8153	1 (0,5 - 2)	0,824

PEG: Pequeño para la edad gestacional. AEG: Adecuado para la edad gestacional.

los recién nacidos prematuros PEG presentaban una maduración acelerada asociada a prolongados periodos de estrés intrauterino. Esta opinión se basa en parte en investigaciones efectuadas en animales,²² en los cuales se demuestra que los bajos niveles de oxigenación intrauterina se relacionan a un aumento de cortisol que inducen aceleración en la maduración, especialmente pulmonar, y luego confirmado por un estudio caso-control basado en una muestra muy pequeña de pacientes.²³

La aplicación práctica de esta creencia puede contribuir al incremento de los nacimientos prematuros en este grupo de pacientes, conduciendo inadvertidamente a un aumento de la morbimortalidad, en el caso de que la pretendida aceleración de la maduración constituya una falacia inducida por una clasificación inadecuada de los recién nacidos que no respete los parámetros de normalidad fisiológica.⁹ De hecho, los estándares neonatales sobre los cuales se asienta esta idea representan la distribución estadística de cohortes de recién nacidos de todas las edades gestacionales y yuxtapone, sin discriminación alguna, embarazos normales con embarazos patológicos, y esencialmente precisan una medida artificial, que no expresa el peso de nacimiento que el feto hubiera alcanzado a término en condiciones de normalidad, subestimando sistemáticamente la proporción de prematuros, que en realidad son de bajo peso para la edad gestacional.⁸

Por otra parte, las curvas neonatales se basan en el cálculo de la edad gestacional por examen físico o fecha de la última menstruación, hecho que también subestima la edad gestacional.²⁴ La utilización de las curvas fraccionales presentan una ventaja comparativa evidente⁸ a la hora de valorar el peso para la edad gestacional; al menos las distribuciones teóricas de normalidad estadística sobre la base de poblaciones exclusivamente normales, aunque pueden sobreestimar la proporción de recién nacidos PEG, al no discriminar el subgrupo de los denominados PEG normales.²⁵

Las causas subyacentes para el aumento de la prevalencia de eventos adversos neonatales en estos pacientes no está suficientemente claro, pero existe evidencia que tanto la hipoxia como la acidosis aumentan la mortalidad perinatal, como también interfieren la producción y liberación de surfactante y reducen el flujo sanguíneo cerebral, con sus efectos directos sobre la producción de surfactante y los mecanismos reguladores de la hemodinamia cerebral, además de retrasar la maduración de todos los tejidos implicados.¹²

Es posible también que en los embarazos complicados con retardo del crecimiento fetal, secunda-

rio al el estrés crónico del producto, conduzca una liberación de cortisol endógeno en altas dosis, y es fuertemente plausible que en los fetos con restricción del crecimiento no se presente el mismo efecto que en aquellos fetos que presentan un crecimiento, maduración y desarrollo normales.²⁶

Este estudio presenta ciertas **limitaciones** atribuibles a su carácter retrospectivo y al tamaño muestral. Los estándares fraccionales de peso sólo son una estimación y no una medida precisa, por lo que los puntos de corte establecidos podrían no representar acabadamente la distribución real; además no pueden diferenciar el papel que juega el sexo del producto. Este problema se intentó solucionar ajustando el peso por sexo en el análisis *post hoc*, de acuerdo al método de Arbuckle y colaboradores.²⁰ Tampoco pudieron analizarse, por el limitado tamaño de la muestra, los diferentes subgrupos de recién nacidos PEG, como los PEG normales de causa constitucional, los que presentan restricción del crecimiento intrauterino por insuficiencia placentaria y los PEG anormales de causa infecciosa, por síndromes genéticos, cromosómicos o tóxico-ambientales, que podrían potencialmente constituir subgrupos distintos con diferentes comportamientos fisiopatológicos.

Sin embargo, posee también algunas **fortalezas**, como que se investigó la hipótesis sobre la base del análisis de una base de datos consistente, que se completa en forma permanente y prospectiva. Según nuestro conocimiento, éste sería el segundo estudio en el mundo, después del de Zaw y colaboradores,²¹ que compara el efecto de la reclasificación de los recién nacidos como PEG de acuerdo a estándares fraccionales y neonatales de referencia con relación a los eventos adversos neonatales; y el primero realizado en Hispanoamérica.

Dado lo novedoso de los hallazgos y los desafíos profundos que plantea al cuerpo de conocimientos establecido, nuestros resultados deben ser confirmados por estudios multicéntricos prospectivos realizados con un gran número de pacientes, pues a nuestro juicio puede llegar a presentar dos falacias potenciales: la primera fisiopatológica y la segunda estadística, ya que la restricción del crecimiento intrauterino es un proceso fisiopatológico que resulta en un feto PEG, pero, a la vez, PEG es un parámetro estadístico que se refiere a los fetos cuyo peso se encuentra por debajo del percentil 10 para la edad gestacional.

Conceptualmente, esta distinción es importante pues implica una considerable superposición entre ambos grupos, reflejando factores de confusión muy difíciles de eliminar, que conjugan normalidad, diversidad biológica y enfermedad.^{27,28}

Como conclusión, en la muestra estudiada, las curvas fraccionales identificaron un aumento significativo en el riesgo de eventos adversos en prematuros pequeños para la edad gestacional, comparados con las curvas neonatales de referencia.

Bibliografía

1. Bartels DB, Kreienbrock L, Damman O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;(90):F53-F59.
2. Ruys-Dudok van Heel I, de Leeuw R. Clinical outcome of small for gestational age preterm infants. *J Perinat Med* 1989;(17):77-83.
3. Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, Rosenfeld CR. The small for gestational age infant. *Pediatrics* 1995;(95):534-538.
4. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;(182):198-206.
5. Procianoy RS, García-Prats JA, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ. Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1980;(55):502-505.
6. Warshaw JB. Intrauterine growth retardation: adaptation or pathology? *Pediatrics* 1985;(76):998-999.
7. Yoon JJ, Kohl S, Harper RG. The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic RDS. *Pediatrics* 1980;(65):735-739.
8. Grandi C, Luchtenberg G, Rojas E. Are neonatal growth standards adequate for the diagnosis of fetal growth restriction in preterm babies? [abstract] *Pediatr Res* 2003;(53):873.
9. Grandi C, Tapia JL, Marshall. An assessment of the severity, proportionality and risk of mortality of very low birth weight infants with fetal growth restriction. A multicenter South American analysis. *J Pediatr Rio J*. 2005;(81):198-204.
10. Grandi C, López F. Estimación de la edad gestacional: revisión de la literatura. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2004;(23):138-143.
11. Marlow N. Paediatric implications-neonatal complications. En: Kingdom J, Baker P, eds. *Intrauterine Growth Restriction*. London, United Kingdom: Springer-Verlag; 2000:337-350.
12. Ley D, Wide-Swanson D, Lindroth M, Svenningsen N, Marsal K. Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr* 1997;(86):1090-1096.
13. Grandi C, Luchtenberg G, Rojas E. ¿Es adecuado el uso de curvas de peso neonatales para el diagnóstico de retardo del crecimiento en recién nacidos prematuros? *Arch Arg Pediatr* 2003;(101):357-64.
14. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;(181):129-133.
15. Edwards DK. Radiology of hyaline membrane disease, transient tachypnoea of the new born, and bronchopulmonary dysplasia. En: Farrell PM, ed. *Lung Development: Biology and Clinical Perspectives Vol 2*. New York, NY: Academic Press, Inc; 1982:(47)-89.
16. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: BPD. *N Engl J Med* 1967;(276):357.
17. Papile LA, Musnik-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular haemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;(103):273-277.
18. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;(187):1-7.
19. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;(102):1130-1134.
20. Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman CI. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol* 1993;(81):39-48.
21. Zaw W, Cagnon R, da Silva O. The risk of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics* 2003;(111):1273-1277.
22. Boddy K, Jones C, Mantell C. Changes in plasma ACTH and corticosteroids of maternal and fetal sheep during hypoxia. *Endocrinology* 1974;(94):588-591.
23. Procianoy RS, García-Prats J, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ. Hyaline membrane disease and intraventricular hemorrhage in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1980;(55):502-505.
24. Grupo Colaborativo Neocosur. Very low birth weight infants outcomes in 11 Southamerican NICUS's. *J Perinatol* 2002;(22):2-7.
25. Figueras F, Gratacós E. Alteraciones del crecimiento fetal. En: Gratacós E. *Medicina Fetal*. 2007. Madrid. Ed Panamericana.
26. Soothill PW, Nicolaidis KH, Bilardo CM, Campbell S. Relation of fetal hypoxia in growth retardation to mean blood velocity in the fetal aorta. *Lancet* 1986;(2):1118-1119.
27. Beltran-Paz C, Driscoll S. The pathology of human placenta. In Driscoll S. *Perinatal: Pathology*. 1967. New York. Springer-Verlag.
28. Sparks JW, Cetin I. Intrauterine growth and nutrition. In *Fetal and neonatal physiology*. 1992. Philadelphia. Saunders Co.