



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

INVESTIGACIÓN – **versión post-print**

Esta es la versión aceptada para publicación. El artículo puede recibir modificaciones de estilo y de formato.

Restricción del crecimiento extrauterino y su asociación con el neurodesarrollo en recién nacidos muy prematuros: Una revisión sistemática con metaanálisis

Extrauterine Growth Restriction and its Association with Neurodevelopment in Very Premature Newborns: A Systematic Review with Meta-Analysis

Restricción del crecimiento extrauterino en prematuros

Miguel Ángel Hernández Real^{a,*}, Carmen Sánchez Pérez^{b,c}, María Esther Irigoyen Camacho^b, Flora Zárate Mondragón^d, Alicia Correa Ramírez^c

^a Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México.

^b Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Ciudad de México, México.

^c Centro de Investigación del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

^d Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

* 2203800357@alumnos.xoc.uam.mx

Recibido: 24/07/2025; Aceptado: 10/02/2026; Publicado: 03/03/2026.

Editor Asignado: Malak Kouiti, Univeridad Hassan Primero de Settati, Settati, Marruecos

CITE: Hernández Real MA, Sánchez Pérez C, Irigoyen Camacho ME, Zárate Mondragón F, Correa Ramírez A. Restricción del crecimiento extrauterino y su asociación con el neurodesarrollo en recién nacidos muy prematuros: Una revisión sistemática con metaanálisis. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2026; 30(1). doi: 10.14306/renhyd.30.1.2551 [ahead of print].

Información suplementaria: <https://www.renhyd.org/renhyd/article/view/2551/1369>

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.

Esta obra está bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

RESUMEN

Introducción: El parto prematuro constituye una condición de alto riesgo para alteraciones del neurodesarrollo. La restricción del crecimiento extrauterino (RCEU) ha sido propuesta como predictor temprano de estos desenlaces; sin embargo, los resultados son variables en función de los estándares y definiciones empleadas. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la RCEU en peso y perímetro cefálico (PC) y el neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de edad corregida en recién nacidos muy prematuros.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios publicados desde enero de 2016 hasta enero 2026 en MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect y Springer Nature. Se incluyeron estudios en recién nacidos <32 semanas de edad gestacional que evaluaron la asociación entre la RCEU en peso y PC (disminución $\geq 1 \pm 0,2$ puntuación z de acuerdo con INTERGROWTH-21st) y el neurodesarrollo mediante la escala Baley II/III o Griffith. El metaanálisis se realizó utilizando modelos de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta ROBINS-E.

Resultados: Ocho estudios se incluyeron en la síntesis cualitativa y seis en el metaanálisis, con un total de 6286 lactantes evaluados mediante peso y 3747 mediante PC. La RCEU en peso se asoció con mayores probabilidades de alteraciones del neurodesarrollo (OR = 1,7; IC 95%: 1,1–2,7), mientras que la RCEU en PC mostró una asociación similar (OR = 1,8; IC 95%: 1,0–3,3).

Conclusión: La RCEU según estándares INTERGROWTH-21st en peso y PC se asocia con mayor riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en lactantes muy prematuros, aunque el número limitado de estudios restringe la generalización de los resultados.

Financiación: Programa de Becas Nacionales para Estudios de Posgrado de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), número de registro 4042646.

Palabras clave: Nacimiento prematuro; Crecimiento; Trastornos del neurodesarrollo; Antropometría

Registro del protocolo: <https://osf.io/j2exd/>

ABSTRACT

Introduction: Preterm birth is a high-risk condition for adverse neurodevelopmental outcomes. Extrauterine growth restriction (EUGR) has been proposed as a potential predictor of these outcomes; however, the available evidence shows variable results depending on the anthropometric standards and definitions applied. The aim of this study was to evaluate the association between EUGR in weight and head circumference (HC) and neurodevelopmental impairment between 18 and 24 months of corrected age in very preterm infants.

Methods: A systematic review and meta-analysis of studies published from January 2016 to January 2026 was conducted using MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect, and Springer Nature. Studies including very preterm infants (<32 weeks of gestational age) that evaluated the association between extrauterine growth restriction (EUGR) in weight and head circumference (decrease $\geq 1 \pm 0.2$ z-score according to INTERGROWTH-21st standards) and neurodevelopment using the Bayley II/III or Griffith scales were included. The meta-analysis was performed using DerSimonian–Laird random-effects models. Risk of bias was assessed using the ROBINS-E tool.

Results: Eight studies were included in the narrative synthesis and six in the meta-analysis, comprising a total of 6,286 infants assessed for weight and 3,747 for HC. EUGR defined by weight was associated with higher odds of neurodevelopmental impairment (OR = 1.7; 95% CI: 1.1–2.7), while EUGR defined by HC showed a comparable association (OR = 1.8; 95% CI: 1.0–3.3).

Conclusions: EUGR defined using INTERGROWTH-21st weight- and HC-for-age standards was associated with an increased risk of neurodevelopmental impairment between 18 and 24 months of corrected age. However, the limited number of available studies restricts the generalizability of these findings.

Funding: National Postgraduate Scholarship Program of the Secretariat of Science, Humanities, Technology and Innovation (SECIHTI), grant number 4042646.

Keywords: Premature Birth; Growth; Neurodevelopmental Disorders; Anthropometry

Protocol publication: <https://osf.io/j2exd/>

MENSAJES CLAVES

- El periodo postnatal constituye una etapa sensible del crecimiento físico, en la que la monitorización sistemática del crecimiento puede favorecer la identificación temprana y la intervención oportuna ante alteraciones en la salud infantil.
- Una disminución ≥ 1 puntuación z en las trayectorias de peso y perímetro cefálico se asocia con un incremento en la probabilidad de presentar desenlaces adversos del neurodesarrollo en lactantes muy prematuros.
- Es necesario continuar con esta línea de investigación para fortalecer la validez externa de los hallazgos y profundizar en la utilidad clínica del monitoreo del crecimiento postnatal como herramienta predictiva de alteraciones del neurodesarrollo.

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro, definido como un nacimiento antes de las 37 semanas de gestación (SDG), constituye una de las principales causas de morbilidad en menores de cinco años¹. A nivel mundial uno de cada diez nacimientos es prematuro y cerca del 15% ocurre antes de las 32 SDG², con marcadas desigualdades en la supervivencia y discapacidad asociadas a factores étnicos, socioeconómicos y de acceso a una atención materno-infantil de calidad³.

La inmadurez multisistémica del prematuro, sumada a los perturbadores socioambientales a los que se encuentra expuesto durante el periodo prenatal y postnatal temprano, incrementa sustancialmente el riesgo de retrasos en el neurodesarrollo que, sin un diagnóstico e intervención oportunos, pueden consolidarse y generar secuelas funcionales persistentes⁴.

Estos efectos se han asociado a mecanismos fisiopatológicos interrelacionados aún en estudio, entre los que destacan la interrupción temprana del flujo placentario y las dificultades para el establecimiento de una alimentación enteral óptima, lo que limita la disponibilidad de energía y nutrientes esenciales para procesos como la sinaptogénesis, mielinización y síntesis de neurotransmisores durante periodos críticos del desarrollo cerebral^{5,6}.

Asimismo, la activación crónica de los sistemas proinflamatorios, derivada de la inmadurez inmunológica del prematuro, patologías asociadas, y la exposición a factores estresantes del entorno materno-gestacional y neonatal, puede alterar la homeostasis cerebral al promover neuroinflamación, disfunción glial y alteraciones en la maduración de la sustancia blanca^{7,8}. Todos estos factores refuerzan la necesidad de identificar indicadores clínicos tempranos con valor pronóstico aplicables en todos los niveles de atención, incluidos entornos con recursos limitados.

La vigilancia del crecimiento es un componente central del cuidado neonatal, pues permite valorar el estado nutricional del lactante y ha mostrado utilidad en la detección de alteraciones del neurodesarrollo⁹. Además, debido a que requiere equipos portátiles y de bajo costo, su aplicación es viable en diversos contextos clínicos y sociales¹⁰.

La restricción del crecimiento extrauterino (RCEU) ha sido un término ampliamente utilizado en pediatría para describir la incapacidad del prematuro para mantener un crecimiento acorde a lo esperado para su sexo y edad posmenstrual (EPM) según los estándares nacionales o internacionales empleados¹¹.

La evidencia disponible indica que estados subóptimos de crecimiento se relacionan con un mayor riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en la infancia temprana, incluyendo déficit cognitivo, retrasos en el lenguaje y dificultades en la motricidad fina y gruesa^{12,13}. No obstante, la prevalencia de RCEU y la magnitud de los efectos sobre el neurodesarrollo varía entre estudios, principalmente debido a las diferencias metodológicas entre las curvas de crecimiento y los criterios empleados para su diagnóstico¹⁴⁻¹⁶.

Estas divergencias subrayan la necesidad de sistematizar la evidencia mediante estudios que utilicen definiciones homogéneas, basadas en estándares universales y criterios longitudinales, que permitan una evaluación más precisa y comparable de la RCEU y su relación con el neurodesarrollo.

Por lo anterior, la presente revisión tuvo por objetivo analizar la evidencia disponible sobre la asociación entre la restricción longitudinal del crecimiento extrauterino en peso y perímetro cefálico, evaluada mediante los estándares INTERGROWTH-21st y las alteraciones del neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de edad corregida en lactantes prematuros ≤ 32 SDG.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión sistemática acorde a las directrices de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁷. El protocolo de la presente revisión sistemática se encuentra disponible en Open Science Framework (OSF): <https://osf.io/j2exd/>

Fuentes de información y estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda de la literatura publicada desde enero de 2016 hasta el 07 de enero de 2026 en las bases de datos electrónicas Medline (accedida a través de PubMed), Web of Science (WoS) y Scopus, así como en las plataformas editoriales ScienceDirect (Elsevier) y SpringerLink (Springer Nature).

La estrategia de búsqueda se definió a partir de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS/MeSH) y de términos frecuentemente empleados en los títulos y palabras clave de artículos que se ajustaban al marco conceptual de la revisión. Los términos se agruparon en tres dominios conceptuales: Crecimiento (growth OR weight OR head circumference OR cephalic perimeter OR failure to thrive); Neurodesarrollo (neurodevelopmental OR neurodevelopment OR cognitive development); y Estándares de referencia de crecimiento (INTERGROWTH OR "INTERGROWTH-21st").

Los términos dentro de cada dominio fueron integrados mediante los operadores booleanos OR y AND. La estrategia de búsqueda fue adaptada específicamente a la sintaxis de cada base de datos y plataforma editorial. Los algoritmos de búsqueda adaptados se presentan en la [Tabla S1 del material suplementario](#).

Criterios de elegibilidad.

Los criterios de elegibilidad se definieron conforme al marco PECO (Population, Exposure, Comparison, Outcome), aplicado para estudios que evalúan la asociación entre una exposición y los resultados en salud. Se incluyeron estudios realizados en recién nacidos muy prematuros, definidos como aquellos con edad gestacional ≤ 32 semanas.

Como variable de exposición, se consideraron exclusivamente estudios que utilizaron los estándares INTERGROWTH-21st, dada su solidez metodológica para la evaluación del crecimiento extrauterino. El uso de estos estándares reduce la variabilidad derivada a la

utilización de otras referencias y evita la sobreestimación de la prevalencia de la RCEU asociada a curvas que no contemplan factores como la pérdida de peso fisiológica postnata^{11,18}.

Asimismo, solo se incluyeron estudios que emplearon una definición categórica y longitudinal de RCEU, establecida como una disminución ≥ 1 ($\pm 0,2$) puntuaciones z entre el nacimiento y el alta hospitalaria o una edad cercana a término (36–40 semanas de edad postmenstrual). Este punto de corte es consistente con la literatura pediátrica, donde variaciones de esta magnitud se han asociado con mayor mortalidad y con complicaciones a corto, mediano y largo plazo en lactantes prematuros^{16,18,19}.

En relación con el desenlace, se incluyeron estudios que evaluaron el neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de edad corregida, mediante las escalas estandarizadas de Bayley II (<70 puntos), Bayley III (<85 puntos) o Griffith (<85 puntos). Estos puntos de corte corresponden a valores <-2 desviaciones estándar en Bayley II y <-1 desviación estándar en Bayley III y Griffith, los cuales han demostrado utilidad y concordancia para la identificación de retrasos del neurodesarrollo en lactantes prematuros^{20–22}.

En cuanto al diseño de los estudios, se consideraron investigaciones observacionales de cohorte prospectivo o histórico, de casos y controles con componente longitudinal, así como estudios experimentales que permitieran la extracción de resultados categóricos de crecimiento y neurodesarrollo.

Selección de fuentes de evidencia.

El proceso de cribado y selección de los estudios se realizó con apoyo del software Rayyan (Rayyan Systems Inc., Catar)²³. Todos los registros identificados mediante la búsqueda fueron importados a la plataforma, donde se organizaron y detectaron duplicados.

Con el propósito de evaluar la viabilidad de la revisión, identificar la heterogeneidad conceptual presente en la literatura, afinar los criterios de elegibilidad y refinar los términos de búsqueda mediante la identificación de palabras clave recurrentes en títulos y resúmenes, un revisor llevó a cabo una exploración preliminar de la literatura. Posteriormente, dos autores realizaron de forma independiente búsquedas completas en todas las bases de datos y plataformas editoriales incluidas en la revisión.

Los estudios considerados pertinentes pasaron a una revisión de texto completo, la cual se realizó de manera independiente por los mismos revisores, aplicando los criterios de elegibilidad previamente definidos. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso y cuando fue necesario, mediante la participación de un tercer revisor.

Extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo.

La extracción de los datos se realizó de forma independiente por dos autores, a través de un formato de registro estandarizado que contempló: datos de identificación del estudio (autor, año de publicación, país); diseño y metodología (tipo de estudio, duración, tamaño de muestra, edad gestacional) y resultados principales (medidas de efecto relativo), en caso de desacuerdo se llegó a un consenso mediante una reevaluación conjunta.

El riesgo de sesgo de los estudios seleccionados fue evaluado por duplicado mediante la herramienta, *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Exposures* (ROBINS-E)²⁴. La evaluación incluyó siete dominios: D1) factores de confusión; D2) medición de la exposición; D3) selección de participantes; D4) intervenciones posteriores; D5) datos faltantes; D6) medición del resultado y D7) selección del resultado informado. Las discrepancias entre los evaluadores se resolvieron mediante consenso, con la participación de un tercer evaluador.

La clasificación global del riesgo siguió las guías de ROBINS-E:

Bajo: Existe posibilidad de confusión no controlada propia de estudios observacionales (D1), pero no hay preocupación relevante en los demás dominios. Moderado: Hay preocupación en algún dominio, sin que ninguno muestre riesgo alto. Alto: Al menos un dominio presenta riesgo alto, o algunas preocupaciones en varios dominios elevan el riesgo global. Muy alto: El estudio presenta al menos un dominio con muy alto riesgo de sesgo o varios dominios tienen un riesgo alto, dando lugar a una valoración global de riesgo muy alto.

Análisis de datos.

El análisis de datos se realizó utilizando el paquete estadístico Stata, versión 15.0 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.). La asociación entre la restricción del crecimiento extrauterino (RCEU) y los desenlaces de neurodesarrollo se expresó mediante odds ratios (OR) estimados a partir de los datos reportados previamente en los estudios incluidos. La síntesis cuantitativa se llevó a cabo mediante modelos de efectos aleatorios con varianza inversa, de acuerdo con

el método de DerSimonian-Laird e intervalos de confianza del 95 % ajustados mediante el método de Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman (HKSJ).

Asimismo, se realizaron análisis por subgrupos según el riesgo de sesgo global, la edad gestacional promedio de la población incluida y el punto de corte utilizado para la definición de RCEU, con el objetivo de explorar posibles fuentes de heterogeneidad entre los estudios. La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico I^2 de Higgins y el estimador de varianza τ^2 .

RESULTADOS

Durante la búsqueda, posterior a la eliminación de artículos repetidos, se identificaron 455 estudios, de los cuales 12 fueron analizados a texto completo. En esta etapa, dos estudios fueron excluidos por utilizar criterios transversales para el diagnóstico de RCEU^{25,26}, otros por emplear curvas de crecimiento distintas a INTERGROWTH-21st^{27,28}. En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de las fuentes de evidencia.

Para la revisión narrativa, todos los estudios incluidos evaluaron la restricción de crecimiento extrauterino mediante el índice antropométrico de peso para la edad^{14–16,19,29–32} y cinco de ellos incorporaron además la valoración del perímetro cefálico para la edad^{14,15,29,30,32}.

De los ocho artículos revisados para la síntesis cualitativa de los resultados, dos no fueron incorporados al metaanálisis al no contar con la información necesaria para el cálculo de medidas de asociación^{14,31}.

Para el indicador antropométrico de peso para la edad, cuatro de los estudios reportaron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de RCEU y resultados adversos del neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de EC^{15,16,19,29}. En la Tabla 1 se muestran las características de los estudios incluidos en la revisión sobre la asociación entre la RCEU en peso para la edad y alteraciones del neurodesarrollo infantil.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de fuentes de evidencia.

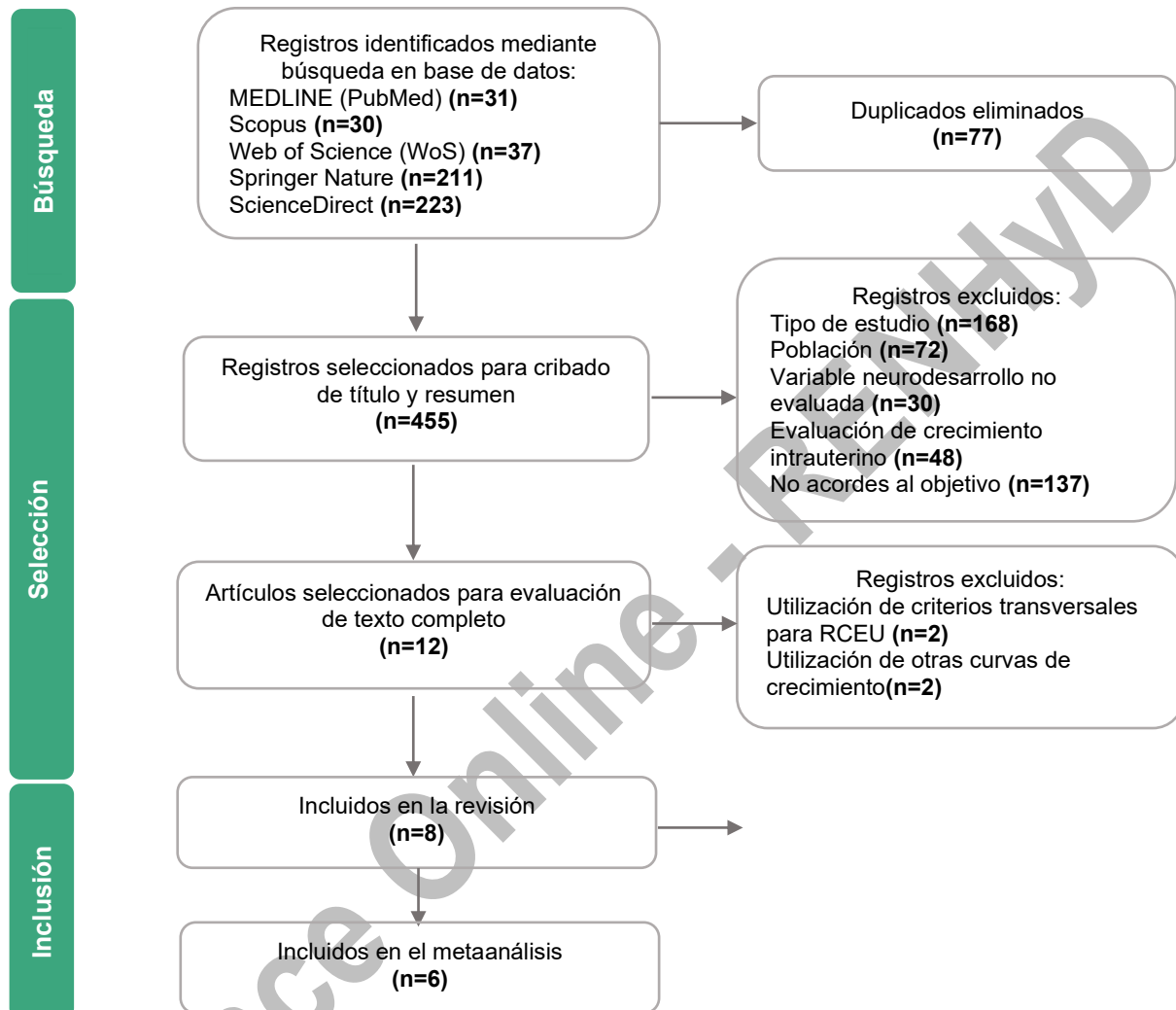


Tabla 1. Características y síntesis de resultados de los estudios incluidos en la revisión de acuerdo con el indicador de peso para la edad.

Autor (año)	Diseño	País	N	Criterio para RCEU	Desenlace evaluado	OR [IC95%] ^a	Síntesis de resultados
Nyakotey (2024) ³⁰	Cohorte derivada de ECA	Australia/ Nueva Zelanda	324	$\Delta \geq -0,8$ pz de peso entre el nacimiento y las 36 SEPM	Puntaje compuesto <85 en cualquiera de las áreas evaluadas por la BSID-III	0,98 [0,46-2,09]	No se encontró asociación estadística entre la RCEU y el neurodesarrollo a los 24 meses de EC.
Kim (2024) ¹⁹	Cohorte histórica	Corea	2058	$\Delta \geq -1$ pz de peso entre el nacimiento y el alta de la UCIN	Puntaje compuesto <85 en cualquiera de las áreas evaluadas por la BSID-III	2,09 [1,71-2,55]*	La RCEU se asoció con mayores posibilidades de alteraciones del neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de EC.
Salas (2024) ²⁹	Cohorte histórica	Estados Unidos	2689	$\Delta \geq -1$ pz de peso entre el nacimiento y las 36 SEPM	Puntaje cognitivo compuesto <85 en la BSID-III	1,35 [1,15-1,59]*	La RCEU se asoció con mayores probabilidades de retraso neurocognitivo a los 24 meses de EC.
De Rose (2021) ¹⁵	Cohorte histórica	Italia	252	$\Delta \geq -1$ pz de peso entre las 2 semanas posteriores al nacimiento y las 36 SEPM	Coefficiente de Desarrollo de Griffith <85	4,37 [2,08-9,17]*	La RCEU se asoció con mayores posibilidades de retrasos del neurodesarrollo a los 24 meses de EC.
Yitayew (2021) ³¹	Cohorte histórica	Estados Unidos	75	$\Delta \geq -1$ pz de peso entre el nacimiento y el alta de la UCIN	Puntaje cognitivo compuesto <85 en la BSID-III	1,35 [0,49-3,68]	No se encontró asociación entre la RCEU y los resultados de desarrollo cognitivo a los 24 meses EC.
Cordova (2020) ³²	Cohorte derivada de ECA	Australia	613	$\Delta \geq -0,8$ pz de peso entre el nacimiento y las 37 a 48 SEPM	Índice de desarrollo mental de la BSID-II <70 puntos	1,46 [0,72-3,15]	No se encontró asociación estadística entre la RCEU y el neurodesarrollo a los 24 meses de EC.

Salas (2020) ¹⁶	Cohorte histórica	Estados Unidos	350	$\Delta \geq -1$ pz de peso entre el nacimiento y las 36 SEPM	Puntaje cognitivo compuesto <85 en la BSID-III	1,60 [1,00-2,55]*	La RCEU se asoció con mayores posibilidades de retrasos neurocognitivos a los 24 meses de EC.
Maiocco (2020) ¹⁴	Cohorte histórica	Italia	168	$\Delta \geq -1$ pz de peso entre el primer mes posterior al nacimiento y el alta de la UCIN	Coefficiente de Desarrollo de Griffith <85	1,47 [0,79-2,73]	No se encontró asociación estadística entre la RCEU y el neurodesarrollo a los 24 meses de EC.

Notas: RCEU: Restricción del crecimiento extrauterino | n: Tamaño de la muestra | Δ : Diferencia | pz: Puntuación z | SEMP: Semanas de edad postmenstrual | EC: Edad corregida | BSID: Escala de Desarrollo Infantil de Bayley | UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales | *p<0.05

^a: Odds ratio crudo e intervalos de confianza al 95% reportados o calculados para cada estudio

En cuanto al riesgo de sesgo, cinco de los estudios presentaron un nivel moderado, principalmente debido a la ausencia de información sobre posibles diferencias en las intervenciones entre el grupo expuesto y no expuesto en los diversos estudios revisados, que pudieran haber modificado y potencialmente atenuado la asociación entre crecimiento temprano y el neurodesarrollo posterior (D4)^{14,16,19,29,32}; y tres mostraron un riesgo alto debido a la falta de métodos de control de las posibles variables de confusión (D1)^{15,30,31}. La valoración de riesgo de sesgo por cada dominio de la evaluación ROBINS-E se muestra en la [Tabla S2 del material suplementario](#).

El metaanálisis que evaluó la asociación entre la RCEU en peso y el neurodesarrollo incluyó seis estudios^{14,16,19,29,30,32} con un total de 6286 lactantes (2381 con RCEU y 3905 controles). El efecto combinado mostró una mayor probabilidad de alteraciones del neurodesarrollo en los lactantes con RCEU, con un tamaño de efecto moderado (OR = 1,7; IC 95% HKSJ: 1,1–2,7) y con heterogeneidad sustancial ($I^2 = 75\%$; $\tau^2 = 0,1$).

En los análisis por subgrupos, la estratificación según el riesgo de sesgo global no explicó la heterogeneidad observada. Los estudios clasificados con un nivel moderado^{16,19,29,32}, mostraron una asociación estadísticamente significativa (OR = 1,6; IC 95% HKSJ: 1,2–2,3) con heterogeneidad considerable ($I^2 = 73\%$; $\tau^2 = 0,1$). En contraste, los estudios con alto riesgo

de sesgo^{15,30}, presentaron un tamaño de efecto mayor, pero sin significancia estadística (OR = 2,1; IC 95% HKSJ: 0–24623) y heterogeneidad elevada ($I^2 = 88 \%$; $\tau^2 = 0,9$).

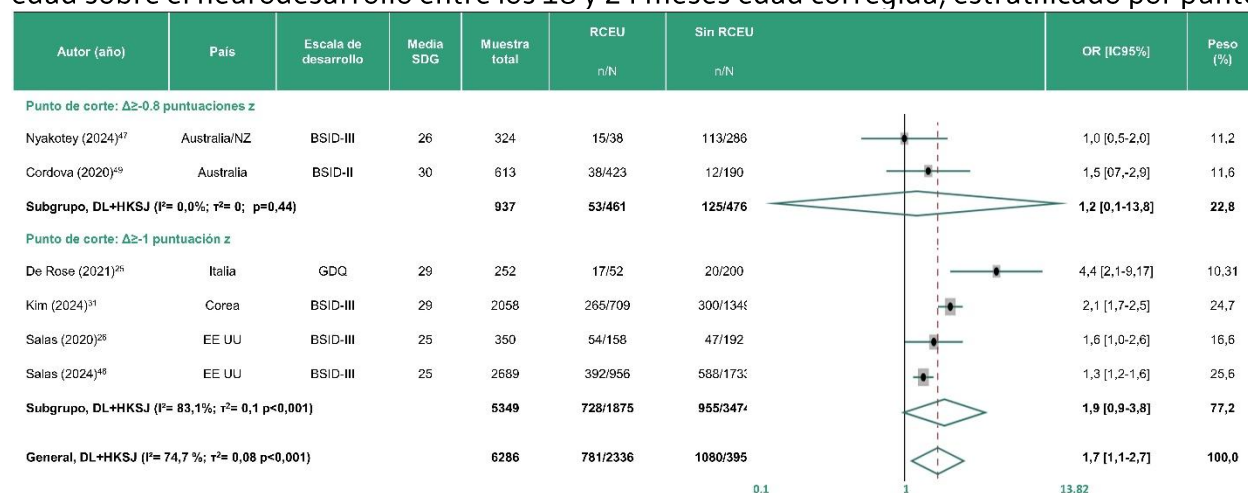
La estratificación por edad gestacional promedio mostró una reducción parcial de la heterogeneidad. Los estudios con una media ≥ 28 SDG^{15,19,32} presentaron tamaños de efecto mayores, pero sin alcanzar significancia estadística (OR = 2,3; IC 95% HKSJ: 0,7–7,5) y con heterogeneidad moderada ($I^2 = 59 \%$; $\tau^2 = 0,1$). Por el contrario, los estudios con medias < 28 SDG^{16,29,30} evidenciaron una asociación de menor magnitud pero más consistente y estadísticamente significativa (OR = 1,4; IC 95% HKSJ: 1,1–1,8), sin heterogeneidad ($I^2 = 0 \%$; $\tau^2 = 0$).

Finalmente, el análisis por subgrupos según el punto de corte utilizado para definir RCEU mostró resultados divergentes. Los estudios que emplearon un punto de corte de 0,8 puntuaciones z ^{30,32} no identificaron una asociación estadísticamente significativa (OR = 1,2; IC 95% HKSJ: 0,1–13,8; $I^2 = 0 \%$; $\tau^2 = 0$). Por su parte aquellos que emplearon como punto de corte una puntuación z ^{15,16,19,29} mostraron mayor probabilidad de alteraciones del neurodesarrollo, con resultados marginalmente significativos (OR = 1,9; IC 95% HKSJ: 0,9–3,8), pero con heterogeneidad considerable ($I^2 = 83 \%$; $\tau^2 = 0,1$). En la Figura 2 se presenta el diagrama de bosque correspondiente al metaanálisis del indicador peso para la edad, dividido por punto de corte empleado en la definición de la RCEU.

En cuanto a la evaluación del sesgo de publicación, el gráfico en embudo mostró una ligera asimetría de los estudios alrededor del efecto global. La prueba de regresión de Egger no indicó la presencia de efectos de estudios pequeños ni asimetría estadísticamente significativa ($p=0,7$). La [Figura S1 del material suplementario](#) muestra el gráfico en embudo junto con los resultados de la prueba de Egger.

En lo que respecta al perímetro cefálico, dos estudios reportaron una asociación significativa entre la RCEU y el neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de EC, incluso tras ajustar por variables obstétricas e infantiles de confusión^{14,29}. Los estudios restantes identificaron asociaciones en los análisis bivariados^{15,30,32}. En la Tabla 2 se presenta las características y principales hallazgos de estos estudios.

Figura 2. Diagrama de bosque del efecto individual y combinado de la RCEU en peso para la edad sobre el neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses edad corregida, estratificado por punto



Notas: RCEU: Restricción del crecimiento extrauterino | SDG: Semanas de gestación | BSID: Escala de Desarrollo Infantil de Bayley | GDQ: Coeficiente de Desarrollo General de Griffith | Δ : Diferencia. | DL: Análisis por modelo de varianza inversa de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird | HKSJ: Intervalos de confianza ajustados mediante el método de Knapp–Sidik–Jonkman

Tabla 2. Características y síntesis de resultados de los estudios incluidos en la revisión de acuerdo con el indicador de PC para la edad.

Autor (año)	Diseño	País	N	Criterio para RCEU	Desenlace evaluado	OR [IC95%] ^a	Síntesis de resultados
Nyakotey (2024) ³⁰	Cohorte derivada de ECA	Australia/ Nueva Zelanda	321	$\Delta \geq -1$ pz de PC entre el nacimiento y las 36 SEPM	Puntaje compuesto < 85 en cualquiera de las áreas evaluadas por la BSID-III	1,80 [1,10-2,93]*	La probabilidad de presentar resultados adversos del neurodesarrollo infantil a los 24 meses de EC fue mayor en el grupo de lactantes con RCEU.
Salas (2024) ²⁹	Cohorte histórica	Corea	2571	$\Delta \geq -1.2$ pz de PC entre el nacimiento	Puntaje cognitivo compuesto < 85 en la BSID-III	1,35 [1,15-1,58]*	La RCEU se asoció con mayores posibilidades de alteraciones del neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de EC.

				y las 36 SEPM			
De Rose (2021) ¹⁵	Cohorte histórica	Italia	252	$\Delta \geq -1$ pz de peso entre las 2 semanas posteriores al nacimiento y las 36 SEPM	Coefficiente de Desarrollo de Griffith <85	3,39 [1,65- 6,97]*	La RCEU se asoció con mayores posibilidades de retrasos del neurodesarrollo a los 24 meses de EC.
Cordova (2020) ³²	Cohorte derivada de ECA	Australia	613	$\Delta \geq -1$ pz de PC entre el nacimiento y las 37 a 48 SEPM	Índice de desarrollo mental de la BSID-II <70 puntos	2,03 [1,03- 3,89]*	La RCEU se asoció con mayores posibilidades de retrasos neurocognitivos a los 18 meses de EC
Maiocco (2020) ¹⁴	Cohorte histórica	Italia	168	$\Delta \geq -1$ pz de peso entre el primer mes posterior al nacimiento y el alta de la UCIN	Coefficiente de Desarrollo de Griffith <85	3,35 [1,18- 9,51]*	Las alteraciones del neurodesarrollo a los 24 meses EC fueron más frecuentes en el grupo con RCEU.
Notas: RCEU: Restricción del crecimiento extrauterino n: Tamaño de la muestra PC: Perímetro cefálico Δ : Diferencia pz: Puntuación z ECA: Ensayo clínico aleatorizado; SEMP: Semanas de edad postmenstrual EC: Edad corregida BSID: Escala de Desarrollo Infantil de Bayley UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales *p<0.05 ^a : Odds ratio crudo e intervalos de confianza al 95% reportados o calculados para cada estudio							

El metaanálisis que evaluó la asociación entre la RCEU en perímetro cefálico para la edad y los resultados del neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de edad corregida incluyó cuatro estudios^{15,29,30,32} con una muestra total de 3751 lactantes (1502 con RCEU y 2249 controles). El análisis global mostró mayores probabilidades de alteraciones del neurodesarrollo en los lactantes con RCEU, con un tamaño de efecto (OR = 1,8; IC 95% HKSJ: 1,0–3,3) y heterogeneidad moderados ($I^2 = 62,9\%$; $\tau^2 = 0,1$)

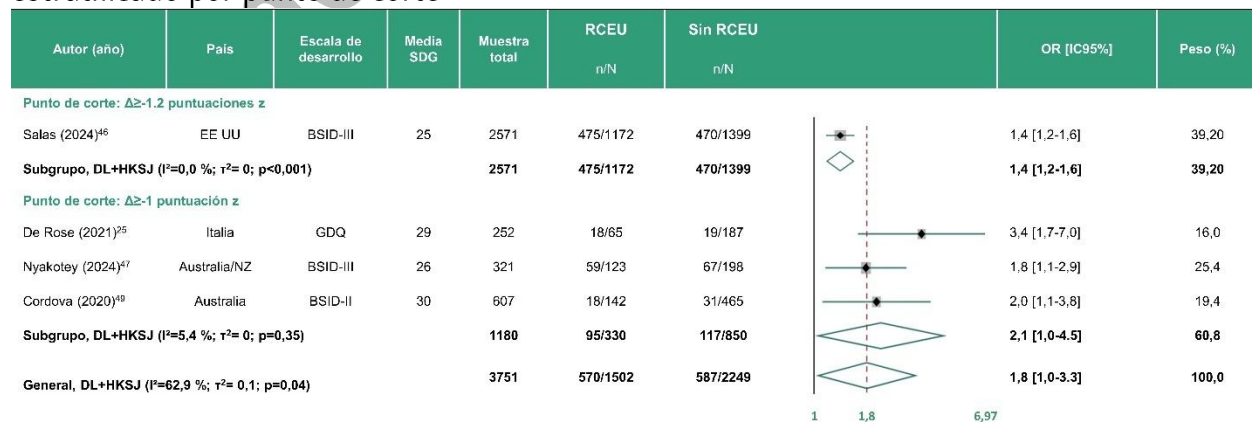
En el análisis por subgrupos según el riesgo de sesgo global, los estudios clasificados como de alto riesgo^{15,30}, mostraron un tamaño de efecto combinado mayor (OR = 2,32; IC 95%

HKSJ: 0,1–117,3), aunque con intervalos de confianza amplios que incluyeron el valor nulo y heterogeneidad moderada ($I^2 = 52,1 \%$; $\tau^2 = 0,1$). Por su parte, los estudios clasificados con un nivel moderado^{29,32} mostraron un tamaño de efecto menor (OR = 1,48; IC 95% HKSJ: 0,2–13,3), con heterogeneidad no sustancial ($I^2 = 38,0 \%$; $\tau^2 = 0$).

En el análisis por subgrupos de acuerdo con las SDG promedio, los estudios con una media ≥ 28 SDG^{15,32} mostraron tamaños de efecto mayores (OR = 2,52; IC95% HKSJ: 0,1–62,7) con baja heterogeneidad ($I^2 = 10,4 \%$; $\tau^2 = 0$). En contraste, los estudios con una media < 28 SDG^{29,30} presentaron un tamaño de efecto menor (OR = 1,43; IC95% HKSJ: 0,3–6,5) con heterogeneidad baja ($I^2 = 27,1 \%$; $\tau^2 = 0$). En ninguno de los subgrupos se observó una asociación estadísticamente significativa.

Finalmente, el análisis por subgrupos según el punto de corte empleado para definir la RCEU contribuyó a la heterogeneidad observada. El subgrupo que empleó un punto de corte de $-1,2$ puntuaciones z , representado por un único estudio²⁹, mostró un efecto relativo menor (OR = 1,4; IC 95% HKSJ: 1,2–1,6). Por otro lado, los estudios que utilizaron un punto de corte de -1 puntuación z ^{15,30,32}, mostraron un tamaño de efecto mayor (OR = 2,1; IC 95% HKSJ: 1,0–4,5), y baja heterogeneidad ($I^2 = 5,4 \%$; $\tau^2 = 0$). En la Figura 3 se muestra el diagrama de bosque que resume el efecto individual y general de los estudios incluidos en el metaanálisis del indicador perímetro cefálico para la edad.

Figura 3. Diagrama de bosque del efecto individual y combinado de la RCEU en perímetro cefálico para la edad sobre el neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses edad corregida, estratificado por punto de corte



Notas: RCEU: Restricción del crecimiento extrauterino | SDG: Semanas de gestación | BSID: Escala de Desarrollo Infantil de Bayley | GDQ: Coeficiente de Desarrollo General de Griffith | Δ : Diferencia. | DL: Análisis por modelo de varianza inversa de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird | HKSJ: Intervalos de confianza ajustados mediante el método de Knapp–Sidik–Jonkman

DISCUSIÓN

En función del objetivo planteado en la presente revisión sistemática y metaanálisis, se identificó heterogeneidad de resultados respecto a la asociación entre la RCEU, evaluada mediante el peso para la edad y la presencia de alteraciones del neurodesarrollo a los 18 y 24 meses de edad corregida, en lactantes prematuros con edad gestacional ≤ 32 semanas. No obstante, de manera general, la RCEU de acuerdo con este indicador se asoció con mayores probabilidades de presentar desenlaces adversos del desarrollo neurológico.

Asimismo, se observó que la edad gestacional contribuyó parcialmente a la heterogeneidad; los estudios con edad promedio ≥ 28 semanas mostraron mayores tamaños del efecto, aunque con intervalos de confianza amplios, en comparación con aquellos con muestras de menor edad. En este sentido, en neonatos extremadamente prematuros (< 28 SDG), la asociación entre RCEU y desenlaces adversos del neurodesarrollo puede resultar atenuada debido a la elevada prevalencia de complicaciones neonatales^{30,33} y a la implementación de intervenciones clínicas³⁴ que contribuyen de forma importante en los resultados del neurodesarrollo y reducen la proporción de variabilidad atribuible a la RCEU.

En infantes prematuros, el periodo postnatal conforma un periodo sensible en el proceso de crecimiento físico, donde la monitorización del peso puede contribuir a la identificación e intervención oportuna de los grupos con alto riesgo de presentar alteraciones del neurodesarrollo.

La literatura plantea diferentes mecanismos para explicar la relación entre un patrón de RCEU durante la etapa neonatal y el incremento en las posibilidades de presentar alteraciones del neurodesarrollo a corto, mediano y largo plazo. Uno de ellos es que la disminución o estancamiento de los patrones de crecimiento esperados, representa un marcador de las condiciones de desnutrición global que limitan el sustento neurobiológico impulsado por la

ingesta energética y de nutrientes necesarios para la producción de neurotransmisores, sinaptogénesis y mielinización^{10,35}.

Asimismo, las trayectorias de crecimiento deficiente son un importante signo clínico del nivel de sobrecarga alostática, producto del desgaste fisiológico acumulativo de la separación temprana madre-hijo y exposición a factores ambientales estresantes durante la estancia en la UCIN, con efectos nocivos en la estructura y función del sistema nervioso, que obstaculizan el alcance de la expresión fenotípica de los procesos de crecimiento y neurodesarrollo potencial³⁶.

Conforme a lo anterior, la evaluación antropométrica para la detección de casos de RCEU, debe considerar las referencias de crecimiento o estándares utilizados, dado que estimaciones basadas en el peso fetal por ecografía o peso al nacer de acuerdo con la edad gestacional pueden no representar apropiadamente el crecimiento postnatal esperado en niños prematuros, debido a las diferencias entre el ambiente intrauterino y extrauterino, así como a la pérdida fisiológica de peso presente durante el periodo neonatal en lactantes nacidos antes de las 32 SDG³⁷.

En relación a los criterios empleados para la detección de RCEU en lactantes prematuros, se observó que un declive mayor a 0,8 puntuaciones-z sobre la curva de crecimiento^{30,32}, no mostró asociación estadísticamente significativa con las alteraciones del neurodesarrollo infantil. En contraste, una disminución igual o mayor a una puntuación-z presentó mejor capacidad pronóstica^{14-16,16,19,31}, con cifras superiores de especificidad y valor predictivo negativo. Identificando en cuatro de seis estudios, mayores probabilidades de alteraciones del neurodesarrollo entre los 18 y 24 meses de edad corregida en los lactantes expuestos^{15,16,19,29}.

Por su parte, la RCEU evaluada mediante el índice antropométrico de perímetro cefálico para la edad, mostró una gran consistencia en la dirección de los efectos evaluados, evidenciando mayores prevalencias de alteraciones del neurodesarrollo en los grupos expuestos. Además, el punto de corte utilizado para definir la RCEU contribuyó a explicar parte de la heterogeneidad observada en la magnitud de los efectos del análisis global.

Estos hallazgos evidencian el potencial uso clínico del patrón de crecimiento cefálico en recién nacidos prematuros como un indicador para la identificación temprana de la población en riesgo de desarrollar alteraciones del neurodesarrollo, accesible en diferentes entornos de atención pediátrica, abriendo una ventana de oportunidad para la implementación de intervenciones oportunas. En la literatura, una disminución mayor a una puntuación-z sobre la línea de crecimiento cefálico en las primeras semanas de vida, fue el criterio mayormente empleado para definir RCEU^{14,15,30,32}.

En la investigación realizada por Catena A, et al³⁸, el crecimiento cefálico durante la infancia mostró correlación con el área de superficie cerebral, volúmenes totales de materia blanca y de materia gris, en la región frontal, temporal y occipital, así como con capacidades neurocognitivas en etapas posteriores, lo que destaca la estrecha relación entre las estructuras y funciones corporales, que a su vez se encuentran reguladas por la interacción que el sujeto establece con su entorno, dando lugar a la organización de funcionamientos que progresan y se transforman de manera continua a lo largo de la vida⁴.

Pese a la existencia de diversos enfoques para evaluar la RCEU en lactantes prematuros, en la presente revisión se optó por una definición longitudinal, dado que permite una representación más precisa de las características dinámicas del crecimiento infantil, que facilita la identificación de patrones individuales de canalización, recuperación o desaceleración del crecimiento durante un periodo determinado.

Entre las principales fortalezas de esta revisión y metaanálisis se destaca la utilización de la definición longitudinal de RCEU basada en un único estándar específico para la evaluación del crecimiento postnatal en lactantes prematuros, así como el uso de una sola medida de efecto relativo para la síntesis narrativa de los estudios incluidos.

Entre las limitaciones de la presente revisión se encuentra el reducido número de estudios disponibles para el análisis, consecuencia de la variabilidad en los métodos, puntos de corte y referencias empleadas para el diagnóstico de RCEU en recién nacidos prematuros, que dificulta la comparación de resultados. Además, todos los estudios analizados fueron realizados en países con un alto índice de desarrollo humano ajustado por desigualdad, lo

cual limita la generalización de los resultados a poblaciones con menores recursos económicos, educativos y sanitarios.

CONCLUSIONES

La evidencia indica que la presencia de RCEU, diagnosticada mediante los estándares INTERGROWTH-21st de crecimiento en peso y perímetro cefálico para la edad, se asocia con mayores posibilidades de presentar alteraciones del neurodesarrollo a los 18 y 24 meses de EC en recién nacidos muy prematuros. Estos hallazgos resaltan la importancia del monitoreo posnatal del crecimiento en esta población, como una estrategia clave en materia de salud pública materno-infantil, orientada a la detección e intervención temprana de alteraciones del desarrollo neurológico. No obstante, se considera de importancia continuar con esta línea de investigación incorporando muestras más amplias y diversas en términos de condiciones socioeconómicas, étnicas y culturales, con el objetivo de fortalecer la validez externa de los resultados.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

MA.H-R, C.S-P, MEJ.I-C, FE.Z-M y A.C-R, participaron activamente durante los procesos de conceptualización, búsqueda, análisis formal de los datos y revisión de esta y otras versiones previas.

FINANCIACIÓN

Durante la realización del manuscrito, MA H-R contó con apoyo del Programa de Becas Nacionales para Estudios de Posgrado de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) con número de apoyo 4042646.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los/as autores/as expresan que no existen conflictos de interés que interfieran en la redacción y presentación de los resultados.

DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos derivados del proceso de extracción y síntesis cuantitativa, incluidos los scripts de Stata necesarios para la replicación de los resultados, están disponibles en acceso abierto en Open Science Framework (OSF): <https://osf.io/j2exd/>

REFERENCIAS

- (1) De Costa A, Moller AB, Blencowe H, Johansson EW, Hussain-Alkhateeb L, Ohuma EO, et al. Study protocol for WHO and UNICEF estimates of global, regional, and national preterm birth rates for 2010 to 2019. *PLoS ONE*. 2021;16(10):e0258751, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258751>.
- (2) Ohuma EO, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2023;402(10409):1261-71, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4).
- (3) Partnership for Maternal Newborn and Child Health UHL. Born too soon: Decade of action on preterm birth. Findings and actions. Ginebra: World Health Organization; 2023. disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073890>
- (4) Sánchez-Pérez C, Rivera-González R, Figueroa-Olea M, Sierra-Cedillo A, Mandujano-Valdés M, Muñoz Ledo-Rábago P, et al. Una propuesta para la construcción de la ciudadanía infantil. 1a edición. Ciudad de México: Universidad Autónoma Metropolitana; 2018.
- (5) Silveira RC, Corso AL, Procianoy RS The Influence of Early Nutrition on Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *Nutrients*. 2023;15(21):4644, doi: <https://doi.org/10.3390/nu15214644>.
- (6) Janson E, Willemsen MF, Van Beek PE, Dudink J, Van Elburg RM, Hortensius LM, et al. The influence of nutrition on white matter development in preterm infants: a scoping review. *Pediatr Res*. 2023, doi: 10.1038/s41390-023-02622-1.
- (7) Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, Vannucci SJ, Levison SW, Vexler ZS, et al. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(4):192-208, doi: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.13>
- (8) Vinall J, Grunau RE Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res*. 2014;75(5):584-7, doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.16>.
- (9) Zinab B, Ali R, Megersa BS, Belachew T, Kedir E, Girma T, et al. Association of linear growth velocities between 0 and 6 years with kidney function and size at 10 years: A birth cohort study in Ethiopia. *Am J Clin Nutr*. 2023;118(6):1145-52, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.09.014>.
- (10) Worl Health Organization El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Ginebra: Worl Health Organization; 1995. disponible en:
- (11) González López C, Solís Sánchez G, Fernández Colomer B, Mantecón Fernández L, Lareu Vidal S, Arias Llorente RP, et al. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants: prevalence and concordance according to Fenton, Olsen, and INTERGROWTH-21st growth charts in a multicenter Spanish cohort. *Eur J Pediatr*. 2024;183(9):4073-83, doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05673-6>.
- (12) Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2015;104(10):974-86, doi: <https://doi.org/10.1111/apa.13128>.
- (13) Martínez-Jiménez M, Gómez-García F, Gil-Campos M, Pérez-Navero J Comorbidities in childhood associated with extrauterine growth restriction in preterm infants: a scoping

review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(8):1255-65, doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03613-8>.

(14) Maiocco G, Migliaretti G, Cresi F, Peila C, Deantoni S, Trapani B, et al. Evaluation of Extrauterine Head Growth From 14-21 days to Discharge With Longitudinal Intergrowth-21st Charts: A New Approach to Identify Very Preterm Infants at Risk of Long-Term Neurodevelopmental Impairment. *Front Pediatr.* 2020;8, doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.572930>.

(15) De Rose DU, Cota F, Gallini F, Bottoni A, Fabrizio GC, Ricci D, et al. Extra-uterine growth restriction in preterm infants: Neurodevelopmental outcomes according to different definitions. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;33:135-45, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.06.004>.

(16) Salas AA, Bhatia A, Carlo WA Postnatal growth of preterm infants 24 to 26 weeks of gestation and cognitive outcomes at 2 years of age. *Pediatr Res.* 2020;89(7):1804-9, doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01158-y>.

(17) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BJM.* 2021;372(71), doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

(18) González-García L, García-López E, Fernández-Colomer B, Mantecón-Fernández L, Lareu-Vidal S, Suárez-Rodríguez M, et al. Extrauterine Growth Restriction in Very Low Birth Weight Infants: Concordance Between Fenton 2013 and INTERGROWTH-21st Growth Charts. *Front Pediatr.* 2021;9, doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.690788>.

(19) Kim MS, Koh JW, Shin J, Kim SY Postnatal Growth Assessment and Prediction of Neurodevelopment and Long-Term Growth in Very Low Birth Weight Infants: A Nationwide Cohort Study in Korea. *J Clin Med.* 2024;13(10), doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13102930>.

(20) Picciolini O, Squarza C, Fontana C, Gianni ML, Cortinovis I, Gangi S, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants at 24 months corrected age: a comparison between Griffiths and Bayley Scales. *BMC Pediatr.* 2015;15(1):139, doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0457-x>.

(21) Borrero MC, Trujillo TG, Sanchez C, Salazar A, Cárdenas MP, Charpak N Bayley-III and Griffiths-II scales performance in a cohort of premature infants followed in Colombia. *Early Hum Dev.* 2022;173:105660, doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105660>.

(22) Johnson S, Moore T, Marlow N Using the Bayley-III to assess neurodevelopmental delay: which cut-off should be used? *Pediatr Res.* 2014;75(5):670-4, doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.10>.

(23) Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210, doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

(24) Higgins JPT, Morgan RL, Rooney AA, Taylor KW, Thayer KA, Silva RA, et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environ Int.* 2024;186:108602, doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108602>.

(25) Hsu C-T, Chen C-H, Lin M-C, Wang T-M, Hsu Y-C Post-discharge body weight and neurodevelopmental outcomes among very low birth weight infants in Taiwan: A nationwide cohort study. *PLOS ONE.* 2018;13(2):1-14, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192574>.

- (26) Fenton TR, Nasser R, Creighton D, Tang S, Sauve R, Bilan D, et al. Weight, length, and head circumference at 36 weeks are not predictive of later cognitive impairment in very preterm infants. *J Perinatol*. 2021;41(3):606-14, doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00855-0>.
- (27) Bando N, Fenton TR, Yang J, Ly L, Luu TM, Unger S, et al. Association of Postnatal Growth Changes and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Neonates of <29 Weeks' Gestation. *J Pediatr*. 2023;256:63-69.e2, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.11.039>.
- (28) Strobel KM, Wood TR, Valentine GC, German KR, Gogcu S, Hendrixson DT, et al. Contemporary definitions of infant growth failure and neurodevelopmental and behavioral outcomes in extremely premature infants at two years of age. *J Perinatol*. 2024;44(6):811-8, doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-023-01852-9>.
- (29) Salas AA, Carlo WA, Bann CM, Bell EF, Colaizy TT, Younge N, et al. Risk Assessment of Cognitive Impairment at 2 Years of Age in Infants Born Extremely Preterm Using the INTERGROWTH-21st Growth Standards. *J Pediatr*. 2024;275:114239, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2024.114239>.
- (30) Nyakotey DA, Clarke AM, Cormack BE, Bloomfield FH, Harding JE, Bloomfield FH, et al. Postnatal growth and neurodevelopment at 2 years' corrected age in extremely low birthweight infants. *Pediatr Res*. 2024;96(2):436-49, doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03054-1>.
- (31) Yitayew M, Chahin N, Rustom S, Thacker LR, Hendricks-Muñoz KD Fenton vs. Intergrowth-21st: Postnatal Growth Assessment and Prediction of Neurodevelopment in Preterm Infants. *Nutrients*. 2021;13(8), doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082841>.
- (32) Cordova EG, Cherkerzian S, Bell K, Joung KE, Collins CT, Makrides M, et al. Association of Poor Postnatal Growth with Neurodevelopmental Impairment in Infancy and Childhood: Comparing the Fetus and the Healthy Preterm Infant References. *J Pediatr*. 2020;225:37-43.e5, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.063>.
- (33) Saigal S, Doyle LW An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2008;371(9608):261-9, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1).
- (34) Yates N, Gunn AJ, Bennet L, Dhillon SK, Davidson JO Preventing Brain Injury in the Preterm Infant—Current Controversies and Potential Therapies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4), doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22041671>.
- (35) Luna J, Hernández I, Rojas A, Cadena M. Estado nutricional y neurodesarrollo en la primera infancia. *Rev Cub Salud Pública*. 2018;44(4):169-85. disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v44n4/1561-3127-rcsp-44-04-169.pdf>
- (36) Casavant SG, Cong X, Fitch RH, Moore J, Rosenkrantz T, Starkweather A Allostatic Load and Biomarkers of Stress in the Preterm Infant: An Integrative Review. *Biol Res Nurs*. 2019;21(2):210-23, doi: <https://doi.org/10.1177/1099800418824415>.
- (37) 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-21st Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-91, doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00163-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00163-1).

(38) Catena A, Martínez-Zaldívar C, Díaz-Piedra C, Torres-Espínola FJ, Brandi P, Pérez-García M, et al. On the relationship between head circumference, brain size, prenatal long-chain PUFA/5-methyltetrahydrofolate supplementation and cognitive abilities during childhood. Br J Nutr. 2019;122(s1):S40-8, doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114516004281>.

Avance Online - RENHYD