

Evaluación de los procedimientos de alimentación en prematuros con enfermedad pulmonar crónica

Dr. José Guzmán-Vázquez,* M en C José Guzmán-Bárcenas,** Dr. Jaime Ramírez-Mayans***

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad pulmonar neonatal crónica (EPNC) afecta el crecimiento, lo que aumenta el catabolismo debido a la ingestión energética y función pulmonar insuficientes.

Objetivo: Analizar la influencia de los procedimientos de alimentación, contenido de nutrientes y morbilidad en el crecimiento postnatal durante la estancia hospitalaria de niños con EPNC.

Material y métodos: Cohorte de 73 neonatos prematuros, de muy bajo peso en la cual se analizaron la velocidad de crecimiento (VC) y la ganancia porcentual de peso comparado con su peso al nacer (GNAC). Los criterios de ingreso fueron la necesidad de ventilación mecánica para los dos grupos (de estudio y de control) y el desarrollo de EPNC, para el grupo de estudio. Se registraron el esquema alimentario parenteral, el enteral y la asistencia médica.

Se aplicaron estadística descriptiva no paramétrica y prueba de t para muestras independientes (peso corporal, VMC y GNAC). Se obtuvieron porcentajes y diferencias de la morbilidad para observar la influencia de las variables propuestas. Se calculó el riesgo relativo de los principales factores, para determinar su asociación y su posible causalidad.

Resultados: La velocidad de crecimiento en la primera semana para ambos grupos 1 y 2, fue de $-15 (\pm 1.3)$ y $-11.3 (\pm 1.3)$, g/kg/día en la primera semana; en la semana 3: $12.7 (\pm 1.8)$ y 18.9 ± 1.9 ($p < 0.1$); en la semana 4, 13.4 ± 0.9 y $18.6 (\pm 1)$ ($p < .0001$). La GNAC mostró una pérdida porcentual de 5 %, y una recuperación del peso al nacer entre la segunda y tercera semanas.

Conclusiones: Múltiples factores, la morbilidad hospitalaria y esquemas alimentarios insuficientes reducen la velocidad de crecimiento y de la ganancia de peso de acuerdo al peso al nacer.

Palabras clave: Velocidad de crecimiento, enfermedad pulmonar neonatal crónica, factores de riesgo neonatales para EPNC.

ABSTRACT

Background: Chronic lung disease (CLD) affects growth, secondary to a greater catabolic process and energy intake and insufficient pulmonary function.

Objective: To analyze the influence of power procedures, content of nutrients and morbidity in postnatal growth during hospital stay.

Material and methods: Cohort of premature 73, very low weight at birth, scanning is the rate of growth (RG) and percentage gain weight with regard to weight birth (PGW). The criterion of income accounted for mechanical ventilation for the two groups and development of CLD for study group. Parenteral nutrition, oral food and medical assistance.

Applied nonparametric descriptive statistics and test for independent samples (body weight, RG and PGW) t. Differences in morbidity and percentages were to observe the influence of the proposed variables. Relative risk on the main factors determined partnership and possible causality.

Results: The velocity of growth in the first week for both groups , was of $-15 (\pm 1.3)$ and $-11.3 (\pm 1.3)$, g/kg/day, week 3: $12.7 (\pm 1.8)$ and 18.9 ± 1.9 ($p < 0.1$) and 4 week with 13.4 ± 0.9 and $18.6 (\pm 1)$ ($p < .0001$). The PGW showed a 5% percentage loss and recovery of weight at birth from the second and third week.

Conclusions: Multiple factors, hospital morbidity and insufficient food schemes promote deterioration in the growth rate and the percentage gain at birth.

Keywords: Velocity of growth, chronic lung disease, low birth weight infant, risk factors for CLD.

* Pediatría Médica. Instituto Nacional de Pediatría

** Investigador en Ciencias Médicas "B". Instituto Nacional de Perinatología

*** Dirección Médica. Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: M en C José Guzmán-Bárcenas. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Torre de Investigación, tercer piso. Instituto Nacional de Perinatología Montes Urales 800. Lomas de Virreyes, Delegación Miguel Hidalgo, CP 11000, México DF. E-mail: guzmandoctor@yahoo.com.mx

Recibido: diciembre, 2009. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Guzmán-Vázquez J, Guzmán-Bárcenas J, Ramírez-Mayans J. Evaluación de los procedimientos de alimentación en prematuros con enfermedad pulmonar crónica. Acta Pediatr Mex 2010;31(6):268-273.

El daño pulmonar crónico neonatal, es causado por la falta de desarrollo pulmonar, factores predisponentes como los iatrogénicos, las enfermedades inherentes a la prematuridad, la desnutrición intrauterina y postnatal. Ocurre en 30% de pacientes menores de 1,500 g al nacer y es la primera causa de morbi-mortalidad.

Uno de los principales problemas de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica neonatal (EPNC), son las alteraciones a corto y largo plazo de su crecimiento debido a una corta edad gestacional, al bajo peso al nacer, a una enfermedad respiratoria grave, a un aporte calórico-energético insuficiente, al mayor consumo de oxígeno, a la restricción hídrica, al uso de diuréticos y esteroides, entre otros.¹⁻³

Debido a múltiples factores, es difícil establecer la influencia de cada uno por separado, lo que entorpece la toma de acciones oportunas de prevención, en el crecimiento postnatal.⁴

Los estudios sobre balance energético en estos pacientes concluyen^{5,6}

1. La ingestión energética por lo general es baja, debido a la restricción de líquidos intravenosos.
2. El gasto energético y el consumo de oxígeno se elevan y solamente una parte del incremento puede explicarse por un aumento del trabajo respiratorio.
3. La ganancia de peso, se debe a un mayor contenido de agua en varios tejidos en comparación con neonatos sanos.

En 1998, Guzmán y cols.⁷ evaluaron el patrón de crecimiento postnatal en neonatos de peso menor a 1,500 gramos, y con EPNC, hallaron alteración en su crecimiento, durante su estancia hospitalaria. En otros estudios⁵ por Guzmán y Monroy en hospitales mexicanos,¹⁷ se observó un déficit en el aporte energético en neonatos prematuros y mayor número de complicaciones durante el soporte nutricio enteral y parenteral. La tasa de crecimiento está alterada en neonatos a causa de la prematuridad y el bajo peso al nacer. Además problemas como la enterocolitis necrosante, la sepsis tardía y el apoyo intensivo prolongado por falla respiratoria, contribuyen a impedir que se logre implementar un adecuado esquema alimentario. Estos estudios demuestran que al momento del egreso, 20% de los pacientes se encuentran por arriba del porcentil 10 para la edad gestacional corregida, aún cuando al nacer tenían peso adecuado para la edad gestacional.

Se han publicado curvas de crecimiento postnatal, tomando en cuenta el peso al nacimiento, que difieren en mucho de las curvas de crecimiento fetal; sin embargo, no se interpretan como el patrón de crecimiento ideal.⁷ Por este motivo surgió el interés de retomar el análisis del protocolo de manejo en el aporte energético y de nutrientes de neonatos pretérmino con enfermedad pulmonar crónica y su influencia en el crecimiento postnatal, durante la estancia hospitalaria.

MATERIAL Y METODOS

Estudio longitudinal, comparativo en prematuros con EPNC, con peso < a 1,500 gramos al nacer, de la Unidad de Cuidados Intermedios al Recién Nacido, del Instituto Nacional de Perinatología durante doce meses. El protocolo fue evaluado y aceptado por el Comité de Ética. Se obtuvo la carta de consentimiento de sus familiares.

Se hicieron dos grupos, en base el diagnóstico de EPNC: Grupo 1, de 35 neonatos, que requirieron apoyo respiratorio con ventilación mecánica por más de 72 horas y desarrollaron EPNC, de acuerdo a los criterios de Northway ^{citado por¹⁰} y Bancalari¹⁰.

Grupo 2, de 38 pacientes, con los mismos criterios de selección, pero sin EPNC. Se excluyeron los pacientes con cardiopatías congénitas, alteraciones neurológicas y enfermedades metabólicas.

Estimación antropométrica: Se registró el peso corporal diariamente y en forma semanal; se calculó la tasa de crecimiento postnatal a través de la velocidad de crecimiento (VMC), ganancia porcentual de peso al nacer (GNAC), y el consumo de energía por diez semanas⁷.

La evaluación del aporte energético y de nutrientes se hizo mediante los procedimientos alimentarios de rutina: protocolo de alimentación parenteral y enteral, indicado por la normativa institucional, y se registraron semanalmente los aportes hídrico y energético, hasta el egreso de los pacientes.

Registro del tratamiento médico: Se aplicó oxigenoterapia por puntas nasales, con mezclador de gases medicinales (fracción inspirada de oxígeno de 30 - 40%), para mantener la saturación de oxígeno por arriba de 90%.

Se proporcionaron diuréticos por vía oral con espironolactona 2 mg/kg/día cada 24 h, e hidroclorotiazida a 2 mg/kg/día cada 12 horas, de acuerdo al esfuerzo respiratorio, a la perfusión pulmonar (de acuerdo a valores de

gasometría) y a los datos de hipertensión pulmonar (según los parámetros del ventilador).

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico Stat-View ® para Windows y se obtuvieron el sesgo y el apuntamiento (grado de convexidad de una distribución normal) para cada variable. Se aplicaron estadística descriptiva no paramétrica y prueba de t para muestras independientes, para comparar las variables numéricas como el peso, la VMC y la GNAC, entre ambos grupos. Se determinaron porcentajes y diferencias de la morbilidad para ambos grupos, para determinar la influencia en el crecimiento postnatal, así como el riesgo relativo de los principales factores, para determinar su asociación y la posible causalidad.

RESULTADOS

Las características de ambos grupos se presentan en el Cuadro 1. Para los resultados de la morbilidad asociada, se observaron las enfermedades cardiológicas e infecciosas que influyen tanto en la severidad, como la frecuencia de los prematuros portadores de EPNC. (Cuadro 2).

Análisis del protocolo de alimentación

En el volumen enteral, se demostró significancia en las últimas tres semanas de hospitalización, por restricción de líquidos en los pacientes con sobreperfusión pulmonar. Por ello el aporte energético y proteico mostró diferencias por limitación de volumen, para el Grupo 1 (Cuadro 3).

Cuadro 1. Características generales de la población

Categoría	EPNC (n = 35)	Control (n = 38)	P
Peso al nacer (g)*	1161.6 (± 46.6)	1215 (± 50.2)	NS
Edad gestacional (s)	30.6 (± 0.3)	31.5 (± 0.5)	NS
APGAR			
a) Al minuto	6	6	NS
b) A los 5 minutos	8	8	NS
Longitud supina (cm) *	38.1 (± 0.3)	39.0 (± 0.5)	NS
Perímetro cefálico (mm)*	271 (± .03)	278 (± 0.5)	NS
Apoyo respiratorio (días)	14.6	4.1	<0.0001
Aplicación de surfactante (%)	30.1	30	NS
a) Profiláctico	30.1	28.7	NS
b) Rescate	0	1.37	NS
Diuréticos postnatales (%)	43.8	16.4	<0.0001
Sexo masculino (%)	60	40	NS
Esteroides postnatales (%)	26	2.7	<0.0001

*Se presentan promedio y DS.

Cuadro 2. Porcentaje de morbilidad

Enfermedad	EPNC	Control	P
PCA (%)	35.5	13.6	p<.001**
SEPSIS (%)	45.1	35.5	p<.05**
ECN (%)	5.47	1.37	p>.05**
HIC (%)	17.8	5.47	p<.001**
HAP (%)	1.37	2.74	p>.05**
NEUMONIA (%)	9.58	1.37	p<.05**

(**) Diferencia estadística significativa con p < .05.

PCA: Persistencia del conducto arterioso.

ECN: Enterocolitis necrosante.

HIC: Hemorragia intracraniana.

HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

Análisis antropométrico

Se comparó el peso al nacimiento en los registros semanales hasta el egreso. Para el grupo de estudio al nacimiento se obtuvo un promedio de 1161.5 (± 46.5) g/día y de 1215.7 (± 50.2) para el Grupo control, sin diferencias significativas. Para las semanas seis, siete y ocho, se encontraron diferencias sustanciales, probablemente debido al problema pulmonar que perdura hasta al egreso de los pacientes (Figura 1).

En el análisis de la velocidad de crecimiento, se observó que la pérdida fue mayor en el Grupo 1: -15 (± 1.3) g/k/ semana, en contraste con el Grupo control, -13.3 (± 1.6) con una significancia estadística p< 0.05. Las diferencias en la semana tres y cuatro continuaron con valores de 12.7 (± 1.8), para el Grupo 1, y de 18.9 (± 1.9) para el Grupo 2 (p<0.01), con ventaja para el Grupo 2.

Cuadro 3. Análisis del suministro de energía y nutrientos

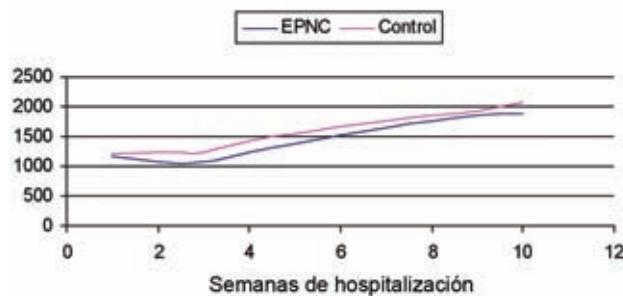
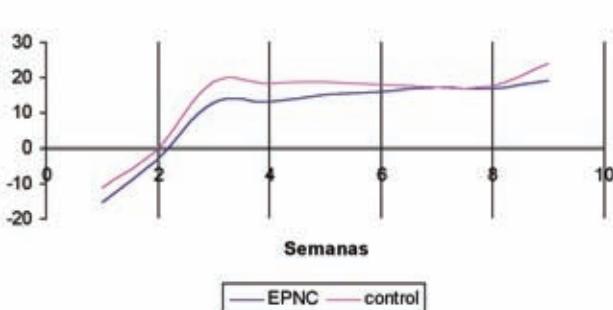
Semanas	EPNC n = 35			Control n = 38		
	Apporte hídrico	Apporte energético	Apporte proteico	Apporte hídrico	Apporte energético	Apporte proteico
1	70 (± 0)	27.1 (± 6.4)*	0 (± 0)	70 (± 0)	30.5 (± 7.1)	0 (± 0)
2	134.3 (± 5.5)	54.3 (± 7.8)	1.5 ($\pm .18$)*	135.5 (± 6.5)	52.1 (± 7.7)	1.8 (± 0)
3	159.7 (± 1.69)	85.1 (± 11.7)	3.1 ($\pm .49$)**	159.7 (± 1.6)	83.7 (± 18.4)	3.4 ($\pm .5$)
4	166.9 (± 9.6)	111.1 (± 13.7)	3.4 ($\pm .17$)	166.8 (± 9.6)	112.3 (± 25.5)	3.4 ($\pm .2$)
5	177.7 (± 7.3)	124 (± 7.7) **	3.35 ($\pm .19$) ***	180 (± 8.1)	134.4 (± 17.9)	3.6 ($\pm .2$)
6	180 ($\pm .47$)***	128.3 (± 7.3)***	3.46 ($\pm .23$)***	190.5 (± 10.1)	146.6 (± 15.4)	3.8 ($\pm .2$)
7	181.1 (± 4.7)***	133.1 (± 4.7)***	3.7 ($\pm .26$)***	198.4 (± 5.5)	155.9 (± 8.7)	4 (+.1)
8	189.7 (± 10.1)***	141.5 ($\pm .1$)***	3.9 ($\pm .09$)	198.9 (± 5.5)	160.2 (± 5.3)	4 ($\pm .1$)
	200 (± 0)	161.5 (± 2.7)	4 (± 0)	200 (± 0)	160.7 (± 4.4)	4 (± 0)

Se presentan promedio y entre paréntesis desviación estándar.

* Valor de $p < .05$

** Valor de $p < .01$

*** Valor de $p < .001$

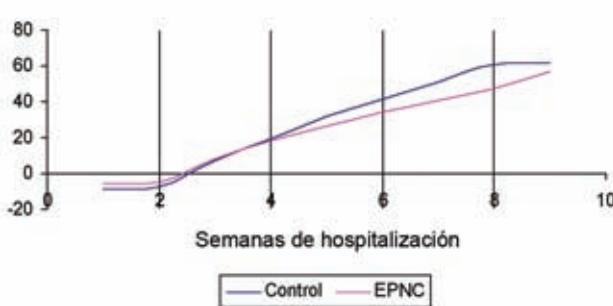
Cambios promedio semanal**Figura 1.** Cambios en el peso corporal por semana**Velocidad de crecimiento semanal****Figura 2.** Crecimiento postnatal semanal

Los valores al momento del egreso (semana nueve) fueron de $19.3 (\pm 0.6)$ para el Grupo 1 y de $24 (0.8)$, g/kg/día/ semana, para el Grupo 2 ($p < 0.001$) (Figura 2).

La disminución porcentual de peso para ambos grupos fue de 5 a 8% y se mantuvo hasta la segunda semana con una recuperación de 1%; para la tercera semana fue de 9% y se mantuvo un incremento de 12% hacia la cuarta semana de vida. (Figura 3).

Análisis de factores de riesgo

Para el factor género, el riesgo relativo (RR) fue de 2.64 en el sexo masculino; para PCA, el RR fue de 4.18; para sepsis neonatal un valor de 7.6; para ECN de 4.77; para HIV, un valor de 5.02; para neumonía, 9.25. Con relación al tratamiento, el uso de diuréticos, 23.1, y de esteroides postnatales, 21.3 (Cuadro 4).

Ganancia Porcentual**Figura 3.** Ganancia de peso respecto al nacer

DISCUSIÓN

Markestad y cols., refieren que la desaceleración del crecimiento en prematuros con enfermedad pulmonar crónica

Cuadro 4. Factores que modifican la velocidad de crecimiento

Categoría	RR	IC (95%)
PCA	4.18	1.45 – 12.0
Sepsis	7.6	1.56 – 37
A) Temprana	1.44	0.57 – 3.66
B) Tardía	2	0.78 – 5.43
ECN	4.77	0.5 – 44.96
HIV	5.02	1.45 – 17.39
ERGE	2.0	0.81 – 5.33
Masculino	2.64	0.86 – 5.18
Neumonía	9.25	1.0 – 79.5
Diuréticos	23.1	5.8 – 90.6
Surfactante profiláctico	1.36	0.53 – 3.45
Esteroides	21.3	4.4 – 102.5

PCA: Persistencia del conducto arterioso. ECN: Enterocolitis necrosante. ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. HIV: Hemorragia intraventricular. RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza.

neonatal, se debe al aumento del trabajo respiratorio, a las pérdidas calóricas elevadas y a períodos prolongados de hipoxia.¹¹

Davison y cols.¹³, señalan los siguientes factores de letalidad en la falla de crecimiento:

- 1) Severidad y duración de la enfermedad pulmonar.
- 2) Incremento del trabajo respiratorio y mayor gasto calórico.
- 3) Inadecuada nutrición e insuficiente aporte energético.

Por eso se sugiere un apoyo nutricional intensivo en las fases críticas de la enfermedad de base en neonatos de muy bajo peso al nacimiento.

Para neonatos con EPNC el fin es lograr la velocidad de crecimiento equivalente a la edad corregida de los neonatos de término; de la semana 40 de edad gestacional, cuyo patrón de crecimiento generalmente está entre el porcentil 10 y 25¹³.

Kurzner y col.¹⁶ observaron que los recién nacidos con EPNC y falla en el crecimiento tienen demandas metabólicas elevadas con bajos valores de prealbúmina, lo que sugiere un estado relativo de desnutrición calórico-proteica.

En nuestro estudio, las diferencias de crecimiento ocurrieron en etapas muy tempranas, y en ambos grupos la pérdida de peso fue no mayor al 15% en la primera semana. Esta disminución de peso inicial se debe a la pérdida de líquido intracelular, extracelular, de proteínas endógenas

y depósitos de grasa, y se relaciona directamente con un aporte insuficiente de macronutrientos, lo que se debe a un cálculo irracional, que no contempla el estrés de la enfermedad de base, los requerimientos calórico-proteicos ideales y el grado de apoyo asistencial necesarios.

Una nutrición postnatal adecuada en recién nacidos de muy bajo peso es la que propicia un incremento de peso similar al de la vida intrauterina¹⁵. Los requerimientos nutricionales para el crecimiento corporal y orgánico, exigen condiciones ideales que ofrezcan un balance nitrogenado positivo; conseguirlo mayor a 160 mg/kg/día logra que aumente el depósito de masa magra de aproximadamente 5 g/kg/día equivalentes a 1 g de proteínas más 4 g de líquido intracelular. Esto a su vez acelerará depósitos de masa magra y tal vez, el reinicio de crecimiento normal^{16,17}.

Las características y el tratamiento de pacientes con EPNC, ha cambiado desde su primera descripción en 1967; han aparecido los esteroides prenatales y el factor surfactante exógeno como terapia de reemplazo, que han reducido la severidad del problema. Sin embargo, los factores de riesgo también se han modificado y están asociados a los problemas de desarrollo orgánico y funcional, inherentes a la función pulmonar¹⁸. La necesidad de broncodilatadores y esteroides, así como diuréticos y el riesgo de nuevas hospitalizaciones por problemas respiratorios se elevan cada vez más. Doyle y cols.¹⁹ refieren que hay una asociación muy estrecha entre la capacidad funcional pulmonar disminuida, con el retraso del desarrollo ponderal y neurológico.

CONCLUSIONES

Existen numerosas razones por las que es necesario implementar nuevas estrategias de nutrición en prematuros con alteraciones de peso al nacimiento: muy bajo y extremadamente bajo, que se acompaña de enfermedades pulmonares agudas y crónicas (EPNC).

Así ocurre con el patrón de crecimiento de estos pacientes, que tienen gran dificultad para mantener el incremento de peso estimado en un tiempo determinado.^{7,17,22} Esto se explica por que la restricción ponderal extrauterina agrava las enfermedades adquiridas, exacerbando el daño en las fases agudas y crónicas.⁷⁻¹⁴

En la actualidad los protocolos alimentarios a esta edad son limitados y frecuentemente insuficientes en la proporción de calorías proteicas y no proteicas, que en los

primeros días de vida el aporte sólo suministra las dos terceras partes de los requerimientos del metabolismo basal. Si a esto se agregan las necesidades calóricas debido a los procesos mórbidos, sólo se puede aportar como el 50% de los requerimientos calóricos, por lo que las expectativas de mantener un crecimiento constante se reducen.

Consideramos necesario implementar nuevas guías clínicas nutricias, para prevenir etapas tempranas y tardías de desnutrición postnatal que alteran la evolución clínica hospitalaria en estos pacientes.⁷⁻¹⁴

BIBLIOGRAFIA

1. Kopelman A, Oommen PM. Common respiratory disorders of the newborn. *Pediatrics in Rev* 1995;16:209-17.
2. Eber EZ, Zack MS. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 2001;56:317-23.
3. Farrel P, Fiascone J. Bronchopulmonary dysplasia in the 1990s a review for the pediatrician. *Curr Probl Pediatr* 1997;4:133-63.
4. Cutz E, Chiasson D. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2008;358:743-5.
5. Lai NM, Rajadurai SV, Tan KH. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/ chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19; CD005093 3.
6. Baumgart S, Costarino A. Water and electrolyte metabolism of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:131-45.
7. Guzmán B, Villalobos A, Cordero G. Enfermedad pulmonar neonatal crónica y velocidad de crecimiento en neonatos con muy bajo peso al nacimiento. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2001;58:455-62.
8. Guzmán BJ, Guzmán VJ. Evaluación del crecimiento postnatal en neonatos de muy bajo peso al nacer con alimentación parenteral hiperproteica. *Nutr Clín* 2006;9 (3):1-6.
9. Guzmán BJ, Guzmán VJ. Certidumbre en el uso de la nutrición parenteral temprana hiperproteica en neonatos con muy bajo peso al nacer. *Nutr Clín* 2007;10(3):110-15.
10. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30(4):164-70.
11. Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 2001;18:1-6.
12. Markestad T, Fitzhardinge PM. Growth and development in children recovering from bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatrics* 1981;98:597-602.
13. Davidson S, Schrayer A, Wielunsky E, Krikler R. Energy intake, growth, and development in ventilated very low birth weight with and without bronchopulmonary dysplasia. *AJDC* 1990;144:553-9.
14. Akram Khan M, Kuzma-O'Reilly B, Brodsky NL, Bhandari V. Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2006;26(7):428-35.
15. Vohr B, Bell E, William O. Infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1982;136:443-7.
16. Kurzner SI, Garg M, Bautista DB, et al. Growth failure in bronchopulmonary dysplasia: elevated metabolic rates and pulmonary mechanics. *J Pediatr* 1988;112:73-80.
17. Guzmán J, Peralta O. Displasia broncopulmonar, prematurow. Un enfoque perinatal. México. DF: Editores de Textos Mexicanos SA de CV; 2004. p. 363-88.
18. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(6):391-5.
19. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30(4):179-84.
20. Casey PH. Growth of low birth weight preterm children. *Semin Perinatol* 2008;32(1):20-7.
21. Tin W, Wiswell TE. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(6):383-90.
22. Olsen IE, Richardson DK, Schmid CH, Ausman LM, Dwyer JT. Intersite differences in weight. Velocity growth of extremely premature infants. *Pediatrics* 2002;110 (6):1125-32.
23. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD001146.