

TESIS DOCTORAL

“RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO: IMPACTO EN EL DESARROLLO NEUROPSICOLÓGICO Y ENDOCRINO- METABÓLICO EN EDAD PREESCOLAR”

ESTUDIO DE DOCTORADO EN PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, SALUD
PÚBLICA Y MEDICINA PREVENTIVA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
BARCELONA**

DOCTORANDA

JÚLIA CANDEL PAU

DIRECTORES DE TESIS

- DRA. E. LLURBA OLIVÉ (Coordinadora del Área de Patología Materna e Insuficiencia placentaria del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Vall d’Hebrón. Doctora en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona. Profesor asociado clínico de la Universitat Autònoma de Barcelona)
- DR. F. CASTILLO SALINAS (Jefe de Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Vall d’Hebrón. Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona. Profesor asociado de Pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona)
- DR. A. CARRASCOSA (Jefe del Servicio de Pediatría y de la Unidad de Endocrinología Pediátrica y Adolescencia del Hospital Universitario Vall d’Hebrón. Profesor Titular y Catedrático de Pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona)

MAYO 2014

AGRADECIMIENTOS

A Elisa Llurba, co-directora e impulsora principal de este proyecto. Agradezco su ayuda, cariño, paciencia, constante motivación y sobretodo la confianza que depositó en mí para la realización de este proyecto.

A Félix Castillo, co-director. Ha sido un maestro clave en mi formación como pediatra y neonatóloga, así como actualmente en mi formación como doctora, ayudándome a la hora de elaborar esta tesis.

A Antonio Carrascosa, co-director, con el que tenido la suerte de contar para la supervisión de esta tesis. Agradezco su disposición, su ayuda y sus consejos.

A Olga Sánchez, Doctora en Biomedicina e Investigadora post-doctoral del VHIR. Una gran compañera, sin la cual esta tesis hubiera sido imposible. Gracias a ella se han realizado muchas determinaciones de laboratorio y análisis estadísticos. Es un ejemplo de ilusión, motivación, rigor y profesionalidad.

A Josep Perapoch, Jefe Clínico de la Unidad Neonatal del HUVH. Agradezco su interés, su motivación y su ayuda en la elaboración de este proyecto.

A Diego Yeste, Jefe Clínico de la Unidad de Endocrinología pediátrica del HUVU. Agradezco su disposición y sus consejos en el diseño del proyecto.

A Gloria Encabo, Adjunta de Medicina Nuclear del HUVH. Agradezco su paciencia a la hora de realizar las densitometrías corporales a todos los pacientes, tarea no sencilla. Sus consejos han sido clave para la elaboración de esta tesis.

A Santiago Pérez-Hoyos, metodólogo de la USMIB del VHIR, por su ayuda con el análisis estadístico necesario para este proyecto.

A todos mis compañeros de trabajo durante este tiempo, adjuntos y residentes, tanto del Hospital Vall d'Hebrón, como del Institut de Recerca (VHIR) y del Hospital Germans Trias i Pujol, todos ellos de una manera u otra me han ayudado en este largo proceso.

A mis amigos, por su apoyo, cariño y motivación constante a lo largo de estos años.

Y sobretodo quiero agradecer a mi familia su ayuda. Especialmente a mi madre Maria, para mí siempre presente. A mi padre Miguel y a mi hermana Alba por su ejemplo y su constante motivación y cariño. A mis suegros Marian y Jaume por su ayuda y consejos. A mi marido Pau y mis dos maravillosas hijas, Maria y Emma, por su alegría, cariño, paciencia, motivación y comprensión durante todo este tiempo. Sin ellos, la elaboración de esta tesis hubiera sido imposible.

Y finalmente a los pacientes y a sus familias, por participar con ilusión y de forma totalmente desinteresada en este estudio.

FINANCIACIÓN

Este proyecto ha contado con la ayuda del Institut de Recerca de la Vall d'Hebrón (VHIR), a través de un contrato-beca pre-doctoral otorgado a la doctoranda Júlia Candel Pau el año 2011 para la elaboración de la tesis, y que ha tenido una duración de casi 3 años.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	5
A. INTRODUCCIÓN GENERAL	6
B. DESARROLLO FETAL, CONCEPTO DE RCIU Y MANEJO OBSTÉTRICO	7
i. CRECIMIENTO Y DESARROLLO FETAL	7
ii. DESCRIPCIÓN Y ETIOPATOGENIA DEL RCIU	9
iii. RCIU SECUNDARIO A INSUFICIENCIA PLACENTARIA	12
iv. CONCEPTO ACTUAL, DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO DEL RCIU	14
C. REPERCUSIONES PERINATALES DEL RCIU	19
i. MUERTE FETAL, PÉRDIDA DEL BIENESTAR FETAL Y MUERTE NEONATAL	21
ii. PREMATURIDAD Y COMPLICACIONES RELACIONADAS	21
iii. OTRAS COMPLICACIONES NEONATALES	22
D. REPERCUSIONES DEL RCIU EN LA INFANCIA Y EDAD ADULTA	24
i. PROGRAMACIÓN FETAL DE LAS ENFERMEDADES EN LA EDAD ADULTA Y RCIU	24
ii. DESARROLLO ENDOCRINO-METABÓLICO. RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO, RESISTENCIA INSULÍNICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA EDAD ADULTA	33
1. CRECIMIENTO RECUPERADOR POSTNATAL	33
2. COMPOSICIÓN CORPORAL MEDIANTE DEXA	36
3. BIOMARCADORES PLASMÁTICOS RELACIONADOS	40
iii. DESARROLLO NEUROLÓGICO	52
1. ALTERACIONES DESCRITAS EN EL RCIU	54
2. OTROS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL NEURODESARROLLO	55
3. ESCALAS Y ENCUESTAS DE NEURODESARROLLO	59
4. BIOMARCADORES PLASMÁTICOS RELACIONADOS	60
E. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	61
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
A. HIPÓTESIS	64
B. OBJETIVOS	64
3. METODOLOGÍA UTILIZADA	66
4. RESULTADOS	80
5. DISCUSIÓN	115
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	148
7. IMPORTANCIA CLÍNICA Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	150
8. CONCLUSIONES	154
9. BIBLIOGRAFÍA	157
10. ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS	173
11. ABREVIATURAS	176
12. ANEXOS	179
A. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PRENATAL RCIU HUVH	180
B. HOJA INFORMATIVA PARA EL SEGUIMIENTO A LOS 3-4 AÑOS	197
C. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL SEGUIMIENTO A LOS 3-4 AÑOS	199

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

A. INTRODUCCIÓN GENERAL

Las cifras de mortalidad y morbilidad perinatal constituyen un importante indicador de la calidad asistencial, y la investigación de sus posibles causas es imprescindible para mejorar su prevención, detección y tratamiento. Los avances científicos en medicina materno-fetal y neonatal producidos en las últimas tres décadas han permitido un importante descenso de la morbilidad y mortalidad perinatal a corto plazo. No obstante, persiste una elevada morbilidad a medio y a largo plazo, seguramente debida en gran parte a un progresivo aumento de la supervivencia de recién nacidos cada vez más pequeños e inmaduros (*Hutchinson EA 2013, Rügger C 2012, Barry M 2012, Lester BM 2011, web idescat.cat, web canalsalut.gencat.cat*). Esto puede ocasionar problemas de discapacidad infantil y enfermedades en la edad adulta que exceden el ámbito personal o familiar para convertirse en un problema social de tal calibre que justifica que sea considerado como uno de los objetivos prioritarios de los programas de salud materno-infantil y reproductiva.

La prematuridad y el restricción de crecimiento intrauterino representan, junto a las malformaciones congénitas, las infecciones y la anoxia, los problemas más importantes de la medicina fetal y son los principales responsables de la morbilidad y mortalidad perinatal (*Marsal K 2002, Gilbert MD 2003*). Se estima que la incidencia del restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) grave es de aproximadamente el 3-5% de los embarazos y se asocia al 30% del total de la mortalidad perinatal y de morbilidad severa debido en parte a la prematuridad iatrogénica (*Marsal K 2002, Saenger P 2007, Llurba 2009*). Diversas complicaciones se asocian a la RCIU, entre las cuales se incluyen: muerte intraútero, prematuridad, morbi-mortalidad neonatal, alteraciones endocrinológico-metabólicas, aumento del riesgo cardiovascular y secuelas neurológicas a medio y largo plazo (*Figueras F-Gardosi J 2011, von Beckerath AK 2012, Arcangeli T 2012, Longo S 2012*). Aproximadamente un 15-20% de los recién nacidos ingresados en la Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos del Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona son RCIU.

B. DESARROLLO FETAL , CONCEPTO DE RCIU Y MANEJO OBSTÉTRICO

i. CRECIMIENTO Y DESARROLLO FETAL

El desarrollo fetal se caracteriza por patrones secuenciales de crecimiento de tejidos y órganos, diferenciación y maduración, influenciados por el ambiente materno, la función útero-placentaria y el potencial de crecimiento inherente a cada feto (*Kliegman 2006, Miller J 2008*). Cuando las circunstancias son óptimas, ninguno de estos factores ejerce un efecto limitante en el crecimiento y desarrollo fetal, permitiendo una completa maduración funcional y crecimiento según el potencial genético, así como una evolución intrauterina no complicada y una buena adaptación cardio-respiratoria y metabólica a la vida extrauterina tras el parto.

El aumento de crecimiento en gramos por día durante la vida fetal presenta una evolución lineal, así como la relación del peso fetal con cada edad gestacional, experimentando un enlentecimiento cercano al término (*Kliegman 2006, Resnik 2002*). Durante la fase embrionaria y etapas tempranas del desarrollo fetal, los tejidos y órganos aumentan en número de células más que en tamaño celular (fase hiperplásica, con aumento del contenido total de DNA en los tejidos). En las siguientes fases del desarrollo fetal hay un periodo de crecimiento hipertrófico (aumento del tamaño celular) que se da en paralelo a un crecimiento aún hiperplásico (en el tejido muscular este periodo puede continuar hasta la adolescencia y en el tejido cerebral hasta el segundo año de vida), y un último periodo final puramente hipertrófico (*Kliegman 2006*).

La composición corporal a nivel de tejidos, es decir la contribución de cada tejido al peso corporal, también va cambiando a lo largo del desarrollo fetal así como en la vida postnatal. También la composición macromolecular se va modificando a lo largo del desarrollo. Se ha observado un progresivo descenso del contenido de agua total y extracelular, un progresivo incremento del contenido proteico y un aumento del contenido graso, iniciándose este último tan solo en el tercer trimestre de gestación y con una evolución acelerada hasta el parto (*Kliegman 2006*).

El desarrollo y el crecimiento fetal dependen de factores maternos, fetales, placentarios y externos, combinados con el potencial genético de crecimiento predeterminado de cada feto (*Miller J 2008*). Es necesario un adecuado aporte de nutrientes de la madre al feto y un

correcto ambiente endocrinológico fetal (*Kliegman 2006, Saenger P 2007*). Aproximadamente el 60% del crecimiento fetal está determinado por factores genómicos y el 40% restante por factores ambientales. Procesos epigenéticos como el “imprinting”, la metilación y la represión transcripcional regulan el crecimiento fetal en función de estímulos ambientales (*Kliegman 2006, Berghella 2007, Saenger P 2007*).

CAMBIOS METABÓLICOS MATERNOS

Durante el embarazo se producen a nivel materno una serie de ajustes metabólicos para asegurar una provisión continua de nutrientes al feto. El origen de la ganancia de peso materna durante las primeras dos terceras partes de la gestación es multifactorial, y es en parte debido a niveles decrecientes de hormona somatotropina, que habitualmente inhibe la adipogénesis, y a niveles crecientes de progesterona, prolactina y lactógeno placentario que estimulan la ingesta, el depósito de tejido adiposo y la producción de insulina, promoviendo a su vez más depósito de tejido graso y lipogénesis (*Kliegman 2006, Saenger P 2007*).

En los estadios tardíos del embarazo, aunque la ingesta y el depósito de tejido adiposo siguen aumentando, se producen cambios en la producción de insulina que orientan el metabolismo materno hacia el crecimiento fetal, placentario y mamario. La resistencia insulínica materna es típica de la segunda mitad de la gestación, pudiendo disminuir la sensibilidad a la insulina hasta en un 70% respecto al estado basal. El uso de glucosa mediado por insulina por parte del músculo esquelético puede disminuir hasta en un 40% en el tercer trimestre de gestación, con una reducción más modesta a nivel de tejido cardíaco y adiposo. Estos cambios facilitan un depósito eficiente de energía en momentos de ingesta abundante de alimentos, a la vez que permiten una rápida movilización de nutrientes durante los periodos de ayuno (*Saenger P 2007*).

Así pues, en los periodos de alimentación, se presentan suficientes nutrientes a la circulación útero-placentaria, a la vez que se enriquecen las reservas energéticas maternas. Y en los periodos de ayuno, la movilización de las reservas energéticas se produce de forma acelerada, favorecido por un rápido descenso de los niveles de insulina maternos y un aumento de la secreción placentaria de hormona somatotropina. Además, se produce una disminución del uso materno de glucosa gracias a la hipoinsulinemia y resistencia insulínica, siendo reemplazado por el uso de ácidos grasos libres y cetonas como fuente de energía en los tejidos maternos, asegurando así un correcto aporte de glucosa al feto. El metabolismo oxidativo fetal

requiere principalmente glucosa como sustrato para la producción de energía fetal, a pesar de que también puede utilizar como sustratos cetonas, aminoácidos, lactato y acetato (*Kliegman 2006, Sauer PJ 2007*). Estos mecanismos maternos permiten asegurar el crecimiento fetal durante periodos cortos de ayuno materno, pero periodos prolongados de ayuno afectarían de forma adversa al feto (*Kliegman 2006*).

AMBIENTE ENDOCRINOLÓGICO FETAL

En cuanto al adecuado ambiente endocrinológico fetal, se han implicado diversas hormonas, entre las cuales la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina 1 y 2 (IGFs: “insulin-like growth factors”) destacan por su importante papel como “hormonas de crecimiento” fetales, siendo el IGF 2 el más relevante en etapas precoces de la gestación (*Sferruzzi-Perri AN 2011, Kliegman 2006, Saenger P 2007, Sauer PJ 2007*).

Sin embargo, la hormona de crecimiento probablemente apenas influye en el crecimiento fetal debido a la escasa presencia de receptores de dicha hormona en el hígado fetal. Los IGFs 1 y 2 son sintetizados en múltiples tejidos fetales y ejercen su regulación sobre el crecimiento fetal de forma paracrina, independientemente de la hormona de crecimiento. En la etapa postnatal siguen regulando el crecimiento pero ya de forma mayormente endocrina. La insulina es una hormona que no atraviesa la placenta y por lo tanto es de origen fetal. Promueve el depósito fetal de glucógeno y de grasas a la vez que estimula la síntesis proteica a partir de aminoácidos en el músculo (*Kliegman 2006, Berghella 2007*).

Se han implicado otras hormonas que podrían influenciar en menor medida en el crecimiento fetal como son por ejemplo: el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o la leptina. El papel que podrían jugar otras hormonas como las tiroideas o los corticoesteroides aún no está bien definido (*Sferruzzi-Perri AN 2011, Kliegman 2006*).

ii. DESCRIPCIÓN Y ETIOPATOGENIA DEL RCIU

El concepto de restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) fue descrito por primera vez en los años 1940. Ya en 1919 el pediatra Finlandés Yllpö hizo referencia a los recién nacidos que pesaban menos de 2500 gramos como prematuros (*Dunn PM 2007*). Pero en los años 1940 los científicos se dieron cuenta de que un bajo peso al nacer no siempre significaba prematuridad

sino que también podía reflejar una restricción en el crecimiento intrauterino (*McBurney 1947*). En los años 1960, Lubchenko y Battaglia introdujeron el concepto de peso bajo, apropiado o elevado para la edad gestacional, remarcando que había una cohorte de recién nacidos que no había alcanzado su potencial de crecimiento y que este hecho aumentaba su morbi-mortalidad (*Resnik R 2002, McIntire 1999, Lubchenko LO 1963, Battaglia FC 1967*).

Se han descrito diversas causas para el desarrollo de RCIU y/o de bajo peso al nacimiento, tanto de origen materno, como placentario y fetal (*Berghella 2007, Kliegman 2006, Resnik 2002, Saenger P 2007*):

1. CAUSA FETAL

- a. Infecciones congénitas (aproximadamente 10% del total de casos en nuestro entorno, pero hasta un 40% a nivel mundial debido a la alta incidencia de malaria).
- b. Anomalías genéticas –deleciones o cromosomopatías- (aproximadamente 7-10% del total de casos).
- c. Síndromes malformativos no genéticos (aproximadamente 10-20% del total de casos).
- d. Gestación múltiple.
- e. Otras alteraciones o enfermedades fetales como metabolopatías, déficits de IGF-1, etc.

2. CAUSA MATERNA

- a. Tóxicos (ex. tabaco, alcohol, otras drogas) (aproximadamente 10-20% del total de casos).
- b. Patología materna de base: diabetes tipo I con afectación vascular, hipertensión crónica, enfermedad renal vascular, enfermedad cardiovascular, enfermedad autoinmune.
- c. Malnutrición materna.

3. CAUSA PLACENTARIA

- a. Insuficiencia útero-placentaria (causa más frecuente, aproximadamente 30% del total de casos).

4. CAUSA IDIOPÁTICA

- a. Fetos constitucionalmente pequeños y/o causa desconocida.

Hoy en día se postula que la mayoría de los RCIU verdaderos son de causa placentaria y que su origen puede tener lugar de forma precoz en la gestación (*Figueras F-Gardosi J 2011*).

Clásicamente se había clasificado a los recién nacidos afectados de restricción de crecimiento en dos grupos desde un punto de vista neonatológico:

- 1) RCIU simétrico: Se afecta de forma proporcional el desarrollo y crecimiento de todo el feto (con una afectación por igual de peso, talla y perímetro cefálico), con un inicio de la restricción que tendría lugar de forma muy precoz en la gestación. Suponen aproximadamente un 20% de todos los casos de RCIU. Sus causas más frecuentes serían: infecciones congénitas, anomalías genéticas, síndromes malformativos no genéticos, tóxicos maternos, déficits de IGF-1, hijos de madres diabéticas tipo I, insuficiencia útero-placentaria precoz, o fetos constitucionalmente pequeños (*Kliegman 2006, Berghella 2007, Resnik 2002*).

- 2) RCIU asimétrico: La afectación del desarrollo y crecimiento no es proporcional, con una relativa conservación del perímetro cefálico. Su inicio tendría lugar más adelante en la gestación, en el segundo o tercer trimestre. Suponen la mayoría de los casos de RCIU. Su causa más frecuente sería una insuficiencia útero-placentaria. Este efecto de preservación relativa del crecimiento de la cabeza o cerebro es el llamado efecto “brain-sparing”. Este efecto se debe a una perfusión preferencial del sistema nervioso central con sangre bien oxigenada que contiene los sustratos adecuados tras la redistribución del gasto cardíaco durante periodos de estrés fetal (adaptación a un entorno hostil dentro del útero). Esto conlleva que el peso y el crecimiento somático se ven afectados, afectándose predominantemente los siguientes órganos: vísceras como bazo, hígado, intestino, timo, riñones y pulmones, tejido adiposo, músculos, piel y otros órganos menos críticos. Los órganos menos afectados serían: en primer lugar como ya hemos dicho el sistema nervioso central, y en segundo lugar el corazón y las glándulas suprarrenales (*Kliegman 2006, Resnik 2002, Peeters LL 1979, Mathew V 2012*).

Sin embargo, varios estudios han cuestionado la relación de la asimetría o simetría con el momento del insulto fetal, observando que los RCIU asimétricos también se pueden originar de forma precoz en la gestación (*Saenger P 2007*).

iii. RCIU SECUNDARIO A INSUFICIENCIA PLACENTARIA

El crecimiento fetal normal depende del potencial de crecimiento genéticamente determinado y es modulado por factores maternos, fetales, placentarios y extrínsecos (*Baschat AA 2004*). La restricción de crecimiento intrauterino supone un fracaso en alcanzar dicho potencial y se sospecha clínicamente mediante la ecografía prenatal. En los RCIU secundarios a insuficiencia placentaria, la restricción de crecimiento intrauterino es debida a un inadecuado aporte de oxígeno y nutrientes, como consecuencia de una insuficiencia útero-placentaria (*Figueras F-Gardosi J 2011, Gazzolo D 2002*).

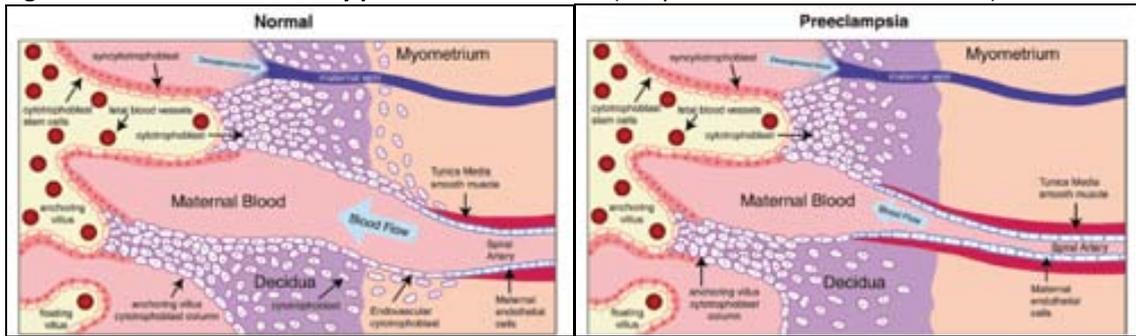
Las principales manifestaciones de la insuficiencia placentaria son: la preeclampsia, el RCIU, el óbito fetal y/o el desprendimiento de placenta.

El origen de la insuficiencia placentaria es aún desconocido, pero se cree que es debido a una interacción de factores ambientales y genéticos, ya sea de origen fetal, placentario o materno (*Miller J 2008, Figueras F-Gardosi J 2011, Longo S 2012, Garite TJ 2004 McIntire DD 1999, Piper JM 1996, Kok JH 1998, Manning FA 1995, Bernstein IM 2000, Simchen MJ 2000, Gilbert WA 2003, von Beckerath 2012, Marsal K 2002, Baschat AA 2004, Baschat AA 2007, Baschat AA 2010*).

Una deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales en el primero y principios del segundo trimestre parece estar en el origen de la alteración de la circulación uteroplacentaria.

En la gestación normal, este proceso de invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas del lecho placentario tiene como objetivo transformarlas en vasos de baja resistencia para poder aumentar el aporte sanguíneo hasta en 10 veces como requiere el embarazo. Estos cambios vasculares fisiológicos tienen lugar gracias a la interacción entre el trofoblasto y los tejidos maternos, y dependen de factores genéticos e inmunológicos. El proceso tiene lugar en dos fases: la primera entre las semanas 6-12 de gestación y la segunda entre las semanas 16-20 de gestación. Se produce una invasión citotrofoblástica de las arterias espirales desde las vellosidades coriales, afectando primero a la parte decidual y después al miometrio, y diferenciándose el citotrofoblasto de un fenotipo epitelial a un fenotipo endotelial (*Powe CE et al 2011, Roberts JM 2001, Bujold E 2010*).

Figura 1. Placentación normal y placentación anómala (Adaptación de *Powe CE et al 2011*)



La placenta anómala en la insuficiencia útero-placentaria responde a la hipoperfusión produciendo factores que se liberan a la circulación materna y fetal pudiendo causar alteraciones sistémicas en la función celular endotelial (*Powe CE et al 2011, Marsal K 2002, Myers JE 2002, Roberts JM 2001, Bujold E 2010, Llorba E 2009*). Las alteraciones del desarrollo placentario se han asociado a alteraciones en los niveles de determinados factores angiogénicos: los niveles del factor angiogénico sFlt-1 (“circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1”) se encuentran aumentados y los del factor angiogénico PlGF (“placental growth factor” o factor de crecimiento placentario) disminuidos en el plasma materno de mujeres con preeclampsia y/o con fetos RCIU (*Diab AE 2008, Crispi F 2008*).

La perfusión de los órganos maternos se ve disminuida como consecuencia del intenso vasoespasmo debido al aumento de la sensibilidad de la vasculatura a cualquier agente presor. Las alteraciones en la fisiología y metabolismo maternos podrían ser una respuesta fetoplacentaria dirigida a incrementar el aporte de nutrientes al feto. Algunas mujeres toleran bien estas modificaciones y no desarrollan complicaciones, otras las pueden tolerar de forma parcial resultando en la concomitancia de restricción de crecimiento intrauterino y preeclampsia, mientras que algunas no las toleran y desarrollan pre-eclampsia grave pero con un feto de crecimiento adecuado (*Myers JE 2002, Roberts JM 2001, Bujold E 2010*).

En los casos de RCIU de causa placentaria, se han descrito diversos factores de riesgo maternos que aumentan la posibilidad de su desarrollo, y que por lo tanto requieren especial atención si se detectan. Los factores de riesgo más notables son: historia previa de RCIU, historia previa de óbito fetal (sobre todo aquellos que ocurren antes de las 32 semanas de gestación), historia previa de preeclampsia, obesidad materna, diabetes materna y gestación múltiple (*Figueras F-Gardosi J 2011*). Otros factores de riesgo que se han descrito para el RCIU de origen placentario y la preeclampsia son: nuliparidad, edad materna (>34 años), hipertensión crónica

materna, obesidad materna, raza materna no caucásica, malnutrición materna, otras enfermedades maternas (cardíacas, renales, autoinmunes), exposición al tabaco y a otros tóxicos (*Berghella 2007, Llurba E 2009*).

La preeclampsia (hipertensión y proteinuria durante la gestación) es una patología compleja multisistémica y multifactorial, caracterizada por la existencia de daño endotelial que precede al diagnóstico clínico (*Roberts et al, 1989*). La preeclampsia es otra de las consecuencias de la insuficiencia útero-placentaria (*Marsal K 2002*). Afecta alrededor del 2-10% de las gestaciones, y es responsable de diversas complicaciones maternas graves como coagulopatía, fallo renal y hepático, infarto y muerte materna. Las gestantes con preeclampsia tienen un elevado riesgo (4 veces superior al resto) de desarrollar RCIU (*Myers JE 2002, Roberts JM 2001, Bujold E 2010*). La preeclampsia de inicio más precoz es la que más se asocia con la restricción de crecimiento intrauterino (*Llurba E 2009*).

iii. CONCEPTO ACTUAL, DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO OBSTÉTRICO DEL RCIU

CONCEPTO ACTUAL

La restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) se define como la imposibilidad de alcanzar el potencial de crecimiento fetal (*Goldenberg 1997, Claris 2010, Longo S 2012, Miller J 2008, Resnik R 2002*). Esta definición es la que se refiere a la restricción de crecimiento de causa placentaria.

El RCIU de origen placentario conlleva un incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad asociada que puede mejorar con un adecuado diagnóstico y manejo perinatal y postnatal (*Miller J 2008, Figueras F-Gardosi J 2011, Longo S 2012, Garite TJ 2004, McIntire DD 1999, Piper JM 1996, Kok JH 1998, Manning FA 1995, Bernstein IM 2000, Simchen MJ 2000, Gilbert WA 2003, von Beckerath 2012, Marsal K 2002, Baschat AA 2004, Baschat AA 2007, Baschat AA 2010*). No quedan incluidos en esta definición aquellos fetos RCIU por causas intrínsecas fetales como infecciones congénitas, aneuploidías y/o malformaciones congénitas multifactoriales. Estas causas de RCIU son de pronóstico más reservado, apenas ofrecen margen para la intervención fetal y la restricción de crecimiento es tan solo una manifestación más de la patología (*Miller J 2008, Baschat AA 2007, Resnik R 2002*).

Pero en la práctica clínica es difícil establecer por el momento de forma concreta el potencial de crecimiento de cada feto, por lo que se precisan criterios objetivos y medibles que concreten la definición de crecimiento fetal «normal» en curvas poblacionales específicas (Carrascosa A. *An Pediatr* 2004, Carrascosa A. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004, Carrascosa A 2008).

Algunos autores han sugerido como defensorio de RCIU el percentil 3 y/o 5 en lugar del 10, a favor de una estricta definición con mayor influencia negativa en la morbi-mortalidad fetal y perinatal (McIntire 1999, Gómez Roig MD 2011). El “National Institute of Child Health and Human Development” con el objetivo de unificar criterios respecto a los fetos con este diagnóstico, ha considerado con RCIU a todos aquellos fetos con un peso al nacer por debajo del percentil 10, según curvas poblacionales (Gómez Roig MD 2011).

Pero el concepto de RCIU es dinámico, no estático, ya que se trata de una restricción del potencial de crecimiento. Además, estas definiciones no nos permiten diferenciar la población que no presenta un compromiso hipóxico-isquémico (feto normal con bajo peso para su edad gestacional: BPEG) y los que presentan alteraciones del Doppler y por lo tanto, compromiso hipóxico-isquémico (verdaderos RCIU de causa placentaria). Los primeros serían constitucionalmente pequeños para la edad gestacional (BPEG), sin alteraciones anatómicas, con un líquido amniótico normal y una tasa de crecimiento normal. Se postula que la morbi-mortalidad neonatal asociada a los recién nacidos de bajo peso quedaría restringida a los fetos que presentan alteraciones en el estudio Doppler de la arteria umbilical y/o la circulación fetal, los verdaderos RCIU de causa placentaria (Gómez Roig MD 2011, vonBeckerath 2012). La evaluación de la función placentaria mediante el Doppler de la arteria umbilical es un estándar clínico para diferenciar entre BPEG y RCIU (Figueras F-Gardosi J 2011).

Una limitación importante en el estudio de esta patología es la falta de homogeneidad en las definiciones prenatal y postnatal de RCIU y de feto normal con BPEG. Los estudios existentes no evalúan poblaciones similares y las definiciones posnatales no siempre coinciden con las obstétricas en el periodo prenatal (Gómez Roig MD 2011, vonBeckerath 2012). Las curvas de crecimiento fetal no son extrapolables de una población a otra, ya que factores genéticos, étnicos, climáticos o socioeconómicos pueden establecer diferencias entre los rangos de normalidad. Se han propuesto curvas personalizadas o “customizadas”, pero su utilización actual aún es minoritaria (Gómez Roig MD 2011, Gardosi J 2006, Figueras F 2009, Figueras F-Gardosi J 2011, vonBeckerath 2012, Saenger P 2007).

Una definición de RCIU bien aceptada y que unifica tanto criterios de peso según curvas poblacionales como criterios de alteración de Doppler es la siguiente: *se considera RCIU aquel feto con peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional según curvas poblacionales que presenta alteración en el Doppler de la arteria umbilical con un índice de pulsatilidad por encima del percentil 95 y/o aquel feto que independientemente del estudio Doppler presenta un peso fetal estimado por debajo del percentil 3 (Llurba E 2009, Crispi F 2012).*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de RCIU puede realizarse prenatalmente mediante un estudio ecográfico que evalúe el crecimiento fetal, la localización y morfología de la placenta, la cantidad de líquido amniótico y la evolución hemodinámica fetal y materna mediante Doppler (Doppler de las arterias umbilicales, del ductus venoso, de la arteria cerebral media fetal y de las arterias uterinas).

La estimación del peso fetal es el dato ecográfico más sensible y con mayor valor predictivo negativo para el diagnóstico de RCIU. La velocimetría Doppler arterial y venosa es la herramienta más útil para detectar los casos con peor pronóstico perinatal, es altamente predictivo de complicaciones perinatales y de hipoxia fetal, por ello la alteración del Doppler de la arteria umbilical en combinación con el peso fetal estimado por debajo del percentil 10 define muy bien los RCIU de causa placentaria. El diagnóstico prenatal diferencial entre BPEG y RCIU es de gran relevancia dado que permite un adecuado seguimiento y la posibilidad de realizar intervenciones que disminuyan la morbilidad y mortalidad asociadas en los casos necesarios, siempre descartando los RCIU de causa sindrómica no aneuploidea, aneuploidea, tóxica o infecciosa que son de pronóstico más reservado (*Resnik R 2002, Miller J 2008*). De hecho, hay evidencia científica que demuestra que el estudio Doppler fetal en las gestaciones en las que se detecta un peso fetal bajo para la edad gestacional reduce la mortalidad y mejora la morbilidad perinatal y neonatal (*Resnik R 2002*).

Habitualmente se considera RCIU grave aquel que aparece de forma más precoz (antes de las 32 semanas de gestación), con mayor afectación del peso (percentil por debajo de 3) y con mayor afectación del estudio Doppler prenatal (alteración diastólica de la arteria umbilical y/o alteración del ductus venoso) (*Turan OM 2008, Gómez Roig MD 2011, Crispi F 2012*).

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN DEL RCIU

Se ha estudiado la posibilidad de un diagnóstico precoz de RCIU. Estudios recientes han demostrado que el Doppler de las arterias uterinas anómalo y determinados marcadores séricos de placentación defectuosa pueden identificar mujeres con riesgo de preeclampsia y RCIU, tan pronto como en el primer trimestre (*Bujold E 2010, Llurba E 2009*).

La alteración del Doppler de las arterias uterinas en las semanas 12 y 20 de gestación (índice de pulsatilidad por encima del percentil 95 y/o presencia de “notch”) ha demostrado ser una herramienta de “screening” eficaz a la hora de detectar gestantes de riesgo para desarrollar preeclampsia y/o restricción de crecimiento intrauterino, sobretodo de inicio precoz (antes de las 32 semanas de gestación), lo que permite realizar un seguimiento más exhaustivo y por lo tanto un mejor manejo de dichas gestantes y sus fetos (*Llurba E 2009, Llurba E 2013 Am J Perinatol, Demers S 2013*).

La determinación de los factores angiogénicos antes mencionados (sFlt-1 y PlGF) podría utilizarse en un futuro como marcador de riesgo de RCIU y/o preeclampsia. De hecho, la combinación de dichos marcadores bioquímicos con parámetros Doppler y con la historia materna, parece mejorar la detección de preeclampsia y RCIU, y por lo tanto sería útil para identificar a las pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria (*Diab AE 2008, Crispi F 2008*).

En las pacientes de riesgo de desarrollar insuficiencia placentaria, ya hace 30 años que surgió el interés por la hipótesis de que la administración de agentes antiplaquetarios podría ayudar en la prevención de sus principales manifestaciones: la preeclampsia y el RCIU (*Bujold E 2010*). Esta hipótesis surge de que la inadecuada perfusión y consecuente isquemia placentaria ocasionarían una disfunción endotelial con la consecuente activación plaquetaria y de la coagulación. Hoy en día son varios los estudios que parecen demostrar una eficacia en la administración precoz (antes de las 16 semanas de gestación) de aspirina a dosis bajas en gestantes de riesgo en cuanto a la reducción de la incidencia de preeclampsia y RCIU (*Bujold E, 2010*). Pero aún no se ha demostrado claramente la eficacia de esta estrategia de identificación de gestantes de riesgo y su posterior administración de aspirina, por lo que aún hoy en día no forma parte de la práctica habitual. Son necesarios más estudios prospectivos y randomizados, puesto que los resultados preliminares parecen prometedores (*Bujold E 2010, Bujold E 2011, Ayala DE 2013*).

MANEJO OBSTÉTRICO

Una vez establecido el diagnóstico de RCIU es necesario establecer un adecuado manejo fetal y materno con una estrecha monitorización del bienestar fetal. También se han barajado diversas posibilidades de tratamiento intraútero, pero puesto que por el momento ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz para estos fetos afectados de RCIU, el mejor manejo reside en un buen asesoramiento del estado de bienestar fetal y una finalización de la gestación oportuna (*Figueras F-Gardosi J 2011, Baschat AA 2007, Miller J 2008, Baschat AA 2010*).

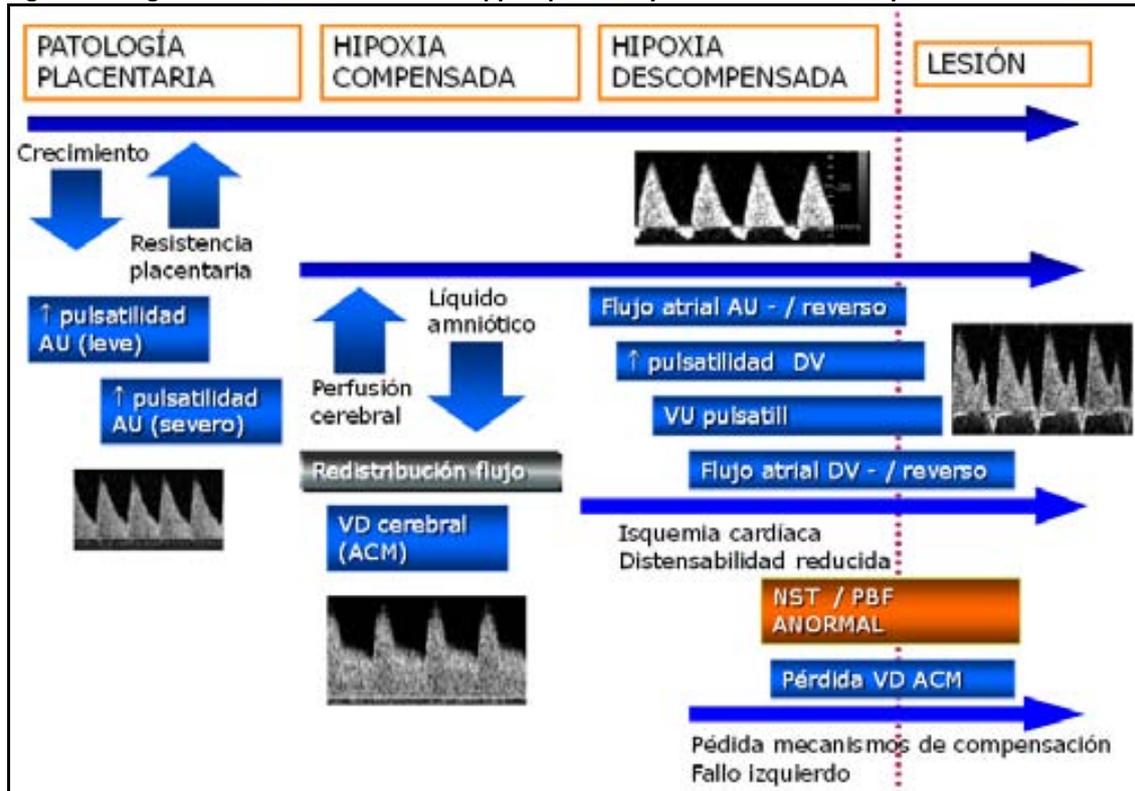
La decisión del momento oportuno para finalizar la gestación en los fetos RCIU es complicado y depende de la difícil balanza entre el riesgo de la prematuridad versus el riesgo añadido del propio RCIU (*Baschat AA 2007, Miller J 2008, Baschat AA 2010*). Para cuantificar este riesgo del RCIU es de gran utilidad la combinación del Doppler fetal, del registro cardiotocográfico fetal ("non stress test" o NST) y del perfil biofísico fetal (*Damodaram M 2011, Figueras F-Gardosi J 2011, Resnik 2002, Miller J 2008*). El estudio TRUFFLE ("Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe") que está en marcha podrá arrojar más luz sobre este tema (*vonBeckerath 2012, Lees C 2005*).

Se ha descrito una progresión de alteraciones del Doppler prenatal en correlación a las fases de hipoxia fetal con un patrón relativamente constante en los fetos afectados de RCIU. Las alteraciones precoces del Doppler arterial (primero la arteria umbilical y después la arteria cerebral media) preceden en varios días a los cambios más tardíos del Doppler venoso (ductus venoso, pulsatilidad de la vena umbilical) (*Resnik 2002, Baschat AA 2007, Turan OM 2008, Baschat AA 2010*).

En cambio, alteraciones más avanzadas en el territorio venoso como el aumento de la resistencia en el ductus venoso, la pulsatilidad de la vena umbilical, el flujo reverso en la vena cava, así como la pérdida de la vasodilatación de la arteria cerebral media (ACM) –sugiriendo hipoxia y/o anemia-, se asocian a descompensación cardiaca fetal y son signos de muerte inminente.

Los cambios en el Doppler venoso ocurren después de los cambios en el territorio arterial, aunque ocurren antes de las alteraciones del NST o del perfil biofísico (entre 24 horas o 2 semanas antes) (*Marsal K 2002, Baschat AA 2007, Baschat AA 2010, Baschat AA 2011*).

Figura 2. Progresión de alteraciones del Doppler prenatal y correlación con la hipoxia fetal



En el Hospital Universitario Vall d'Hebrón se sigue un protocolo prenatal de diagnóstico y actuación obstétrica que se detalla en el anexo A.

C. REPERCUSIONES PERINATALES DEL RCIU

Numerosos estudios describen un aumento de la morbi-mortalidad perinatal y neonatal en los recién nacidos afectados de RCIU en comparación con recién nacidos de peso adecuado para cada edad gestacional, tanto en los recién nacidos prematuros como en los recién nacidos a término (Longo S 2012, Damodaram M 2011, Garite TJ 2004, Figueras F-Gardosi J 2011, Iraola 2008, Resnik 2002, McIntire 1999, Bernstein IM 2000, Piper JM 1996, Gilbert WA 2003, Simchen MJ 2000, Manning FA 1995, Kok JH 1998, Saenger P 2007).

Los estudios de morbi-mortalidad perinatal han observado un aumento en los fetos y recién nacidos afectados de RCIU de la incidencia de las complicaciones perinatales detalladas a continuación en la figura 3 (Longo S 2012, Damodaram M 2011, Garite TJ 2004, Figueras F-

Gardosi J 2011, McIntire 1999, Bernstein IM 2000, Piper JM 1996, Gilbert WA 2003, Wasiluk A 2011, Simchen MJ 2000, Berghella 2007).

Figura 3. Complicaciones perinatales relacionadas con el RCIU

1. Oligohidramnios
2. Pérdida del bienestar fetal
3. Parto por cesárea
4. Test de apgar bajo
5. Ph de arteria umbilical bajo
6. Muerte fetal
7. Muerte neonatal
8. Prematuridad
9. Aumento la morbilidad asociada a la prematuridad: distres respiratorio, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, sepsis, displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad
10. Hipotermia
11. Hipoglucemia
12. Disfunción renal
13. Diselectrolitemias
14. Policitemia con hiperviscosidad sanguínea
15. Coagulopatía
16. Disfunción hepática
17. Leucopenia e inmunodeficiencia
18. Apnea
19. Encefalopatía hipóxico-isquémica
20. Convulsiones
21. Infarto cerebral perinatal

El problema es que en la mayoría de casos se trata de estudios de “pequeños para la edad gestacional” –BPEG- (sin diferenciar los verdaderos RCIU de los constitucionalmente pequeños), de estudios retrospectivos y de estudios en los que la cohorte control de peso adecuado para la edad gestacional está poco seleccionada (por ejemplo: a menudo no se excluyen los fetos con anomalías congénitas o aneuploidías, ni los afectados de corioamnionitis) (*McIntire DD 1999, Piper JM 1996, Kok JH 1998, Manning FA 1995, Bernstein IM 2000, Simchen MJ 2000, Garite TJ 2003, Gilbert WA 2003, von Beckerath 2012).*

Damodaram et al. publicaron en 2011 un meta-análisis basado en estudios recientes (1997-2011) en el que se analiza la morbi-mortalidad de los recién nacidos prematuros afectados de RCIU de causa placentaria (en este caso identificados con alteración demostrada del estudio Doppler prenatal) en comparación con la de los recién nacidos prematuros con crecimiento adecuado, excluyendo aquellos fetos afectados de malformaciones y/o aneuploidías (pero no

aquellos afectos de corioamnionitis). En dicha revisión se concluye que los RCIU prematuros tienen una mayor morbi-mortalidad que los prematuros con crecimiento normal. Concretamente los prematuros afectos de RCIU presentaron: menor Apgar a los 5 minutos y mayor incidencia de sepsis, de hemorragia intraventricular, de muerte intraútero y neonatal, de enterocolitis necrotizante y de complicaciones respiratorias. Estos riesgos parecen disminuir de forma global con la edad gestacional pero sin embargo se amplifican las diferencias entre los prematuros afectos de RCIU y los no afectos al acercarse al término (*Damodaram 2011*).

i. MUERTE FETAL, PÉRDIDA DEL BIENESTAR FETAL Y MUERTE NEONATAL

Los fetos afectos de RCIU presentan un aumento del riesgo de muerte fetal, pérdida del bienestar fetal y muerte neonatal en comparación con fetos no RCIU de igual edad gestacional (*Piper JM 1996, Bernstein IM 2000, Damodaram M 2011, Garite TJ 2004, Simchen MJ 2000, Figueras F-Gardosi J 2011*). En los casos de RCIU la investigación con Doppler de la arteria umbilical ha demostrado ofrecer una reducción del óbito fetal o muerte intraútero e incrementar la prematuridad sin aumentar la mortalidad neonatal (*Figueras F-Gardosi J 2011*). El riesgo de muerte intraútero, así como el de muerte neonatal, parece ser significativamente mayor en los fetos RCIU que presentan alteración del Doppler arterial y venoso respecto a los que presentan tan solo alteración del Doppler arterial (*Damodaram M 2011*).

ii. PREMATURIDAD Y COMPLICACIONES RELACIONADAS

Los recién nacidos prematuros afectos de RCIU tienen mayor riesgo de complicaciones respiratorias, tanto en lo que se refiere a distres respiratorio inicial (*Bernstein IM 2000, Piper JM 1996, Damodaram M 2011, Gilbert WM 2003, McIntire 1999, Garite TJ 2004, Longo S 2012*) como a broncodisplasia pulmonar (*Damodaram M 2011, Gilbert WM 2003*).

También se ha descrito un riesgo aumentado de enterocolitis necrotizante (*Damodaram M 2011, Bernstein IM 2000, Gilbert WM 2003, McIntire 1999, Garite TJ 2004, Simchen MJ 2000, Longo S 2012*), muerte neonatal (*Bernstein IM 2000, Damodaram M 2011, Piper JM 1996, Garite TJ 2004*), muerte intraútero (*Damodaram M 2011, Piper JM 1996*), sepsis (*Simchen MJ 2000, Damodaram M 2011*), Test de Apgar bajo a los 5 minutos (*Damodaram M 2011,*

Bernstein IM 2000, Gilbert WM 2003), alteración de la termorregulación (*Longo S 2012*) y retinopatía de la prematuridad (*Garite TJ 2004, Longo S 2012*).

Asimismo, estos recién nacidos también tienen mayor riesgo de presentar hemorragia intraventricular según algunos estudios (*Damodaram M 2011, Gilbert WM 2003, McIntire 1999*); este riesgo parece ser mayor en aquellos pacientes RCIU cuyo Doppler prenatal presentaba alteración arterial y venosa, y no solamente arterial (*Damodaram M 2011*). Aunque según algún otro estudio, los pacientes RCIU no tienen mayor riesgo de hemorragia intraventricular pero sí de leucomalacia periventricular y de aumento de ecogenicidades periventriculares transitorias (*Padilla-Gomes NF 2007*).

iii. OTRAS COMPLICACIONES NEONATALES

Los pacientes RCIU sufren ya in útero una alteración del crecimiento y de la maduración de determinados órganos, predominantemente de aquellos que no son especialmente preservados tras la redistribución hemodinámica.

La redistribución hemodinámica tiene lugar como consecuencia de la situación de hipoxia-isquemia fetal secundaria a la disfunción útero-placentaria. Los órganos más preservados son el cerebro y el corazón. El resto de órganos sufren menor llegada de flujo sanguíneo con la consecuente disminución de nutrientes y oxígeno: hígado, bazo, riñones, intestino, suprarrenales, páncreas y médula ósea (*Kliegman 2006, Miller J 2008, Wasiluk 2011, Simchen MJ 2000*).

Esto conlleva una disfunción de dichos órganos que confiere un mayor riesgo en el periodo neonatal de las siguientes alteraciones en sangre periférica (*Wasiluk A 2011, Kliegman 2006, Jones JN 1999, Boehm G 1990, Longo S 2012*):

1. Plaquetopenia por trombocitopenia deficiente debido a una disfunción o deficiente maduración hepática, esplénica y de la médula ósea, así como una excesiva eritropoyesis que condiciona una megacariopoyesis disminuida (*Wasiluk A 2011, Kliegman 2006, Jones JN 1999*).

2. Coagulopatía por consumo de factores de coagulación (debido a una situación de hiperviscosidad sanguínea asociada a policitemia y disfunción placentaria) así como por déficit de síntesis proteica debida a disfunción hepática (*Wasiluk A 2011, Kliegman 2006, Jones JN 1999*).
3. Leucopenia y neutropenia relacionada también con una excesiva eritropoyesis en los fetos RCIU que sufren hipoxia-isquemia (*Wasiluk A 2011, Simchen MJ 2000*).
4. Hipoglucemia inicial en parte por disfunción hepática (reservas bajas de glucógeno y neoglucogénesis deficiente o inmadura) (*Kliegman 2006*), y en parte también se ha descrito una mayor sensibilidad a la insulina en cuanto al uso celular de glucosa en estos pacientes en las primeras 48 horas de vida, que posteriormente se normaliza (*Bazaes RA 2003, Mericq V 2005*).
5. Hiper glucemia posterior por disfunción pancreática con hipoinsulinismo (*Jones JN 1999*)
6. Alteraciones lipídicas en sangre de cordón (*Kliegman 2006, Jones JN 1999*): disminución del contenido total de lípidos, con una proporción más baja de ácidos grasos esenciales, una proporción más alta de triglicéridos y una disminución de apolipoproteína A fetal más que placentaria. Estas alteraciones son compatibles con una disminución de la capacidad de hidrólisis de triglicéridos circulantes (con la consecuente disminución del depósito adiposo periférico), con un aporte disminuido de ácidos grasos esenciales (por insuficiencia útero-placentaria), con un aumento del uso de dichos ácidos grasos como fuente de energía alternativa, así como con una síntesis o secreción hepática fetal de apolipoproteína A deficitaria congruente con niveles bajos de colesterol HDL y con una capacidad disminuida de metabolizar VLDL.

Estas alteraciones tienen una serie de consecuencias clínicas importantes en el periodo neonatal: la plaquetopenia y la coagulopatía confieren un mayor riesgo de sangrado (*Wasiluk A 2011*), la leucopenia y disfunción inmunitaria confieren mayor riesgo de infecciones (*Wasiluk A 2011, Simchen MJ 2000*), las alteraciones del hepáticas y pancreáticas con alteración del metabolismo de la glucosa y del metabolismo lipídico hacen necesaria una estrategia nutricional específica para estos pacientes y confieren, entre otros, un mayor riesgo

de colestasis relacionada con la nutrición parenteral (*Baserga MC 2004*), de ictericia, y de intolerancia digestiva (*Leaf A 2012, Narang A 1997*).

Contrariamente a lo que se pensaba hasta hace poco, la redistribución hemodinámica para la preservación de los órganos prioritarios como son el corazón y el cerebro no impide que éstos también sufran algunas consecuencias de la hipoxia-isquemia y déficit de nutrientes a la que están expuestos debido a la insuficiencia útero-placentaria.

Se han demostrado alteraciones ecocardiográficas ya a nivel fetal en pacientes con RCIU, sobretodo disfunción diastólica, así como alteración de algunos biomarcadores de disfunción cardíaca como aumento de los niveles fetales de péptido natriurético tipo B (BNP) (*Crispi F 2009, Crispi F 2010, Crispi F 2012*). También se han detectado alteraciones estructurales y funcionales cerebrales ya en el periodo neonatal, mediante resonancia cerebral y tests de neuroconducta neonatal (Test de Brazelton), en los pacientes RCIU (*Tolsa CB 2004, Padilla N 2011*). Paralelamente en algunos estudios se han observado alteraciones de biomarcadores de daño cerebral en pacientes RCIU: por ejemplo elevaciones de la proteína S100B (tanto en sangre materna como de cordón de fetos RCIU) y disminuciones de la neurotropina NGF (disminución en sangre de cordón de fetos RCIU) (*Gazzolo D 2002, Gazzolo D 2006, Malamitsi-Puchner A 2006, Malamitsi-Puchner A 2007*).

D. REPERCUSIONES DEL RCIU EN LA INFANCIA Y EDAD ADULTA

i. PROGRAMACIÓN FETAL DE LAS ENFERMEDADES EN LA EDAD ADULTA Y RCIU

ENFERMEDADES EN LA EDAD ADULTA RELACIONADAS CON EL RCIU

Existen numerosos estudios epidemiológicos que avalan la relación entre el bajo peso al nacer y/o RCIU y el aumento del riesgo de enfermedades en la edad adulta (*Kaijser M 2008, Barker DJ 1989, Barker DJ 1989, Barker DJ 2007, Nesterenko 2009, Kanaka-Gantenbein C 2003, Zambrano E 2009, Saenger P 2007, Ibáñez L 1999, Ibáñez L Clin Endoc 2003, Ibáñez L Hum Reprod 2003, Ibáñez L 2001, Luo ZC 2010, Ojeda NB 2008, Gómez Roig MD 2011, Hales CN 2001, Longo S 2012, Harrington TA 2004, Chernaosek SD 2012, Mathew V 2012, Lim K 2011*).

Entre las enfermedades o alteraciones asociadas al bajo peso al nacer (BPEG) y/o RCIU destacan principalmente:

1. **Resistencia insulínica** (Nesterenko 2009, Kanaka-Gantenbein C 2003, Saenger P 2007, Ibáñez L 1998, Luo ZC 2010, Longo S 2012, Chernausek SD 2012),
2. **Dislipemia** (Kanaka-Gantenbein C 2003, Saenger P 2007, Ibáñez L 2001, Luo ZC 2010, Longo S 2012, Chernausek SD 2012),
3. **Obesidad** (Saenger P 2007, Kanaka-Gantenbein C 2003, Luo ZC 2010, Longo S 2012, Chernausek SD 2012),
4. **Incremento de los depósitos de grasa de distribución central predominantemente visceral** (Saenger P 2007, Ibáñez L Clin Endoc 2003),
5. **Enfermedad hipertensiva o hipertensión arterial (HTA)** (Nesterenko 2009, Kanaka-Gantenbein C 2003, Ojeda NB 2008, Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Barker DJ 1993, Chernausek SD 2012, Huxley RR 2000),
6. **Síndrome metabólico [HTA, resistencia a la insulina, obesidad y dislipemia]** (Saenger P 2007, Kanaka-Gantenbein C 2003, Luo ZC 2010, Chatelain P 2000, Sauer PJ 2007, Hales CN 2001, Longo S 2012, Chernausek SD 2012),
7. **Diabetes tipo 2 (DM2)** (Kanaka-Gantenbein C 2003, Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Barker DJ 1993, Hales CN 2001, Longo S 2012, Chernausek SD 2012, Whincup PH 2008),
8. **Cardiopatía isquémica y enfermedad coronaria** (Kaijser M 2008, Barker DJ 1993, Barker DJ 2007, Nesterenko 2009, Kanaka-Gantenbein C 2003, Ojeda NB 2008, Saenger P 2007, Longo S 2012, Huxley R 2007).

➔ Todas estas alteraciones parecen tener relación entre sí (Saenger P 2007).

Otras alteraciones descritas son: alteraciones renales (Saenger P 2007, Hallan S 2008, Ojeda NB 2008, Nesterenko 2009), alteraciones gonadales y reproductivas (disfunción ovulatoria, adrenarquia exagerada o prematura, pubarquia precoz, hiperandrogenismo ovárico, tamaño uterino y ovárico reducido, subfertilidad, hipospadias, criptorquidia y cáncer testicular) (Ibáñez L 1999, Ibáñez L Clin Endoc 2003, Ibáñez L Hum Reprod 2003, Ibáñez L 2001, Saenger P 2007, Kanaka-Gantenbein C 2003, Longo S 2012, Chernausek SD 2012), alteraciones pulmonares de tipo obstructivo (Saenger P 2007, Nesterenko 2009), alteraciones inmunológicas (Nesterenko 2009), osteoporosis (Saenger P 2007), alteraciones hepáticas (Saenger P 2007), alteraciones sensoriales visuales y auditivas (Saenger P 2007) y alteraciones neurológicas y psiquiátricas (Saenger P 2007, Longo S 2012, Kanaka-Gantenbein C 2003).

Un problema importante radica en que aún hoy en día la mayoría de los estudios hablan de una forma amplia de bajo peso al nacer (BPEG) sin definir de igual forma los pacientes. En pocos casos se consideran tan solo los verdaderos RCIU de causa placentaria, incluyendo a menudo aquellos pacientes constitucionalmente pequeños para la edad gestacional e incluso los pacientes con bajo peso al nacer debido a otros problemas intrínsecos fetales no secundarios a insuficiencia placentaria. Otro problema importante es que, aunque cada vez se dispone de mayor evidencia experimental, en la mayoría de casos se trata de estudios epidemiológicos y retrospectivos (*Luo ZC 2010, Ojeda NB 2008, Saenger P 2007*).

“PROGRAMMING” o PROGRAMACIÓN FETAL

En el RCIU se ha observado una afectación en la interrelación entre los sistemas endocrinos, metabólicos y mecanismos de homeostasis cardiovascular. Según la hipótesis de Barker y Hales, la exposición a condiciones ambientales desfavorables en un periodo de tiempo crítico puede ocasionar una reprogramación o "programming" endocrino-metabólico por parte del feto que le permite compensar el ambiente hostil en el útero (*Barker DJ 1989, Barker DJ 2007, Barker DJ 1993, Hales CN 2001*). Este "programming" que frecuentemente permite sobrevivir al periodo fetal puede conllevar consecuencias negativas postnatales tanto neonatales como en la infancia (incluyendo talla baja permanente y/o estado pro-inflamatorio), así como en la edad adulta (*Hales CN 2001, Luo ZC 2010, Chernausek SD 2012*).

Así pues, los eventos adversos fetales en periodos críticos de vulnerabilidad podrían ser factores clave para el desarrollo de determinadas patologías en la edad adulta, debido a una programación o "programming" fetal a diferentes niveles metabólicos. Por otro lado, parece ser que también el periodo postnatal inmediato es crítico. Se ha observado que la secuencia de bajo peso al nacer seguido de una ganancia de peso rápido durante el periodo postnatal temprano ("catch-up" positivo) se asocia a un incremento del riesgo de sufrir las patologías antes descritas. Esto pone de relevancia que el periodo crítico para el desarrollo de enfermedades en la edad adulta incluye, además del periodo fetal, el postnatal inmediato, debiendo entonces hablar de "developmental programming" más que de "fetal programming" metabólico (*Ibáñez L Clin Endoc 2003, Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Chernausek SD 2012*).

Los mecanismos responsables de este "programming" fetal o postnatal temprano de algunas enfermedades en la edad adulta aún se conocen poco. Sin embargo, disponemos de algunos

2- Genotipo ahorrador (*Saenger P 2007*): teoría propuesta por Neels en los años 1960, sugiere la existencia de genes que promueven la supervivencia y crecimiento del feto en un ambiente desfavorable y que a su vez promueven la resistencia insulínica en un ambiente postnatal nutricional favorable. En este sentido se ha observado en humanos una asociación entre la variante de clase III del gen de insulina *INS VNTR* y bajo peso al nacer, pero la implicación de múltiples genes parece más probable.

3- Alteración del tejido adiposo y resistencia insulínica (*Saenger P 2007, Mathew V 2012, Körner A 2007, Briana DD 2009*): los recién nacidos con bajo peso al nacer para la edad gestacional presentan al nacimiento mucho menos tejido adiposo que los recién nacidos de peso adecuado. Pero en la edad adulta se observa a menudo lo contrario, así como una función anómala del tejido adiposo en aquellos con antecedente de bajo peso para la edad gestacional. También se ha visto que al nacer los RCIU presentan niveles más bajos de leptina que posteriormente en la infancia y edad adulta aumentan siendo incluso más elevados que en los controles, indicando una cierta resistencia a la leptina en la infancia y edad adulta que promovería el apetito y el crecimiento recuperador. Se han estudiado los niveles de adiponectina sin resultados concluyentes y se está estudiando el papel de otras adipocitoquinas como: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la interleuquina 6 (IL-6), la resistina, la apelina y la visfatina. Así pues, se ha sugerido que la función y morfología del tejido adiposo se encuentra alterada (o reprogramada) tras un periodo de restricción del crecimiento intrauterino, y que esta alteración podría contribuir de forma crítica en las complicaciones metabólicas posteriores asociadas al RCIU y/o bajo peso al nacer.

4- Crecimiento recuperador postnatal acelerado (*Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Mathew V 2012, Nesterenko 2009*): se ha asociado la rápida recuperación de crecimiento postnatal con el desarrollo de resistencia insulínica y alteraciones relacionadas como el síndrome metabólico. El mayor acúmulo de tejido graso que de tejido magro, y con disposición de predominio abdominal-visceral, que tiene lugar durante el crecimiento recuperador gracias a la exposición de nutrientes abundantes tras una situación de carencia podría contribuir al desarrollo de estas alteraciones. También el rápido aumento postnatal de los niveles de insulina e IGF-1 que parece tener lugar en estos niños RCIU podría ocasionar una reprogramación metabólica con desarrollo de insulinoresistencia de los tejidos (acostumbrados a niveles deficitarios) como mecanismo defensivo contra la hipoglucemia. Hay varios estudios epidemiológicos en humanos que respaldan esta teoría, y también algunos estudios experimentales en animales.

5- Reprogramación de ejes hormonales: del eje GH-IGF y del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal –HHA- (Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Mathew V 2012, Phillips DI 2007):

Reprogramación del eje GH-IGF: tanto IGF-1 como IGF-2 son factores clave para el correcto crecimiento y desarrollo fetal. Se han descrito alteraciones en los niveles de GH (altos), IGF-1 (bajos) e IGFBP-3 (bajos) en sangre de cordón en los recién nacidos con bajo peso y/o RCIU (patrón consistente con insensibilidad a la GH y con resistencia insulínica), que se normalizan tras el nacimiento excepto en algunos niños que no realizan crecimiento postnatal recuperador. Asimismo, también se han descrito valores más bajos de IGF-1 en edades posteriores en niños con antecedente de bajo peso al nacer en comparación con niños nacidos con peso adecuado para la edad gestacional independientemente del catch-up. En adultos se han relacionado niveles bajos de IGF-1 con aumento del riesgo de cardiopatía isquémica.

Reprogramación glucocorticoidea o del eje HHA: la malnutrición fetal en la restricción del crecimiento intrauterino puede asociarse con una sobreexposición a glucocorticoides, y esta sobreexposición puede producir una reprogramación a nivel de los sistemas cardiovascular, endocrinológico y metabólico. Normalmente los niveles de glucocorticoides maternos son más elevados que los fetales, gracias a la barrera placentaria que mediante la enzima placentaria 11-beta-HSD2 cataliza los glucocorticoides endógenos maternos en formas inertes. Sin embargo, los glucocorticoides sintéticos (dexametasona, betametasona) comúnmente administrados a mujeres gestantes con riesgo de parto prematuro, son sustratos pobres de esta enzima placentaria. Así pues, ya sea debido a la administración exógena de glucocorticoides o a la alteración de la barrera placentaria por insuficiencia placentaria, en los RCIU podría tener lugar una disfunción del eje HHA que podría relacionarse en el adulto con hipertensión e insulino-resistencia. En animales disponemos de suficiente evidencia que apoya esta posibilidad de reprogramación glucocorticoidea. Sin embargo, en humanos disponemos por el momento de pocos estudios con escasa o inconsistente evidencia que respalde esta teoría.

6- Cambios epigenéticos (Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Zambrano E 2009, Migicovsky Z 2011, Chernausk SD 2012, Mathew V 2012, Sebert S 2011, Fu Q 2009): los mecanismos epigenéticos regulan procesos fisiológicos importantes como la diferenciación celular a partir de células progenitoras y el desarrollo tanto intrauterino como a lo largo de toda la vida del individuo. Los cambios epigenéticos son modificaciones de la cromatina o del DNA que no alteran la secuencia del DNA en sí sino su accesibilidad para la maquinaria de transcripción, es

decir que afectan a la expresión génica. Ejemplos de modificaciones epigenéticas incluyen: metilación del DNA y acetilación/metilación de histonas. Se ha demostrado que la exposición a determinados cambios en el entorno en períodos críticos puede alterar de manera persistente el patrón normal de metilación del DNA y ocasionar efectos biológicos adversos, incluso determinadas enfermedades como por ejemplo el cáncer. Estos cambios pueden ser temporales o estables, y se pueden transmitir de generación en generación. En estudios experimentales en animales se ha demostrado la transmisión de una generación a la siguiente de un fenotipo “reprogramado” en lo que se refiere a peso al nacimiento, disfunción metabólica, presión arterial y disfunción vascular. Sin embargo, no disponemos de estudios en humanos que relacionen eventos adversos perinatales potencialmente reprogramadores con cambios epigenéticos del desarrollo y el riesgo posterior de síndrome metabólico y trastornos asociados en la edad adulta.

7- Estrés oxidativo (Roberts JM 2001, Luo ZC 2010, Mathew V 2012, Ojeda NB 2008, Sebert S 2011, Nesterenko 2009, Llurba E 2004, Llurba E 2005): puesto que muchas de las causas y/o condiciones relacionadas con la restricción del crecimiento intrauterino se han asociado al estrés oxidativo, éste podría ser el nexo común entre la RCIU y el riesgo elevado de síndrome metabólico y alteraciones relacionadas en la edad adulta. La reprogramación por estrés oxidativo podría actuar directamente mediante modulación de la expresión génica (epigenética) o indirectamente mediante los efectos de determinadas moléculas oxidadas (por ejemplo causando apoptosis celular en determinados órganos). Hay suficiente evidencia experimental para demostrar que tanto el eje de funcionamiento de la insulina como los sistemas de regulación de la presión arterial pueden ser dianas de la reprogramación mediada por estrés oxidativo en el periodo prenatal o postnatal temprano. Sin embargo, esta hipótesis de la reprogramación mediada por estrés oxidativo requiere de su validación con datos epidemiológicos que relacionen biomarcadores de estrés oxidativo perinatal con el síndrome metabólico del adulto.

8- Hipoxia prenatal (Luo ZC 2010): la hipoxia crónica puede ser secundaria a un flujo útero-placentario disminuido, y éste puede ocasionar restricción del crecimiento intrauterino de forma independiente de la malnutrición. La hipoxia crónica prenatal se ha relacionado con aumento de la susceptibilidad a la lesión cardíaca por isquemia-reperfusión en la vida adulta. Disponemos de datos experimentales que demuestran alteraciones de la función y estructura cardíaca secundarias a la hipoxia crónica, pero sin embargo aún faltan estudios epidemiológicos que valoren si se trata de efectos transitorios o permanentes.

9- Número de células madre reducido (*Luo ZC 2010*): tras la organogénesis, la capacidad de división de las células para autorenovarse o autorepararse queda limitada, aunque aún quedan algunas células madre en varios tejidos del organismo en la vida postnatal. Esta teoría sugiere que el RCIU asocia un número reducido de células madre en los tejidos, con el consecuente agotamiento de la función de algunos órganos ante aumentos importantes de las demandas. Algunos pacientes diabéticos presentan un número reducido de células beta pancreáticas antes del inicio de la enfermedad. Aunque disponemos de estudios experimentales en animales que apoyan esta teoría, no disponemos aún de datos en humanos que relacionen el número de células madre con el “programming” del síndrome metabólico en el adulto.

10- Otras teorías o mecanismos estudiados (*Nesterenko 2009, Crispi F 2010*): alteración del sistema inmunológico con cambios en la colonización de la flora intestinal, disminución del número de nefronas, alteraciones de la leptina, alteraciones mitocondriales, lesión cardiovascular primaria, etc.

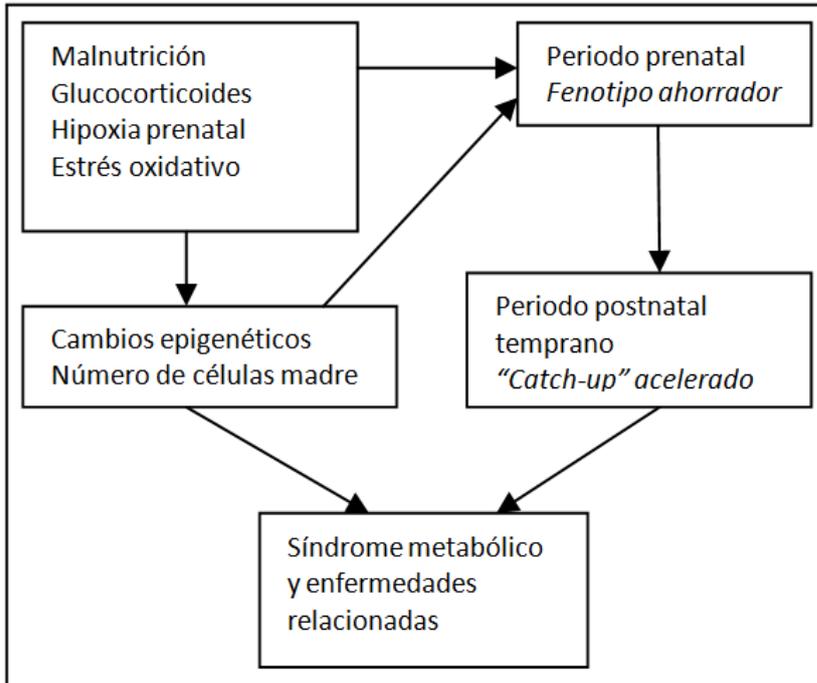
El principal problema es que la mayoría de estas hipótesis se basan en estudios experimentales en animales, siendo un problema su extrapolación al ser humano. La gestación en el ser humano es mucho más compleja que en la mayoría de mamíferos, y en concreto la preeclampsia es una complicación del embarazo exclusiva del ser humano (*Luo ZC 2010, Mathew V 2012*).

Además, es poco probable que una sola de estas hipótesis explique todo el “fetal/developmental programming”, sino que éste podría venir determinado por la interrelación de todas o algunas de ellas (*Luo ZC 2010, Nesterenko 2009*). En la figura 4 se esquematizan las diferentes interrelaciones que se podrían establecer entre las diferentes hipótesis o mecanismos fisiopatológicos para dar lugar a esta programación perinatal del síndrome metabólico y enfermedades relacionadas en la vida adulta (*Luo ZC 2010*).

Así pues, son necesarios estudios que analicen en animales los múltiples mecanismos fisiopatológicos propuestos, así como estudios prospectivos en humanos que relacionen biomarcadores intrauterinos de los mecanismos propuestos con el desarrollo posterior del síndrome metabólico o con biomarcadores relacionados con el mismo (*Luo ZC 2010*).

Un mejor conocimiento de los mecanismos reponsables de la programación fetal o postnatal precoz es la clave para desarrollar estrategias preventivas y/o terapéuticas desde la etapa prenatal y postnatal precoz para luchar contra la epidemia mundial actual de síndrome metabólico y enfermedades relacionadas en el adulto (Luo ZC 2010, Chernausek 2012, Sebert S 2011, Nesterenko 2009).

Figura 5. Interrelaciones posibles entre los mecanismos de “programming”
(Adaptación de Luo ZC 2010)



Por otro lado, ya hay algunos estudios que han analizado la reversibilidad de la programación metabólica tanto a nivel postnatal inmediato como a nivel prenatal. Por ejemplo, Vickers et al. han observado que la administración de leptina en el periodo neonatal inmediato a ratas que han sufrido malnutrición intraútero revierte el fenotipo metabólico de resistencia a la insulina y obesidad que hubieran presentado al ser alimentadas con una dieta rica en grasas postnatalmente (Saenger P 2007). En la línea del estrés oxidativo, Chappell et al. observaron que la administración de antioxidantes (vitamina C y E) a mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia en etapas tempranas de la gestación (16-22 semanas de gestación) disminuye el estrés oxidativo, la activación endotelial, y la frecuencia de preeclampsia (Roberts JM 2001, Chappell LC 1999, Ojeda NB 2008).

iii. DESARROLLO ENDOCRINO-METABÓLICO. RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO, RESISTENCIA INSULÍNICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

1. CRECIMIENTO RECUPERADOR POSTNATAL O “CATCH-UP GROWTH”

El crecimiento recuperador postnatal o “catch-up growth” se define de forma genérica por una velocidad de crecimiento (de peso y/o talla) superior a la media para una determinada edad cronológica y sexo. Algunas definiciones se basan en el alcance de valores de normalidad de talla y/o peso según las curvas poblacionales a una determinada edad (por ejemplo alcanzar talla y/o peso por encima de -2DS a los 2 o a los 3 años), pero estas definiciones resultan insuficientes puesto que no tienen en cuenta ni el punto de partida, ni la velocidad de crecimiento, ni la talla diana del niño en función de la talla de los padres (*Saenger P 2007*).

Por este motivo, algunos autores prefieren considerar el “catch-up” en función del punto de partida y de la aceleración de la velocidad de crecimiento, definiéndolo a menudo por un aumento en el z-score o desviación estándar (DS) de peso y/o talla igual o superior a 0.67DS, que corresponde a la amplitud de cada banda limitada por dos líneas de percentil en las gráficas estándar de crecimiento (*de Beer M 2009*).

El “catch-up” puede ser precoz (antes del año de vida) o más tardío, pero casi siempre tiene lugar antes de los 2-3 primeros años de vida (*Saenger P 2007*).

Los mecanismos responsables del crecimiento recuperador postnatal de los pacientes RCIU aún no están bien identificados (*Saenger P 2007*). Y el problema es que la mayoría de estudios no diferencia los verdaderos RCIU de causa placentaria del resto de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional.

Según algunos estudios realizados en recién nacidos a término, los recién nacidos con BPEG/RCIU presentan niveles de GH altos, niveles de IGF-1 y de IGFBP-3 bajos, y niveles de IGFBP-1 y de IGFBP-2 altos en sangre de cordón (patrón compatible con insensibilidad a la GH y con resistencia insulínica), pero éstos se normalizan rápidamente tras el nacimiento (sobre los 3 meses) (*Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Mathew V 2012, Martos-Moreno GA 2009, Fu Q 2009*).

Sin embargo, los niveles de IGF-1 permanecen bajos en los niños nacidos con bajo peso y/o RCIU que no realizan “catch-up” a los 2 años de vida (considerando aquí como “catch-up” una

talla menor a -2DS a los 2 años) (Saenger P 2007). Asimismo, también se han descrito valores más bajos de IGF-1 y de la ratio IGF-1/IGFBP-3 en edades posteriores en niños y adultos con antecedente de bajo peso al nacer en comparación con niños con antecedente de peso adecuado para la edad gestacional al nacer independientemente del “catch-up” (Saenger P 2007, Chernausek 2012).

Es importante en este sentido destacar que en adultos se han relacionado niveles bajos de IGF-1 con riesgo de cardiopatía isquémica, por lo que el estudio de las alteraciones de este eje es relevante en los pacientes RCIU (Saenger P 2007). Algunos estudios han observado también niveles más altos de cortisol plasmático en ayunas en aquellos niños con antecedente de BPEG/RCIU que no han realizado crecimiento recuperador postnatal (Saenger P 2007). El cortisol podría actuar además en el periodo perinatal limitando la proteólisis de IGFBP-3 con la consecuente menor disponibilidad de IGF circulante y el consecuente menor crecimiento (Saenger P 2007).

Durante las fases de crecimiento recuperador se ha observado un mayor acúmulo o recuperación de masa grasa que de masa magra o muscular, acumulándose el tejido graso en mayor proporción en la zona abdominal o central (Saenger P 2007). Esto se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, mediante mecanismos de reprogramación metabólica que perduran en el tiempo (Saenger P 2007).

El crecimiento recuperador en los primeros meses de vida parece ser crucial para la salud en la vida adulta, y es en este breve periodo en el que ocurre la principal parte del “catch-up” en la mayoría de los RCIU y/o BPEG –hasta el 80% en los primeros 6 meses- (Saenger P 2007). Sin embargo, los niños prematuros suelen realizar el catch-up de forma más lenta (Saenger P 2007).

Según la mayor parte de la literatura, los RCIU y/o BPEG presentan una incidencia de crecimiento recuperador postnatal de alrededor del 80-90% a los 2-3 años, lo que significa que solo un 10-20% no recupera el peso o la talla, a menudo presentando talla baja persistente (Carrascosa A. J *Pediatr Endocrinol Metab* 2004, Saenger P 2007, Chernausek SD 2012).

En los recién nacidos prematuros puede haber una restricción del crecimiento extrauterino añadida debido a la hospitalización, morbilidad asociada y dificultad de aporte nutricional postnatal óptimo. Por este motivo, a menudo el índice de “catch-up” en prematuros de bajo

peso o RCIU es menor, e incluso retardado ocurriendo de forma más significativa a partir de los 4 años, sobre todo en aquellos recién nacidos más inmaduros (<28 semanas de gestación). Entre los prematuros de peso adecuado (<32 semanas de gestación) se han descrito porcentajes de talla baja a los 5 años de hasta un 10% (Saenger P 2007).

Según la mayoría de estudios parece que los pacientes con bajo peso al nacimiento y/o RCIU ven su morbilidad, a nivel de riesgo metabólico y cardiovascular, aumentada a medio-largo plazo si presentan crecimiento postnatal recuperador (Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Mathew V 2012, Lim K 2011, Sauer PJ 2007, Chernausek 2012). De aquí deriva el que diversos autores cuestionen la actual tendencia a la sobrealimentación tanto calórica como proteica en estos pacientes tras el nacimiento en aras de obtener un crecimiento recuperador, siendo quizá más adecuado para su metabolismo el intentar mantener el mismo ritmo de crecimiento extraútero que intraútero (Nesterenko 2009).

Sin embargo, pocos autores como por ejemplo Chatelain sugieren que aquellos recién nacidos que no presentan un “catch-up” growth son más propensos a presentar estas patologías (Chatelain P 2000). Por otro lado, también numerosos estudios encuentran una asociación entre la ausencia de crecimiento recuperador postnatal y una mayor afectación del neurodesarrollo a nivel cognitivo, motor y conductual (Saenger P 2007, Sauer PJ 2007, Nesterenko 2009).

En algunos casos de BPEG y/o RCIU que no presentan crecimiento postnatal recuperador a nivel de talla, se considera la opción de tratamiento con hormona de crecimiento (GH) (Chatelain P 2000, Saenger P 2007, Chernausek SD 2012). Este tratamiento se aprobó en Estados Unidos en el 2001 por la FDA (“Food and Drug Administration”) con la indicación de bajo peso al nacer sin “catch-up” a los 2 años (talla < -2 DS); sin embargo en Europa se aprobó en el 2003 por la EMEA (“European Agency for the Evaluation of Medicinal Products”) con la indicación de bajo peso al nacer sin “catch-up” a los 4 años (talla menor a -2,5 DS) (Saenger P 2007), y a dosis más restrictivas. Esta diferencia se debe a que en Europa se consideró que aún existe entre los 2 y los 4 años una pequeña posibilidad de “catch-up” espontáneo, sobretodo entre aquellos pacientes más prematuros.

Por otro lado, aún quedan algunas cuestiones por resolver acerca de la seguridad y eficacia de dicho tratamiento (Chernausek SD 2012). El grupo de bajo peso para la edad gestacional es muy heterogéneo y las causas para una talla baja persistente pueden ser muy diversas,

afectando así a la eficacia del tratamiento en algunos casos, siendo la respuesta a la GH muy variable a nivel de talla final. Datos recientes parecen reportar una tasa de eventos adversos asociados al tratamiento muy baja, reforzando la seguridad del tratamiento (*Chernausek SD 2012*). Pero, entre otras cosas, aún queda por determinar: 1) la influencia a largo plazo de dicho tratamiento sobre la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, 2) si dicho tratamiento tiende a normalizar la composición corporal en el caso de que esté alterada, y 3) si el tratamiento con GH altera el riesgo de padecer síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, ya sea de forma negativa o positiva (*Chernausek SD 2012, Chatelain P 2000*).

2. COMPOSICIÓN CORPORAL (CON DXA)

En adultos se ha descrito una relación entre la resistencia a la insulina, con mayor riesgo metabólico y cardiovascular, y un aumento de adiposidad, sobretodo central y visceral (*Sauer PJ 2007, Harrington TAM 2004*). Diversos estudios relacionan un bajo peso al nacer (así como también un peso excesivamente elevado) con un aumento de la adiposidad central en la adolescencia y edad adulta, sobretodo tras un crecimiento postnatal recuperador (*Sauer PJ 2007, Harrington TAM 2004, Ekelund U 2006*). Sin embargo, el papel de la adiposidad central en la infancia como marcador de mayor morbilidad metabólica y cardiovascular en la edad adulta aún no está suficientemente demostrado (*Harrington TAM 2004*).

TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

En pediatría disponemos de varias técnicas para la medida de la adiposidad y de la composición corporal, todas indirectas (las directas solo se pueden realizar en cadáveres):

1 - **Técnicas predictivas (doblemente indirectas)** : estas técnicas hacen una medición directa, por ejemplo del grosor del pliegue cutáneo o de la impedancia bioeléctrica del cuerpo a una pequeña corriente eléctrica, y a partir de ésta y basándose en datos de referencia y algoritmos específicos, predicen un compartimento y de ahí la composición corporal (*Helba M 2009*):

- a. Medida del grosor de los pliegues subcutáneos : permite hacer una estimación de la cantidad de grasa subcutánea, y también obtener, mediante determinadas ecuaciones en función de edad y sexo, una estimación de la cantidad total de grasa corporal. Se trata de un método poco preciso, con baja fiabilidad en cuanto a la

predicción de masa grasa total real y con gran variabilidad interinvestigador (*Helba M 2009*).

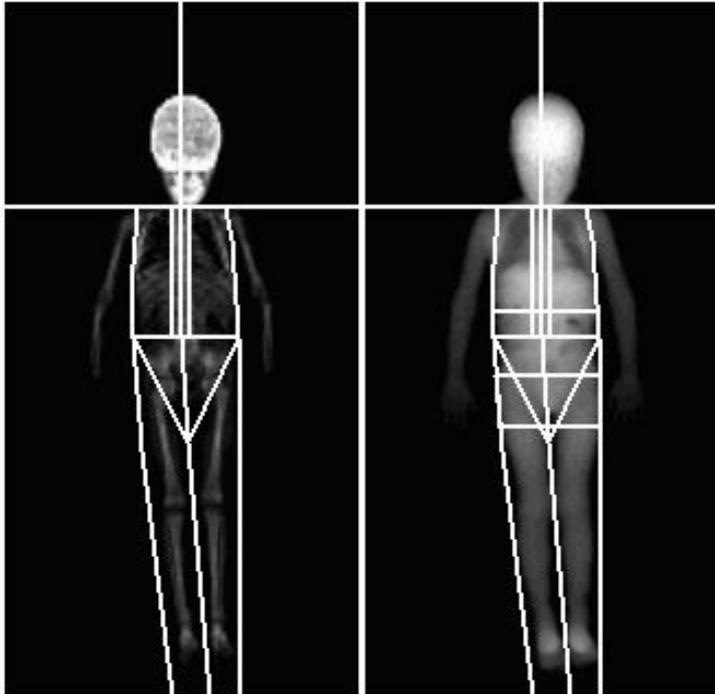
- b. Bioimpedanciometría eléctrica (BIA): es una técnica que se basa en la diferente conductancia eléctrica entre los tejidos libres de grasa (con alto contenido en agua y electrolitos) y los tejidos grasos. Es una técnica simple, fiable y no invasiva. Pero es poco precisa, depende mucho del grado de hidratación y niveles de electrolitos, puede infravalorar la cantidad de masa grasa y no está bien validada en niños pequeños (*Atherton RR 2013, Helba M 2009*).

2 - Técnicas compartimentales (indirectas) : estas técnicas miden directamente uno o más compartimentos (por ejemplo el agua corporal total) y predicen el resto de componentes corporales mediante algoritmos y datos de referencia (*Helba M 2009*):

- a. Absorciometría de doble energía de haz de rayos X (DXA o DEXA por las siglas en inglés "Dual-energy X-ray absorbiometry"): Esta técnica tiene su origen en la absorciometría de fotón doble, en la cual la transmisión de dos energías gamma a través de los tejidos permite conocer la composición corporal, pero en la absorciometría radiológica de doble energía la fuente de radioactividad es sustituida por un tubo de rayos X. El desarrollo de la DEXA ha mejorado considerablemente la precisión de las medidas de contenido mineral óseo y de composición corporal de masa grasa y masa magra en la investigación y en la práctica clínica pediátricas (*Atherton RR 2013, Helba M 2009*). En cuanto a la precisión y reproducibilidad, la variabilidad entre diferentes mediciones estudiada "in vivo" es de alrededor del 2-2,5% para los tres compartimentos (graso, magro y óseo) (*Leonard CM 2009*). Se trata de una técnica segura y no invasiva. La radiación que supone es bajísima, entre 5 y 10 microSv (con los nuevos equipos incluso es menor, alrededor 0.3 microSv), que es inferior al equivalente de exposición a radiación natural durante 1 día y a una décima parte de la radiación que supone una radiografía torácica simple (*Ibáñez L 2006, Helba M 2009, Manual Lunar Prodigy Advance GE*). Es relativamente rápida y fácil de realizar en niños, con una duración de entre 5 y 10 minutos, y no suele requerir sedación. Es la técnica más avalada tanto a nivel clínico como a nivel de investigación (*Jakubowska-Pietkiewicz E 2009, Bridge P 2011, Helba M 2009, Atherton RR 2013*). Sin embargo, el principal inconveniente es que, aunque mide la masa grasa en diferentes regiones, no

puede distinguir entre la grasa visceral y la subcutánea (Helba M 2009). Por otro lado, aunque disponemos de algunos estudios en recién nacidos y en niños en edad escolar y adolescentes que proporcionan valores de referencia de composición corporal con DEXA, apenas hay estudios de valores de referencia de composición corporal con DEXA en edad preescolar (Helba M 2009, Harrington TAM 2004, Atherton RR 2013).

Figura 6. Imagen de DEXA corporal de niño de 3 años (fuente propia)



- b. Otras técnicas: técnicas de dilución (isotópica/no-isotópica) y técnicas de desplazamiento de agua o aire (hidrodensitometría o pletismoografía por desplazamiento de aire): aunque su uso junto con la DEXA permite realizar el análisis de la composición corporal de forma más completa (modelo 4C o de los cuatro compartimentos), que es considerado el “gold-standard”, se trata de técnicas más invasivas, costosas y complejas de realizar, por lo que se utilizan poco hoy en día (solo en investigación) y menos en niños (Atherton RR 2013).

3 - Otras técnicas radiológicas :

- a. Resonancia magnética nuclear corporal (RMN) : permite estimar la cantidad total de tejido adiposo mediante la toma de cortes axiales del cuerpo a diferentes niveles con el cálculo del área grasa de cada corte y el posterior cálculo del

volumen total corporal de grasa. Permite distinguir los tejidos blandos (grasa, músculo y sangre) de las estructuras óseas. Una de las principales ventajas es que distingue bien entre el tejido graso subcutáneo y el visceral. Pero el principal inconveniente es que es muy cara y complicada de realizar por la larga duración de exposición requiere. Además, se obtienen valores de volúmenes y no de masa como en otras técnicas como la DEXA, por lo que para calcular la masa a partir del volumen se asumen niveles de hidratación y de densidad de los tejidos. Esto hace que esta técnica no sea directamente comparable con las técnicas compartimentales más validadas (*Helba M 2009*).

- b. Tomografía axial computarizada (TAC) : funciona de forma similar a la RMN y tiene las mismas ventajas a nivel de valoración de tejido graso subcutáneo y visceral, pero no da una valoración completa de todos los compartimentos corporales y debido al elevado coste y a la gran cantidad de radiación que supone no se suele utilizar ni en clínica ni en investigación, y aún menos en niños (*Helba M 2009*).

COMPOSICIÓN CORPORAL Y RCIU

La composición corporal de los recién nacidos afectados de BPEG / RCIU es diferente de la de los recién nacidos de peso adecuado (*Lapillonne A 1997, Harrington TA 2004*). En los pocos estudios en los que se han empleado métodos precisos para la medición del tejido graso corporal se han corroborado estas diferencias. En concreto los RCIU/BPEG tienen un menor porcentaje de tejido graso corporal (17% versus 23%), principalmente debido a una reducción del tejido adiposo subcutáneo sin apenas variación del tejido adiposo intraabdominal (*Harrington TA 2004*).

Por el contrario, esta tendencia parece cambiar en edades posteriores (adolescencia, edad adulta) aumentando más el tejido graso sobretodo central en los RCIU/BPEG respecto a los de peso adecuado, hecho potenciado por el crecimiento recuperador postnatal (*Chernausek 2012, Leunissen RWJ 2009, Ekelund U 2006*).

En niños preescolares y prepuberales con antecedente de RCIU disponemos de escasos estudios sobre composición corporal y distribución de tejido graso, pero los pocos datos que existen sugieren que se produce un progresivo aumento de tejido graso central de predominio visceral sobretodo entre los 2 y los 6 años de edad en aquellos niños con antecedente de BPEG

que realizan “catch-up” espontáneo (*Ibáñez L 2006, Ibáñez L 2008, Ibáñez L 2011*), que además se asocia a biomarcadores plasmáticos de resistencia insulínica y riesgo (elevación de IFG-1, descenso de SHBG, aumento del cociente N/L, elevación de insulina).

Paralelamente, también se ha descrito un mayor acúmulo de grasa global y central en los niños prematuros respecto a los niños nacidos a término independientemente del peso al nacer (*Sauer PJ 2007*).

El problema es que la mayoría de estudios de composición corporal realizados con métodos compartimentales o radiológicos (los más precisos) en niños RCIU en edad preescolar incluyen todos los pacientes con BPEG sin ser necesariamente verdaderos RCIU, además de contar con muestras pequeñas.

Tanto el aumento del tejido graso corporal total como su diferente distribución más central podrían estar relacionados con el aumento del riesgo cardiovascular en la edad adulta (*Sauer PJ 2007*). Esto reforzaría la teoría de que la resistencia a la insulina y el aumento de adiposidad central podrían ser los mecanismos subyacentes en la relación entre bajo peso al nacimiento, crecimiento postnatal excesivo y riesgo de diabetes tipo 2 así como de enfermedad cardiovascular en la vida adulta (*Mericq V 2005, Ibáñez L 2006, Ibáñez L 2008, Ibáñez L 2011*).

3. BIOMARCADORES PLASMÁTICOS RELACIONADOS

La enfermedad cardiovascular tiene una etiología multifactorial, incluyendo componentes ateroscleróticos, protrombóticos e inflamatorios. Se ha relacionado con el síndrome metabólico y la resistencia insulínica. Existen determinados biomarcadores en sangre periférica que se han documentado en relación con el síndrome metabólico, la resistencia insulínica y el riesgo cardiovascular. La mayoría de estos biomarcadores están bien estudiados en adultos. En los últimos años algunos también están empezando a ser estudiados en niños, sobretodo en edad escolar o adolescentes. Sin embargo, disponemos de escasos estudios en edad preescolar, y menos aún en pacientes afectos de RCIU.

En adultos con antecedente de bajo peso al nacer (no necesariamente RCIU) se ha descrito ampliamente un aumento de los parámetros relacionados con la resistencia insulínica y síndrome metabólico. Pero también algunos estudios en niños con antecedente de bajo peso al nacer han detectado indicadores de resistencia insulínica (*Saenger P 2007*).

BIOMARCADORES HORMONALES :

En adultos, la alteración del estudio de la sensibilidad insulínica, valorada por ejemplo con el índice HOMA de resistencia a la insulina, se ha relacionado con síndrome metabólico y resistencia insulínica, factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El índice de resistencia a la insulina (HOMA, Homeostasis Model Assessment) es un modelo bien validado que determina la resistencia periférica a la insulina, y viene definido por el cociente: $\text{insulinemia } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucemia basal (Mol/L)} / 22.5$ (*Borai A 2011*). En adultos se ha establecido el valor de corte del índice HOMA para considerar que existe resistencia insulínica en $>2,5$, sin embargo en niños aún no queda claro, situándose alrededor de 3-3,2 (o incluso superior) en adolescentes y alrededor de 2,4 en preadolescentes según los estudios realizados (*Keskin M 2005, Tresaco B 2005, Kurtoglu S 2010*), siendo algo más bajos los puntos de corte en el sexo femenino. La insulino-resistencia se ha relacionado claramente con mayor riesgo de síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (*Keskin M 2005, Tresaco B 2005, Kurtoglu S 2010, Saenger P 2007*).

En recién nacidos con bajo peso al nacer (BPEG) se ha observado un aumento en la sensibilidad a la insulina en cuanto a la utilización celular de glucosa en las primeras 48 horas de vida, pero con una posterior disminución de forma marcada en los primeros meses de vida en aquellos que presentan un crecimiento postnatal recuperador (*Bazaes RA 2003, Mericq V 2005, Lim K 2011, Wang X 2007*). Asimismo, en niños con antecedente de RCIU/BPEG se han visto niveles más elevados de insulina, niveles más elevados de HOMA-IR y menor sensibilidad a la insulina, sobretodo en aquellos con crecimiento postnatal excesivo y/o sobrepeso en edad escolar prepuberal (más de 5 años) (*Krochik AG 2010, Evagelidou EN 2007*). Sin embargo, no hemos encontrado estudios al respecto realizados en edad preescolar.

Los niveles de glucosa plasmática están principalmente regulados por las concentraciones plasmáticas de insulina, pero también el IGF-1 juega un papel complementario en la homeostasis de la glucosa mediante su actividad “insulin-like” en las células diana. Las concentraciones circulantes de IGF-1 son reguladas por interacciones con las IGFBPs (“insulin-like growth factor binding proteins”) que son sus proteínas transportadoras. La proteína transportadora más abundante es la IGFBP-3, ya que el 75-80% del IGF circulante se encuentra unido a ella formando un complejo ternario junto con la subunidad ácido-lábil del IGF (ALS) (*Saenger P 2007*).

En adultos se han relacionado niveles bajos de IGF-1 y de IGFBP-3 con riesgo de cardiopatía isquémica, síndrome metabólico e insulino-resistencia (*Higashi Y 2012, Mohanraj L 2013*,

Saenger P 2007, Fu Q 2009). Parece que el IGF-1 podría reducir el riesgo de aterosclerosis. Los mecanismos potenciales para su efecto antiaterosclerótico incluirían: reducción del estrés oxidativo, disminución de la apoptosis celular, disminución de la señalización pro-inflamatoria, y reducción de la disfunción endotelial (*Higashi Y 2012*). Los mecanismos por los que IGFBP-3 se relaciona con el síndrome metabólico aún no están bien definidos, pero parece que podría tener una acción anti-inflamatoria independiente de IGF inhibiendo la insulino-resistencia y las manifestaciones precoces de aterosclerosis inducidas por citoquinas (*Mohanraj L 2013*). Esto es relevante puesto que se han detectado niveles alterados de IGF-1 y de IGFBP-3 en pacientes RCIU (*Martos-Moreno GA 2009, Saenger P 2007, Fu Q 2009*). Concretamente niveles bajos de IGF-1 e IGFBP-3 en sangre de cordón de recién nacidos afectados de RCIU (*Martos-Moreno GA 2009*), así como en sangre periférica de niños nacidos RCIU que no realizan “catch-up” a los 2 años de vida (entendiendo como “catch-up” talla < -2 ds a los 2a) (*Saenger P 2007, Fu Q 2009*). También valores más bajos de IGF-1 así como de la ratio IGF-1/IGFBP-3 en edades posteriores en niños con antecedente de bajo peso al nacer en comparación con niños con antecedente de peso adecuado para la edad gestacional al nacer independientemente del “catch-up” (*Saenger P 2007, Chernausek 2012*). Así pues, puesto que también epidemiológicamente parece existir una relación entre los RCIU/BPEG y un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica, sería interesante investigar este eje IGF-1/IGFBP-3 en niños y adultos con antecedente de RCIU ya que parece que su metabolismo podría estar implicado en el desarrollo de esta patología en la edad adulta (*Saenger P 2007, Fu Q 2009*).

La hormona SHBG (de las siglas en inglés “steroid hormones binding globulin”), o globulina fijadora de hormonas sexuales, es una proteína sintetizada en el hígado. Se une a la testosterona, la dehidrotestosterona (DHT), y al estradiol, transportándolos a través de la sangre en una forma metabólicamente inactiva. La cantidad de SHBG circulante está afectada por la edad y el sexo, por una síntesis aumentada o disminuida de testosterona o estrógenos, y puede alterarse en determinadas patologías y condiciones como la enfermedad hepática, el hiper e hipotiroidismo, y la obesidad. Alteraciones en la concentración de SHBG pueden, a su vez, alterar la cantidad de testosterona disponible para los tejidos del organismo. En condiciones normales, cerca del 40% al 60% de la testosterona está unida a SHBG, y la mayor parte del resto está unida de forma reversible y débil a la albúmina. Sólo cerca del 2% está disponible de forma inmediata para los tejidos en forma de testosterona libre. Niveles bajos de SHBG en plasma tanto en hombres como en mujeres se han relacionado con el síndrome metabólico y la resistencia insulínica (incluso se ha utilizado como marcador de resistencia insulínica), factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad

cardiovascular (*Page-Wilson J 2009, Kweon SS 2013*). En niñas y niños en edad escolar (8 años) con antecedente de BPEG y crecimiento postnatal recuperador, se han detectado niveles más bajos de SHBG (*Ibáñez L 2009, Ibáñez L 2011*). También en mujeres con antecedente de BPEG se han detectado niveles más bajos de SHBG en la edad adulta, independientemente del “catch-up” (*Melo AS 2010*). Pero sin embargo, no disponemos de datos relativos a niveles de SHBG en edades preescolares en niños y niñas con antecedente de BPEG ni RCIU.

BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN:

La inflamación es un componente clave de la obesidad, la resistencia insulínica, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular (*Ganguli D 2011, Horne BD 2005, Helfand M 2009*).

El recuento total de leucocitos es un marcador de inflamación asociado directamente según numerosos estudios epidemiológicos al riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos (*Helfand M 2009, Horne BD 2005, Ganguli D 2011*). Los leucocitos juegan un papel importante en los procesos inflamatorios, ya sean agudos o crónicos, y ya sea en forma de respuesta reparadora o maladaptativa. Las células mononucleares (monocitos, macrófagos, linfocitos T) son prevalentes y patogénicas en las placas inestables de las arterias coronarias. Los neutrófilos están íntimamente relacionados con la reparación postinfarto, pero también pueden ser patogénicos por ejemplo formando agregados junto con plaquetas así como causando lesión por reperfusión en el marco de síndromes coronarios agudos (*Horne BD 2005*). En niños hay escasos estudios en relación a este marcador como factor de riesgo cardiovascular. En niños obesos en edad escolar sí se ha podido observar una elevación del recuento de monocitos como posible marcador de la inflamación responsable del futuro riesgo cardiovascular (*Breslin WL 2012*). Sin embargo, en niños RCIU no hemos encontrado estudios relacionados.

El cociente neutrófilos/linfocitos (N/L) es otro marcador de inflamación asociado directamente al riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos, y podría ser incluso un marcador más potente que el recuento total de leucocitos (*Horne BD 2005*). En niños disponemos de escasos datos. En un estudio se ha observado que niños con antecedente de bajo peso al nacimiento (no exclusivamente RCIU) presentan niveles más elevados del cociente N/L a los 2-4 años de vida (*Ibáñez L 2008*). Y en edad escolar (8 años) los niños con antecedente de bajo peso al nacer también presentan niveles más elevados de neutrófilos (*Ibáñez L 2005*).

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda. Es una proteína secretada por los hepatocitos en respuesta a la IL-6, el TNF-alfa y la leptina, siendo inhibida por la adiponectina (Wärnberg J 2006). En adultos y adolescentes hay numerosos estudios que relacionan los niveles plasmáticos de PCR con el riesgo cardiovascular, así como con la adiposidad central y el riesgo de síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (Matsuo Y 2008, Madjid M 2011, Wärnberg J 2006, Fortmann SP 2004, Myers 2004, Ganguli D 2011). Los mecanismos por los que actúa la PCR sobre el riesgo cardiovascular y el proceso aterotrombótico aún no están bien definidos (Madjid M 2011). A pesar de disponer de escasa evidencia en niños, algunos estudios en obesos prepúberes también han detectado niveles elevados de PCR en relación al riesgo de síndrome metabólico (Nelson SM 2007). Un estudio ha relacionado el bajo peso al nacimiento (no estrictamente RCIU) con niveles elevados de PCR en la edad adulta (24-43 años de edad), lo cual podría explicar el efecto del RCIU sobre la inflamación sistémica y su relación con el riesgo de desarrollo posterior de enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y diabetes (Bhuiyan AR 2011). El CDC (Centro de control de enfermedades) y la AHA (siglas del inglés "American Heart Association", es decir asociación americana del corazón) consensuaron en 2002 unos valores de corte para estratificar el riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos: valores de PCR mayores 3 mg/L corresponderían a riesgo cardiovascular alto, 1-3 mg/L a riesgo intermedio y menores de 1 mg/L a riesgo bajo (Fortmann SP 2004, Myers 2004, Madjid M 2011). Los valores por encima de 10 mg/L deberían ser considerados secundarios a procesos agudos infecciosos o autoinmunes y por lo tanto, deben ser excluidos (Wärnberg J 2006, Myers 2004). En nuestro laboratorio el método que se utiliza para la medida de la PCR no es el ultrasensible (que detecta valores de hasta 0,003 mg/L), pero parece suficiente para detectar niveles en los rangos de estratificación descritos por el CDC y la AHA, puesto que detecta valores de hasta 0,1 mg/L (0,01 mg/dL).

BIOMARCADORES DEL METABOLISMO LIPÍDICO:

Los lípidos, como el colesterol y los triglicéridos, son insolubles en el plasma y por lo tanto circulan unidos a diferentes lipoproteínas que los transportan a diversos tejidos para su deposición, para generar energía, para la formación de hormonas esteroideas y/o para la formación de ácidos biliares. Las lipoproteínas son compuestas por: colesterol esterificado, colesterol no esterificado, triglicéridos, fosfolípidos y proteína. El componente proteico de las lipoproteínas es conocido como apolipoproteína (apo) o apoproteína. Las diferentes apolipoproteínas sirven de cofactores para enzimas y de ligandos para receptores. El colesterol puede circular en forma de HDL ("high density lipoprotein"), LDL ("low density lipoprotein") o

VLDL (“very low density lipoprotein”). La mayor parte del colesterol circula en forma de LDL, que es el mayor transportador de lípidos en el plasma. La VLDL es rica en triglicéridos y asocia la apolipoproteína B. La LDL también se asocia a una molécula de apolipoproteína B. La HDL se asocia a la apolipoproteína A (*Parthasarathy S 2010, Klop B 2013*).

Aquí vamos a revisar los siguientes marcadores lipídicos: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, LDL oxidadas (que comentaremos más adelante en relación al estrés oxidativo), las apolipoproteínas A y B (apo-A y apo-B), la lipoproteína A (lip-A) y los triglicéridos.

En adultos se ha relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular el siguiente perfil o fenotipo lipídico: niveles altos de LDL (y LDL oxidadas), de VLDL, de triglicéridos, de apo-B y de lip-A, y niveles bajos de HDL y de apo-A (*Klop B 2013*).

Niveles bajos de colesterol HDL en adultos se han relacionado con el riesgo cardiovascular, de síndrome metabólico y de diabetes mellitus. Se ha demostrado que niveles bajos de colesterol HDL en la infancia predisponen al desarrollo posterior de DM2 (*Franks PW 2007*). Por otro lado, en recién nacidos afectados de RCIU se han detectado en más de un estudio niveles más bajos de colesterol HDL que en recién nacidos no RCIU (*Jóźwiak-Grabysa D 2002, Jones JN 1999*).

Las lipoproteínas LDL más pequeñas y densas son las más susceptibles a la oxidación. Las LDL pequeñas y densas, así como las LDL oxidadas, se correlacionan fundamentalmente con los niveles altos de triglicéridos (*Klop B 2013*). Tanto los niveles altos de triglicéridos como de LDL (sobretudo las más pequeñas y densas) y de LDL oxidadas, se han relacionado en adultos con el riesgo cardiovascular, síndrome metabólico e insulino-resistencia (*Klop B 2013*). En niños obesos, las LDL pequeñas y densas se han correlacionado con el IMC (índice de masa corporal), el índice cintura-cadera, niveles altos de triglicéridos y bajos de HDL. Así pues, tanto las LDL como sobretudo las LDL pequeñas y densas, se podrían considerar como potenciales marcadores de riesgo cardiometabólico ya en niños (*Miyashita M 2006, Juonala M 2008*). En sangre periférica a los 3-4 días de vida se han observado niveles más altos de triglicéridos, de colesterol total y de LDL en recién nacidos RCIU en comparación con recién nacidos sin RCIU (*Wang X 2007*). Sin embargo, no disponemos de estudios en niños RCIU en edad preescolar.

En cuanto a las apolipoproteínas, tanto el incremento de lo apo-B como el descenso de la apo-A parecen indicar no solo en adultos sino también en niños en edad escolar una predisposición al desarrollo de aterosclerosis en etapas posteriores (*Juonala M 2008*). En pacientes con RCIU se han detectado niveles más bajos de lípidos totales así como de colesterol y apolipoproteína

A de origen fetal en sangre de cordón en comparación con los no RCIU (*Jones JN 1999*). Sin embargo, no disponemos de estudios en niños RCIU en edad preescolar.

La lipoproteína A (lip-A) es una proteína plasmática, sintetizada por el hígado, de estructura parecida a la LDL, pero la diferencia con ésta es la presencia de una molécula adicional de apo-A que está unida covalentemente a la apo-B-100 por medio de enlaces disulfuro (*Erqou S 2009*). La lip-A y la apo-A han sido identificadas en lesiones ateroscleróticas. La lip-A es considerada un marcador de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en adultos (coronaria y aterosclerosis) (*Erqou S 2009, Evagelidou EN 2007, Helfand M 2009*). En niños hay escasa literatura. Sin embargo, hay un estudio que observa niveles más elevados de lip-A en niños en edad escolar con antecedente de bajo peso al nacer por debajo del percentil 3 en comparación con aquellos de peso superior al percentil 3 (*Evagelidou EN 2007*).

BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR:

Los péptidos natriuréticos (NP) son péptidos vasoactivos que se pueden clasificar en tres subgrupos: ANP (siglas del inglés “atrial natriuretic peptide”), BNP (siglas del inglés “brain natriuretic peptide”) y CNP (siglas del inglés “C-type natriuretic peptide”). Las acciones de BNP y ANP son similares. El ANP se sintetiza en las aurículas, el BNP en los ventrículos y el CNP en el cerebro (*Soldin SJ 2006*). Estos péptidos juegan un papel importante en la regulación del volumen de líquido extracelular y de la presión arterial (*Nir A 2009*). El BNP es la hormona activa que resulta de la escisión del proBNP inicialmente sintetizado por los ventrículos en BNP y NTproBNP (siglas del inglés “N-terminal (NT)-pro-B-type natriuretic peptide”). A pesar de que el NTproBNP no es activo biológicamente, dada su buena correlación con los niveles plasmáticos de BNP tanto en adultos como en niños, se puede utilizar igualmente como biomarcador (*Nir A 2009*). Ambos biomarcadores son diagnósticos de disfunción cardíaca tanto en adultos (síndrome coronario agudo, fallo cardíaco congestivo y disfunción ventricular izquierda) como en niños (fallo cardíaco por defecto estructural o miocardiopatía dilatada, distres respiratorio de origen cardíaco, disfunción cardíaca por persistencia del ductus arterioso en neonatos, enfermedad de Kawasaki y complicaciones del trasplante cardíaco, entre otras) (*Kocylowski R 2009, Soldin SJ 2006, Nir A 2009, Crispi F 2009*). Sus niveles plasmáticos aumentan en respuesta a situaciones de distensión ventricular e hipervolemia y tienen propiedades diuréticas, natriuréticas, vasodilatadoras y de inhibición de los sistemas adrenérgico y de renina-angiotensina-aldosterona (*Soldin SJ 2006, Nir A 2009*). Los valores de normalidad en adultos son más bajos que en niños, siendo los más elevados en recién nacidos

(Soldin SJ 2006, Kulasingam V 2010, Koerbin G 2012, Fradley MG 2011). Niveles aumentados de ANP o BNP se han demostrado en múltiples patologías fetales como por ejemplo: isoimmunización RH, síndrome de transfusión feto-fetal, cardiopatías congénitas, así como en el crecimiento intrauterino restringido (Bahlmann F 2011, Soldin SJ 2006, Garofoli F 2012, Kocylowski R 2009). En pacientes RCIU al nacer, así como en sus madres tras el parto, se han visto niveles aumentados de BNP respecto a recién nacidos no RCIU y sus madres (Garofoli F 2012, Kocylowski R 2009, Bahlmann F 2011), aunque los niveles parecen descender normalizándose rápidamente tras pocos días de vida. No hemos encontrado estudios al respecto en pacientes RCIU en edad preescolar.

Las troponinas son un componente esencial del aparato contráctil de la musculatura cardíaca y esquelética. El complejo troponina está formado por 3 proteínas reguladoras de la contracción (troponina I, T y C), y controla las interacciones mediadas por calcio entre la actina y la miosina en los músculos esqueléticos y cardíaco (Babuín L 2005). Existen isoformas específicas de cada tejido tanto de troponina I como de troponina T o C. Pero la isoforma cardíaca de la troponina C no es específica puesto que es compartida por las fibras musculares esqueléticas de contracción lenta, y por este motivo no se utiliza para el diagnóstico de daño cardíaco. Las isoformas cardíacas de las troponinas I y T son liberadas a la circulación en respuesta a necrosis miocárdica, y son los marcadores de elección de daño cardíaco (Babuín L 2005). La isoforma cardíaca de la troponina T (cTnT) es el biomarcador más utilizado en nuestros laboratorios para la detección de daño cardíaco de diversos orígenes. En adultos, se consideran normales valores de troponina cardíaca T de $<0.01 \mu\text{g/L}$ ($=\text{ng/mL}$). En recién nacidos entre 37 y 42 semanas de gestación los niveles normales en sangre de cordón (vena y arteria muy similares) se encuentran entre $0-0.089 \mu\text{g/L}$ con una media de $0.049-0.066 \mu\text{g/L}$, algo más elevados de media que en adultos (Kocylowski R 2009). Algunos estudios en sangre de cordón han detectado niveles más elevados de cTnT en los pacientes RCIU comparado con los no RCIU (Kocylowski R 2009). Sin embargo, no hemos encontrado datos en pacientes RCIU en edad preescolar.

La h-FABP (siglas del inglés “heart-type fatty acid binding protein”) es una pequeña proteína citoplasmática que se une al exceso de ácidos grasos libres de cadena larga a nivel cardíaco para evitar la toxicidad celular. Se conocen a día de hoy nueve tipos de FABP, nombradas según el tejido en el que se encuentren en mayor concentración. La h-FABP se considera principalmente un biomarcador de daño tisular cardíaco, utilizado en adultos en el diagnóstico del infarto de miocardio, aunque también se utiliza en la evaluación de la función miocárdica y

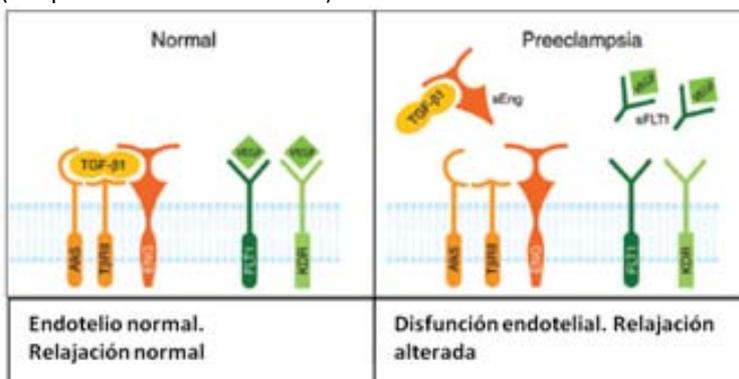
está relacionado con el riesgo cardiovascular (*Choromanska B 2011*). En niños disponemos de pocos estudios, pero en algunos se ha demostrado su utilidad como biomarcador de daño miocárdico y lesiones coronarias en niños con enfermedad de Kawasaki, así como su utilidad en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica y en el estadiaje de su gravedad (*Sun YP 2008, Sun YP 2013*). Sin embargo, no se han publicado hasta la fecha estudios realizados en niños afectados de RCIU ni en mujeres embarazadas.

BIOMARCADORES ANGIOGÉNICOS:

La angiogénesis es el proceso fisiológico consistente en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de vasos preexistentes. La angiogénesis es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y la cicatrización de las heridas (*Boutsikou T 2005*). Los factores angiogénicos o factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFs, de las siglas del inglés “Vascular Endothelial Growth Factors”) son glicoproteínas diméricas involucradas en la vasculogénesis (el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos durante el periodo embrionario) y la angiogénesis (el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la ramificación de vasos sanguíneos preexistentes). En humanos y otros mamíferos, esta familia de factores de crecimiento incluye al VEGF-A (también conocido como VEGF) y al factor de crecimiento placentario o PIGF (de las siglas del inglés “placental growth factor”), entre otros (*Powe CE 2011*). El VEGF es un factor proangiogénico que promueve la proliferación y supervivencia de las células endoteliales e induce permeabilidad vascular (*Powe CE 2011, Boutsikou T 2005*). El PIGF es una proteína homóloga al VEGF producida mayormente por la placenta, y también con actividad proangiogénica (*Powe CE 2011*). Los receptores celulares de la familia de los factores de crecimiento del endotelio vascular que se encuentran en las células endoteliales incluyen: el Flt-1 (VEGFR-1) y el KDR (VEGFR-2) (*Powe CE 2011, Boutsikou T 2005*). El VEGF actúa mediante su unión a ambos receptores celulares, mientras que el PIGF actúa uniéndose exclusivamente al Flt-1. La forma soluble del Flt1 llamada sFlt-1 (de las siglas del inglés “soluble fms-like tyrosine kinase receptor”) actúa como factor regulador antiangiogénico uniéndose al VEGF y al PIGF circulantes y así impidiendo su acción a nivel endotelial. También la forma soluble de la endoglina (sEng) actúa como factor regulador antiangiogénico bloqueando los efectos proangiogénicos del “transforming growth factor β ” (TGF- β) (*Powe CE 2011*). Los receptores solubles sFlt1 y sEng podrían actuar de forma sinérgica alterando la integridad del endotelio en patologías con disfunción endotelial (ex. preeclampsia) probablemente contrarrestando los efectos vasodilatadores y vasomotores dependientes de óxido nítrico.

Figura 7. Acción de sFlt-1 y sEng a nivel endotelial

(Adaptación de *Powe CE 2011*)



En estudios tanto en gestantes con preeclampsia como con RCIU se han visto alteraciones en los niveles de factores angiogénicos consistentes en descenso de los factores proangiogénicos como VEGF y PlGF, y aumento de los factores antiangiogénicos como sFlt1 y endoglina soluble (*Powe CE 2011, Malamitsi-Putchner A 2005, Boutsikou T 2005, Cerdeira AS 2012*). Además, el grado de alteración de estos factores parece relacionarse con el grado de severidad del RCIU por ejemplo, en términos de afectación del Doppler prenatal (*Schlembach D 2007*). El mismo patrón se ha detectado en recién nacidos afectados de RCIU en sangre de cordón y en las primeras horas de vida, pero con una rápida normalización en pocos días (*Malamitsi-Putchner A 2005, Boutsikou T 2005*). Estos marcadores se están empezando a estudiar en relación al desarrollo de lesión endotelial y enfermedad cardiovascular en adultos (*Powe CE 2011, Blázquez-Medela AM 2010, Zakyntinos E 2009, Ferroni P 2012*). Además, recientemente Llurba E et al. han descrito la asociación entre la alteración de estos factores angiogénicos (concretamente descenso de los niveles de PlGF y aumento de sFlt1 y sEng) tanto en sangre materna como en sangre de cordón con el desarrollo fetal de cardiopatías congénitas (*Llurba E 2014*). Sin embargo, en niños RCIU no disponemos hasta el momento de estudios que valoren estos biomarcadores en edad preescolar.

BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO:

El estrés oxidativo se define como el desequilibrio entre la formación de “especies reactivas del oxígeno” (ERO), entre las cuales se encuentran los radicales libres (RL), y los mecanismos de defensa antioxidantes del organismo (enzimas antioxidantes y sistemas antioxidantes no enzimáticos) (*Michel F 2008*). Los RL tienen implicación en una amplia variedad de procesos fisiológicos como el envejecimiento y también en procesos patológicos. El estrés oxidativo o exceso de RL se traduce en un acúmulo de productos de oxidación de biomoléculas

secundarios a la interacción de los RL con lípidos, proteínas y DNA, provocando cambios en la configuración de estas moléculas que causan alteración en la integridad de las membranas celulares así como alteración en los procesos enzimáticos celulares, que a su vez dan lugar a nuevas especies reactivas capaces de continuar la acción oxidativa (*Michel F 2008*). El estrés oxidativo se ha relacionado con la fisiopatología de varias enfermedades como la aterosclerosis, diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades reumáticas, asma, insuficiencia renal, y con el proceso del envejecimiento (*Michel F 2008*).

El MDA (malondialdehído) es el principal producto de la lipoperoxidación y se forma a partir de la peroxidación de los PUFAs (ácidos grasos poliinsaturados) como el ácido araquidónico (*Michel F 2008*). El MDA es el marcador de lipoperoxidación más utilizado (*Michel F 2008, Lee R 2012*). Se ha visto aumentado en patologías como la preeclampsia, el asma, la diabetes y la insulino-resistencia (*Michel F 2008*). Se ha postulado una posible relación fisiopatológica entre el estrés oxidativo objetivado con el MDA, la insulino-resistencia, el síndrome metabólico y el riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos (*Lee Ku 2001*). Sin embargo, en niños solo hemos encontrado estudios en obesos en relación a un aumento de MDA asociado a otros parámetros de riesgo cardiovascular (*Codoñer-Franch F 2010*). No hay estudios en niños RCIU.

Las LDL oxidadas son otro marcador de estrés oxidativo sobre lípidos (lipoperoxidación) y proteínas (modificación de apo B) frecuentemente utilizado (*Lee R 2012*). De las LDL circulantes en plasma, una parte atraviesa el espacio sub-endotelial y pueden ser eliminadas de la circulación. Las LDL más pequeñas y densas penetran mejor al espacio sub-endotelial y permanecen allí durante más tiempo, siendo muy susceptibles a la oxidación por parte de los RL (*Roberts JM 2001, Klop B 2013*). La oxidación de las LDL no se produce en la circulación que es un compartimento con muchos antioxidantes, sino que se produce en el espacio sub-endotelial (*Lee R 2012, Roberts JM 2001*). Secundariamente, las LDL oxidadas podrían volver a la circulación general (*Stocker R 2004*). Las LDL oxidadas tienen una vida media larga y son muy aterogénicas debido a: su acción contra las membranas celulares favoreciendo la alteración de la función endotelial, la liberación de citoquinas inflamatorias, la migración de macrófagos y células de músculo liso, para acabar formando células espumosas contribuyendo a la formación de placas de ateroma (*Roberts JM 2001, Lee R 2012, Klop B 2013*). Además de su relación con la aterosclerosis, las LDL oxidadas circulantes se han relacionado con la patogénesis de la diabetes mellitus y la obesidad (*Lee R 2012, Klop B 2013*). Así, estas partículas están relacionadas con la enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y resistencia insulínica en adultos, no habiendo sido descrita esta relación en la infancia.

Como ya hemos comentado, en algunos estudios en adultos y también en niños obesos se ha relacionado la alteración de determinados marcadores de estrés oxidativo como las LDL oxidadas y el MDA con el síndrome metabólico, la resistencia insulínica y el riesgo de enfermedad cardiovascular. También se han descrito alteraciones de dichos marcadores en gestantes con preeclampsia y/o RCIU (*Gohil JT 2011, Kressig F 2008*). Sin embargo en pacientes RCIU solo hemos encontrado un estudio a nivel neonatal realizado en gemelos, en el que encuentran un aumento de LDL oxidadas en la sangre de cordón de los pacientes afectos de RCIU (*Leduc L 2011*). Pero no disponemos de datos relativos a estos biomarcadores en pacientes RCIU en edad preescolar.

La ADMA (de las siglas en inglés “asymmetric dimethylated arginine”) es un inhibidor endógeno de la producción de óxido nítrico (ON), que se genera tras la metilación de residuos de arginina y posterior proteólisis. Varios estudios la han relacionado con el estrés oxidativo y la disfunción endotelial al investigar su papel en la enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo cardiovascular en adultos (*Bouras G 2013*). Algunos estudios realizados en gestantes con preeclampsia han observado niveles elevados de ADMA (*Böger RH 2010*). Sin embargo, los escasos estudios realizados en gestantes con fetos afectos de restricción de crecimiento intrauterino son poco concluyentes por el momento. En niños apenas están empezando a haber estudios en relación a ADMA y enfermedades cardiovasculares y renales sobretodo.

OTROS BIOMARCADORES:

La Homocisteína es un aminoácido que se origina a partir de la desmetilación sucesiva de la metionina. Aproximadamente el 70-80% de la homocisteína circulante lo hace unida a proteínas (albúmina). Se considera hiperhomocisteinemia cuando los niveles superan los 15 micromol/L. La hiperhomocisteinemia no severa (la severa se da únicamente en la enfermedad autosómica recesiva “Homocistinuria”) puede producirse a partir de dos mecanismos: por una deficiencia enzimática en alguno de los pasos de su metabolismo (ex. alteración de la 5-metiltetrahidrofolato reductasa) o por una deficiencia de una o varias de las vitaminas hidrosolubles que participan en su metabolismo (ex. ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12). Niveles elevados de homocisteína se han relacionado con riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos (*Kang 1988, Helfand M 2009, Marcus 2007*). Se ha descrito la asociación entre niveles elevados de homocisteína en el embarazo con preeclampsia y bajo peso al nacimiento (*Hogeveen M 2012, .*). En niños obesos se han observado niveles elevados de homocisteína, que podrían estar en relación con la patogenia de la enfermedad

cardiovascular (*Martos R 2006*). Sin embargo, no hemos encontrado estudios de este marcador en niños con antecedente de RCIU.

La Hemoglobina glicosilada (Hb1AC) es un marcador plasmático que da información sobre los niveles de glucosa plasmática media de los últimos 2-3 meses. Se utiliza como herramienta de diagnóstico y de seguimiento de la diabetes. El punto de corte para el diagnóstico de diabetes está establecido en ≥ 6.5 , pero los pacientes que quedan cercanos a esta cifra por debajo tienen un riesgo aumentado de desarrollar diabetes, de forma que el riesgo es un continuum a lo largo de todo el espectro de los niveles “subdiabéticos” de Hb1AC. La diabetes es un conocido e importante factor de riesgo cardiovascular (*International Expert Committee _ Nathan DM 2009*). En adultos diabéticos se ha visto que a mayor Hb1AC existe un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular (*Erqou S 2012*). En niños con antecedente de RCIU no disponemos de estudios de este biomarcador en edad preescolar.

ii. DESARROLLO NEUROLÓGICO

El desarrollo neurológico es un proceso muy complejo y multifactorial. La valoración del neurodesarrollo presenta dificultades, tanto por su complejidad como por la infinidad de herramientas disponibles con diferentes propiedades psicométricas. También presenta dificultades el estudio de todos los factores que condicionan el neurodesarrollo y la interacción de los mismos.

En cuanto al desarrollo cerebral, tanto estudios en animales como estudios en humanos parecen indicar que éste se ve alterado por la restricción del crecimiento intrauterino. En estudios experimentales en animales se han observado alteraciones cerebrales secundarias a un modelo inducido de restricción del crecimiento intrauterino (simulada mediante malnutrición o disminución del flujo de las arterias uterinas mediante embolización o ligadura): menor volumen cerebral, reducción del grosor cortical y del número de neuronas, retraso en la migración cortical neuronal, retraso de la extensión dendrítica y axonal, así como mielinización retrasada y reducida (*De Bie HMA 2010*).

Aunque en humanos disponemos de menos datos sobre el desarrollo cerebral tras la restricción del crecimiento intrauterino, sí hay algunos estudios postmortem o radiológicos que apuntan a la existencia de diferencias en el desarrollo cerebral entre los fetos de peso

adecuado y aquellos con BPEG / RCIU: menor peso cerebral y menor número de neuronas en recién nacidos a término con BPEG respecto a controles, menor concentración y cantidad de lípidos de la mielina en recién nacidos con BPEG (estudios postmortem), reducción del volumen cerebral en fetos RCIU (estudios con RMN y ecografías prenatales), reducción del volumen cerebral en recién nacidos y niños prematuros con BPEG y RCIU (más marcado a nivel de sustancia gris cortical) (*Tolsa CB 2004, De Bie HMA 2010*). El grado de reducción en el volumen cerebral parece estar bien correlacionado con el perímetro cefálico y con el neurodesarrollo funcional en recién nacidos a término, sobretodo en cuanto a la atención (*De Bie HMA 2010*).

Hasta el 15% de los fetos afectados de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) pueden desarrollar algún grado de daño neurológico evidente como por ejemplo encefalopatía hipóxico-isquémica, leucomalacia y/o parálisis cerebral. Sin embargo, cada vez se está describiendo un espectro más amplio de alteraciones sutiles del neurodesarrollo en estos pacientes que incluyen alteraciones neuromusculares, dificultades de aprendizaje y alteraciones conductuales (*Figueroa-Diesel 2007*). Asimismo, la morbilidad neurológica de estos pacientes está en algunos casos influenciada de forma notoria por la prematuridad iatrogénica a la que son sometidos, siendo difícil cuantificar el peso del RCIU versus el peso de la prematuridad en el neurodesarrollo (*Saenger P 2007, Aarnoudse-Moens CS 2013, Baschat AA 2009, Figueras F – Gardosi J 2011, Doyle LW 2011*).

Disponemos de bastantes estudios sobre el desarrollo neuroconductual de niños y adolescentes con antecedente de BPEG, y aunque la mayoría parecen encontrar un neurodesarrollo desfavorable, algunos muestran resultados contradictorios (*Doyle LW 2011*).

La mayoría de los estudios incluyen niños con antecedente de bajo peso al nacer (BPEG) sin distinguir entre los verdaderos RCIU de causa placentaria y los fetos constitucionalmente pequeños o los RCIU de otras causas (*Kok JH 1998, Arcangeli T 2012, von Beckerath 2012, Saenger P 2007, Guellec I 2011*). Además, la mayoría de estudios son retrospectivos, realizados en niños nacidos a término, y utilizando diferentes escalas de neurodesarrollo (*Leitner Y 2007, Saenger P 2007*). Sin embargo, los estudios sobre el pronóstico neurológico de los niños diagnosticados de RCIU de causa placentaria prematuros son escasos y poco concluyentes (*Morsing E 2011, Padilla N 2010, Doyle LW 2011*). Asimismo, disponemos de pocos estudios en niños en edad preescolar, siendo la mayoría realizados en edad escolar y adolescencia, edades

en las que el peso de otros factores del entorno puede ser cada vez mayor y más difícil de controlar (*Kok JH 1998, Leitner Y 2007, Morsing E 2011, Padilla N 2010*).

Arcangeli et al. realizaron en 2012 una revisión sistemática en la que, de un total de 29 estudios seleccionados sobre la evolución neurológica de niños nacidos a término con antecedente de RCIU o BPEG evaluados antes de los 10 años, solo 3 estudios fueron de niños con antecedente de RCIU, mientras que los 26 restantes fueron estudios de niños con antecedente BPEG sin especificar la causa ni el estudio Doppler prenatal.

A pesar de que no todos los estudios encuentran diferencias en cuanto al neurodesarrollo entre niños, adolescentes y/o adultos con antecedente de BPEG/RCIU, la mayoría de autores están de acuerdo en que el BPEG y sobretodo el RCIU pueden ser un factor de riesgo de peor pronóstico neuropsiquiátrico en el futuro (*Doyle LW 2011*). Este peor pronóstico neuropsicológico parece estar más claro en los casos de RCIU / BPEG nacidos a término, que en los casos de RCIU / BPEG prematuros.

1. ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS DESCRITAS EN NIÑOS RCIU / BPEG

a. Niños y/o adolescentes con antecedente de BPEG (sin diferenciar los RCIU):

i. Nacidos a término

1. Peor neurodesarrollo antes de los 10 años de edad (edad escolar) (*Arcangeli T 2012, Figueras F 2008*)
2. Mayor riesgo de parálisis cerebral (*Jacobsson B 2008*)
3. Menor puntuación en escalas mentales a los 13-14 meses (edad preescolar) (*Saenger P 2007*)
4. Mayores dificultades académicas, mayor retraso en la entrada en la escuela secundaria, mayor fracaso en el bachiller (edad escolar y adolescencia) (*De Bie HMA 2010, Saenger P 2007*)
5. Peor score cognitivo en la edad adulta (*Løhaugen GC 2013, De Bie HMA 2010*)
6. Mayor riesgo de esquizofrenia (adolescencia y edad adulta) (*Saenger P 2007*)

7. Mayor susceptibilidad a padecer síntomas del trastorno de déficit de atención por hiperactividad (edad escolar) (*Phillips DI 2007*)

ii. Prematuros

1. Menor score cognitivo (1-2-3 y 6 años) (*Saenger P 2007*)
2. Mayor riesgo de dificultades cognitivas menores (5 y 8 años) (*Guellec I 2011*)
3. Mayor riesgo de dificultades académicas escolares (5 y 8 años) (*Guellec I 2011*)
4. Mayor susceptibilidad a padecer síntomas del trastorno de déficit de atención por hiperactividad (5 y 8 años) (*Guellec I 2011*)
5. Peor score cognitivo en la edad adulta (*Løhaugen GC 2013*)

b. Niños y/o adolescentes con antecedente de RCIU de causa placentaria (disponemos de pocos estudios, algunos incluso sin grupo control):

i. Nacidos a término

1. Menor score de neurodesarrollo en niños RCIU comparado con niños BPEG a los 2 años de vida (*VonBeckerath 2012*)
2. Peor neurodesarrollo en niños RCIU comparado con niños no RCIU (3, 6 y 8-9 años) (*Fattal-Valevski A 1999, Leitner Y 2007*)

ii. Prematuros

1. Peor evaluación neuroconductual neonatal en recién nacidos RCIU prematuros comparado con prematuros de peso adecuado (*Figueras F 2011*)
2. Menor score de neurodesarrollo en niños RCIU comparado con niños BPEG a los 2 años de vida (*VonBeckerath 2012*)
3. Tendencia no significativa hacia un menor score psicomotor (12 meses) sin diferencias estadísticamente significativas, y sin diferencias a nivel cognitivo (*Padilla N 2010*)
4. Peor función cognitiva entre los 5-8 años en niños de sexo masculino con antecedente de prematuridad y RCIU con

Doppler de la arteria umbilical reverso en comparación con niños prematuros sin RCIU (*Morsing E 2011*)

2. OTROS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL NEURODESARROLLO

El neurodesarrollo es un proceso complejo y multifactorial. Depende tanto de factores biológicos como del entorno. Los eventos biológicos pueden influir en la formación del sistema nervioso central por una combinación de mecanismos destructivos y de desarrollo influenciados por factores tanto prenatales como postnatales. Los eventos del entorno incluyen una gran variedad de procesos de la infancia, desde el entorno emocional del niño hasta el contexto socioeconómico, el entorno en el colegio y otras interacciones sociales (*Beaino G 2010, De Bie HMA 2010*).

a. Administración prenatal de sulfato de magnesio

Hay varios estudios y una revisión sistemática que demuestran el beneficio de la administración de sulfato de magnesio prenatal en los casos en que se prevé un parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación (sobretudo está claro antes de las 30 semanas de gestación), puesto que parece reducir de forma estadísticamente significativa el riesgo de alteraciones neuromotoras (parálisis cerebral) a los 2 años de edad, así como la mortalidad perinatal, la hemorragia cerebral y otros daños neurológicos (*Crowther CA 2013*).

b. Administración prenatal de corticoides

Hoy en día no parece que la administración de una sola tanda prenatal de corticoides empeore el neurodesarrollo posterior en edad escolar y adulta de los fetos expuestos (*Dalziel SR 2005, Purdy IB 2004*). Sin embargo, los resultados con más tandas de corticoides son más controvertidos, motivo por el cual por el momento no se recomienda más de una tanda para la disminución de síndrome de distres respiratorio, así como de la mortalidad y morbilidad neonatal asociada a la prematuridad. Por otro lado, sí se han descrito otros potenciales efectos adversos a largo plazo de la administración prenatal de corticoides como por ejemplo el aumento de la respuesta de cortisol en relación al estrés psicosocial agudo en edad escolar (*Alexander N 2012*).

c. Consumo de tabaco durante la gestación

Algunos estudios relacionan el consumo de tabaco durante la gestación de forma independiente con un peor neurodesarrollo posterior del feto (*Aarnoudse-Moens CS 2013*).

d. Gravedad de la restricción del crecimiento intrauterino y estudio Doppler fetal prenatal

Hay estudios que asocian un estudio Doppler prenatal de la arteria umbilical alterado con un peor neurodesarrollo –sordera, parálisis cerebral y retraso global del neurodesarrollo a los 2 años- (*Baschat AA 2009, Figueras F – Gardosi J 2011, Leppänen M 2010*). Hasta un 50–60% de los fetos con alteración del flujo de la arteria umbilical podría presentar un neurodesarrollo subóptimo durante la infancia (*Figueras-Diesel 2007*). La redistribución del flujo fetal o “brain sparing” que se determina mediante el Doppler prenatal (alteración con disminución de la resistencia de la arteria cerebral media fetal y/o alteración de la ratio cerebroplacentaria -signo más precoz-) también se ha asociado en algún estudio a un desarrollo neurológico subóptimo (peor evaluación neuroconductual neonatal y peor neurodesarrollo a los 2 años de vida), (*Figueras F - Gardosi J 2011, Leppänen M 2010, Baschat AA 2011, Figueras F 2011*). Según los resultados de Leppänen et al. en un estudio del 2010, la alteración prenatal del flujo cerebral mediante Doppler se asocia en prematuros con un peor desarrollo cognitivo a los 2 años de vida, sin afectación del desarrollo motor; y el mecanismo que proponen es que la alteración del flujo altera el desarrollo cerebral reduciendo su volumen.

e. Morbilidad perinatal

Varios estudios relacionan una mayor morbilidad perinatal (como por ejemplo: lesiones intracraneales, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, test de Apgar bajo, etc...) con un peor neurodesarrollo en la infancia en edad escolar (*Aarnoudse-Moens CS 2013, Baschat AA 2009, Fattal-Valevski A 1999, De Bie HMA 2010, Beaino G 2010*).

f. Perímetro craneal bajo al nacer

Tanto el perímetro craneal bajo al nacimiento como también el perímetro craneal no recuperado en la infancia y la talla baja persistente se han

relacionado con un peor neurodesarrollo según varios estudios (*Saenger P 2007, Beaino G 2010, Baschat AA 2011*).

g. Crecimiento postnatal

Las funciones ejecutivas de niños prematuros en edad escolar se han relacionado positivamente con el crecimiento postnatal inmediato (*Aarnoudse-Moens CS 2013, Leitner Y 2007, De Bie HMA 2010*). Varios estudios parecen asociar un peor neurodesarrollo con una falta de crecimiento postnatal recuperador e incluso con una restricción del crecimiento extrauterino como a veces ocurre en los pacientes prematuros (*Leaf A 2012*).

h. Prematuridad

La prematuridad per se, sobretodo cuando es inferior a 33 semanas de gestación, tiene un riesgo elevado de futuras deficiencias neurológicas, tanto cognitivas como motoras. Este riesgo aumenta cuanto menor es la edad gestacional. Se considera uno de los principales predictores de neurodesarrollo desfavorable (*Beaino G 2010, Saenger P 2007, Aarnoudse-Moens CS 2013, Baschat AA 2009, Crippa I 2012, De Bie HMA 2010, Luttikhuizen dos Santos ES 2013*).

i. Sexo masculino

Varios estudios apuntan al sexo masculino como un posible factor de riesgo de peor neurodesarrollo cognitivo, sobretodo entre los niños nacidos prematuros (*Beaino G 2010*).

j. Lactancia materna

Numerosos estudios demuestran el efecto positivo de la lactancia materna sobre el neurodesarrollo cognitivo, y este beneficio parece ser mayor cuanto más se prolonga la lactancia materna en el tiempo (*Eidelman AI 2013, Beaino G 2010, Horwood LJ 1998*).

k. Asistencia a guardería

Según el estudio realizado por Sebastià Sarasa y publicado en el IV Informe del Consorcio Instituto de Infancia y Mundo Urbano (CIIMU) sobre la situación de la Infancia, la Adolescencia y la Familia en Catalunya que se presentó en

Barcelona en octubre del 2012, los adolescentes que han ido a la guardería antes de los tres años de edad obtienen mejores resultados académicos en la ESO (Educación Secundaria Obligatoria) y más probabilidades de cursar Bachillerato. Se trata del primer estudio que permite obtener información de la evolución de una misma persona elaborado en esta comunidad. Ha entrevistado a más de 4.000 adolescentes de 70 centros educativos de secundaria desde el 2006. La mayoría de estudios sobre los efectos de la preescolarización, especialmente los realizados en Estados Unidos, se centran en el periodo de parvulario (3-5 años de edad), puesto que en Estados Unidos, a diferencia de España y Cataluña, no se trata de un periodo de educación universal obligatoria. Estos estudios también han demostrado un efecto positivo de la escolarización en la etapa pre-escolar sobre el desarrollo cognitivo y sobre los resultados académicos posteriores, sobretodo en matemáticas y lenguaje (*Weiland C 2013, Melhuish EC 2008*).

i. Nivel de estudios de los padres

Las funciones ejecutivas (conjunto de funciones neurocognitivas que incluyen autocontrol e inhibición de conductas, fluencia verbal, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y planificación) de niños prematuros en edad escolar se han relacionado con el nivel de educación de los progenitores, sobretodo con el nivel de estudios de la madre (*Beaino G 2010, Aarnoudse-Moens CS 2013, De Bie HMA 2010, Melhuish EC 2008*).

m. Otros factores relacionados con el entorno

Ejemplos: entorno emocional familiar, recursos socioeconómicos disponibles, barrio de residencia, colegio, práctica de deporte y/o hobbies, etc... Todos ellos son más difíciles de cuantificar, a pesar de que pueden tener una gran importancia en el neurodesarrollo (*Aarnoudse-Moens CS 2013, De Bie HMA 2010*).

3. ESCALAS Y ENCUESTAS DE NEURODESARROLLO

Existen multitud de tests y escalas de neurodesarrollo infantil, pero la más utilizada en edad preescolar (primeros 3 años de vida) tanto en investigación como en la práctica clínica para la valoración global objetiva del neurodesarrollo y la detección de retrasos es la Escala de

Desarrollo Infantil Bayley (BSID, siglas del inglés “Bayley Scales of Infant Development”). Uno de los problemas de esta escala es que requiere de personal entrenado para suministrar el test y de bastante tiempo para cada apartado, mínimo una hora, lo cual complica su uso en la práctica diaria (*Luttikhuizen dos Santos ES 2013, Reuner G 2012, “Administration Manual. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Third Edition. Nancy Bayley”*).

Por este motivo, existen otro tipo de valoraciones más sencillas y rápidas del neurodesarrollo global para estas edades, como pueden ser las encuestas ASQ (“Ages and Stages Questionnaire”). El problema de éstas es que son encuestas rellenas por los padres (subjetivas), y solamente sirven como método de cribaje para saber si hay un problema o no en una determinada área, sin dar puntuaciones en escala (*Schonhaut L 2013, Gollenberg AL 2010*).

a. Escala de desarrollo infantil BAYLEY – III (3ª edición)

Este test es una herramienta para valorar el neurodesarrollo funcional de niños entre el primer mes de vida y los 42 meses. Su propósito principal ha sido identificar niños con retrasos en el neurodesarrollo, cuantificar el retraso y aportar información para planificar una intervención terapéutica. El test cuantifica el neurodesarrollo infantil con 5 subescalas que valoran 5 componentes distintos: Cognitivo, Motor, Lenguaje (estos tres se valoran directamente en el niño), Socio-emocional y Adaptativo (estos dos últimos se valoran mediante la respuesta del cuidador a unos cuestionarios). Se han hecho revisiones de la primera edición con el objetivo de mejorar la calidad y la utilidad de esta herramienta (*Luttikhuizen dos Santos ES 2013, Reuner G 2012, “Administration Manual. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Third Edition. Nancy Bayley”*).

b. ASQ (“Ages and Stages Questionnaire”)

Se trata de una prueba que ha sido validada, y traducida, en multitud de países, incluido España. Valora diferentes categorías dentro del neurodesarrollo: comunicación, movimientos amplios, movimientos finos, resolución de problemas y socio-individual. Se puede evaluar entre los 4 meses y los 60 meses de vida. Las puntuaciones de corte de normalidad son diferentes para cada categoría y para cada edad. Los cuestionarios y puntuaciones normales son diferentes cada 2 meses entre los 4 y 24 meses, cada 3 meses entre los 24 y 36 meses, y cada 6 meses entre los 36 y los 60 meses. En la mayoría de publicaciones, ha demostrado ser una herramienta precisa como método de cribaje para detectar verdaderos problemas del

neurodesarrollo tanto en niños aparentemente sanos como en niños con factores de riesgo biológicos (*Schonhaut L 2013, Gollenberg AL 2010*).

4. BIOMARCADORES PLASMÁTICOS RELACIONADOS

En algunos estudios se han observado alteraciones de biomarcadores de daño cerebral en pacientes RCIU: por ejemplo elevaciones de la proteína S100B (tanto en sangre materna como de cordón de fetos RCIU) y disminuciones de la neurotrofina NGF (disminución en sangre de cordón de fetos RCIU) (*Gazzolo D 2002, Gazzolo D 2006, Malamitsi-Puchner A 2006, Malamitsi-Puchner A 2007*). No conocemos estudios que relacionen estos biomarcadores plasmáticos ni otro tipo de biomarcadores en sangre periférica materna, ni de cordón, ni periférica de niños en edad preescolar, con el neurodesarrollo posterior de estos fetos.

E. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

La prematuridad y la restricción del crecimiento intrauterino representan uno de los problemas más importantes de la medicina fetal y son los principales responsables de la morbilidad y mortalidad perinatal (*Marsal K 2002, Gilbert MD 2003*).

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) grave tiene una incidencia de aproximadamente el 3-5% de los embarazos y se asocia al 30% del total de la mortalidad perinatal y de morbilidad severa debido en parte a la prematuridad iatrogénica (*Marsal K 2002, Saenger P 2007, Llurba 2009*).

La mayoría de estudios sobre el RCIU están realizados en fetos con “bajo peso para la edad gestacional” (BPEG), sin diferenciar los RCIU de causa placentaria. Además, la mayoría son retrospectivos y los que incluyen cohorte o grupo control lo hacen con criterios poco restrictivos (por ejemplo: no se excluyen los fetos con anomalías congénitas o aneuploidías ni los afectos de corioamnionitis) (*McIntire DD 1999, Piper JM 1996, Kok JH 1998, Manning FA 1995, Bernstein IM 2000, Simchen MJ 2000, Garite TJ 2003, Gilbert WA 2003, von Beckerath 2012*). Esto ocurre tanto con los estudios que valoran las repercusiones perinatales del RCIU,

como con aquellos que estudian sus repercusiones en la infancia y edad adulta, así como los posibles mecanismos que los relacionan (“programming fetal”).

En la actualidad hay pocos estudios en los que, como el nuestro, se haya realizado un seguimiento completo tanto metabólico como neurológico prospectivo en edad preescolar de una misma cohorte bien definida de pacientes prematuros RCIU en comparación con una cohorte apareada no RCIU. Nuestro estudio nos permitirá conocer mejor la población de prematuros RCIU de causa placentaria tanto en lo que se refiere a sus características perinatales como a su evolución postnatal.

En cuanto a los biomarcadores plasmáticos, tal y como hemos desarrollado en la introducción, hay muy pocos estudios que estudien biomarcadores de riesgo metabólico y cardiovascular en pacientes RCIU en diferentes etapas. Nuestro estudio analiza estos biomarcadores tanto en sangre materna, como de cordón y en edad preescolar en este tipo de pacientes, en relación con el propio RCIU y con sus repercusiones posteriores.

Un mejor conocimiento de la relación entre el RCIU y las complicaciones postnatales a corto y medio plazo, así como el estudio de determinados biomarcadores, nos permitirá mejorar en el diagnóstico precoz de las complicaciones, para en un futuro poder diseñar nuevas líneas de investigación que permitan desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas desde el útero materno a la etapa neonatal precoz, cuando los determinantes de las alteraciones posteriores se están desarrollando.

Es por todos estos motivos que creemos que este proyecto de investigación está plenamente justificado.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

a. HIPÓTESIS

1. Los recién nacidos prematuros afectos de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) presentan una mayor **morbi-mortalidad neonatal** que los recién nacidos prematuros no afectos de RCIU.
2. En edad preescolar los niños prematuros RCIU presentan diferencias en cuanto al **desarrollo endocrino-metabólico** y a los **niveles de determinados biomarcadores en sangre periférica** relacionados con *el riesgo cardiovascular y síndrome metabólico* en comparación con los niños prematuros no RCIU.
3. En edad preescolar los niños prematuros afectos de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) presentan un peor **neurodesarrollo** comparado con los niños prematuros no RCIU.

b. OBJETIVOS

1. Determinar las diferencias existentes en cuanto a **morbi-mortalidad neonatal** entre la cohorte de prematuros RCIU y la cohorte de prematuros no RCIU. Y analizar la relación de la morbi-mortalidad neonatal con la gravedad del RCIU.
2. Determinar las diferencias existentes en cuanto a la **situación endocrinológica a los 3-4 años** entre los seguidos de cada cohorte (*antropometría básica y composición corporal mediante DXA*). Y analizar en los RCIU el crecimiento postnatal recuperador y su relación con la gravedad así como con la composición corporal.
3. Determinar las diferencias existentes en los niveles de **biomarcadores plasmáticos relacionados con riesgo de síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular en 3 etapas** entre ambas cohortes: sangre materna, sangre de cordón y sangre a los 3-4 años. Y analizar en los RCIU la relación de dichos biomarcadores con la gravedad del RCIU, el crecimiento recuperador y la composición corporal.

4. Determinar las diferencias existentes en cuanto al **neurodesarrollo** (*Test de Bayley III Cognitivo, Encuestas ASQ*) **a los 3-4 años** entre los seguidos de cada cohorte.

5. Analizar los **factores perinatales y postnatales que se asocian con el neurodesarrollo** en el conjunto de prematuros del estudio, y específicamente en la cohorte RCIU.

3. METODOLOGÍA UTILIZADA

Tipo de estudio: Estudio prospectivo de cohortes.

Tamaño muestral inicial: 129 pacientes prematuros

Financiación: Estudio que nace enmarcado en el proyecto FIS PI07/1095 (2007-2010) financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria con el título “La gestación como situación de estrés para el desarrollo de enfermedad cardiovascular: evaluación de marcadores de riesgo hemodinámicas y bioquímicos para la enfermedad aterosclerótica en madres y fetos con preeclampsia y/o retraso de crecimiento intrauterino” (investigadora principal: Elisa Llurba Olivé). El estudio también ha contado con un contrato tipo beca pre-doctoral post-MIR otorgado por el VHIR (Institut de Recerca Vall d’Hebron) a la doctoranda Júlia Candel Pau (2011-2014).

Entorno: Hospital Materno Infantil del Hospital Universitario Vall d’Hebrón, Barcelona. Estudio multidisciplinario (Servicios de Neonatología, Obstetricia, Endocrinología pediátrica, Cardiología pediátrica y Bioquímica/Biología molecular). Estudio de cohortes sobre hijos de gestantes a las que se realiza el diagnóstico ecográfico de RCIU según curvas poblacionales de estudio y alteración arterial en el Doppler. Selección de una cohorte con crecimiento adecuado para su edad gestacional apareada por edad gestacional y sexo con la cohorte RCIU. Seguimiento y actuación tanto obstétrica como neonatológica según el protocolo consensuado habitual.

Pacientes del estudio:

- ***Cohorte RCIU:*** Niños con diagnóstico clínico prenatal de RCIU controlados y nacidos en el Hospital Vall d’Hebron entre los años 2007-2010, con seguimiento hasta los 3-4 años. Criterios de inclusión: Niños prematuros fruto de gestaciones controladas en nuestro centro por detección de RCIU (peso fetal estimado (PFE) < 3 percentil y/o entre el 3 y 10 percentil junto con alteración del flujo umbilical) en el período 2007-2010. De estos niños se dispone a nivel perinatal de: datos maternos y obstétricos, desarrollo del embarazo, diagnóstico y seguimiento del estudio Doppler, causa y modo de finalización del embarazo, complicaciones intraparto, test de Apgar, seguimiento en la Unidad de Neonatología, y en algunos casos extracción y almacenaje de sangre materna y de cordón umbilical (centrifugada y congelada a -80°C).

- **Cohorte NO RCIU:** Niños nacidos de forma prematura en el mismo centro durante los años 2007-2010 no afectados de RCIU apareados con la cohorte RCIU según la edad gestacional y el sexo. Criterios de inclusión: Niños prematuros con peso fetal al nacer superior al 10 percentil pero inferior al 90 percentil, según las curvas de referencia, sin alteración del estudio Doppler, fruto de gestaciones sin preeclampsia, bien controladas y que nacieron en el mismo período (2007-2010) en nuestro centro apareados por edad gestacional y sexo con la cohorte RCIU. De estos niños se dispone a nivel perinatal de: datos maternos y obstétricos, desarrollo del embarazo, causa y modo de finalización del embarazo, complicaciones intraparto, test de Apgar, seguimiento en la Unidad de Neonatología, y en algunos casos extracción y almacenaje de sangre materna y de cordón umbilical (centrifugada y congelada a -80°C).

*Criterios de exclusión para ambos grupos: negación a participar en el estudio, enfermedades que cursen con alteración potencial del crecimiento (embriopatías, infecciones congénitas, causas yatrogénicas, cromosomopatías), fruto de gestantes con determinados antecedentes patológicos (diabetes mellitus tipo 1, neuropatía, drogodependencias, VIH –virus de la inmunodeficiencia humana-), corioamnionitis en la gestación, gestaciones múltiples monocoriales, gestaciones no controladas de forma temprana o gestaciones no controlada por ecografía en nuestro centro.

Metodología de seguimiento de los pacientes y recogida de datos:

1- Recogida de datos perinatales:

Datos maternos y antecedentes obstétricos:

: edad materna (años), índice de masa corporal (IMC) materno al inicio de la gestación, etnia materna, patología de base materna (hipertensión arterial crónica, diabetes tipo II, obesidad), trombofilia materna, antecedentes obstétricos previos (restricción del crecimiento intrauterino -RCIU-, bajo peso para la edad gestacional –BPEG-, hipertensión arterial gestacional, preeclampsia, síndrome de Hellp).

Datos de la gestación y del parto:

- Uso de técnicas de reproducción asistida,
- Gestación múltiple no monocorial,
- Consumo de tabaco durante la gestación,

- Hipertensión gestacional (hipertensión detectada de novo a partir de la semana 20),
- Preeclampsia (hipertensión gestacional, con valores de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg detectados de novo a partir de la semana 20 de gestación en dos ocasiones separadas entre sí, junto con proteinuria de $> 300\text{mg}$ en 24 horas o 2++ en dos muestras de orina separadas),
- Síndrome de Hellp (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia durante la gestación),
- Eclampsia (preeclampsia y convulsiones),
- Amenaza de parto prematuro –APP- (contracciones antes de las 37 semanas de gestación que requiere ingreso por riesgo de parto prematuro),
- Rotura prematura y prolongada de membranas –RPM- (amniorrexis espontánea antes de las 37 semanas de gestación y durante más de 18 horas),
- Diagnóstico de RCIU y fecha del diagnóstico,
- Alteraciones del Doppler prenatal al diagnóstico del RCIU y al final de la gestación: índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical, de la arteria cerebral media y del ductus venoso, flujo diastólico de la arteria umbilical y del ductus venoso,
- Gravedad del RCIU según el Doppler (hemos considerado como RCIU graves aquellos que presentaban en el Doppler al final de la gestación una o varias de las siguientes alteraciones: arteria umbilical con diástole ausente o reversa y/o alteración del Doppler del ductus venoso –aumento del índice de pulsatilidad y/o diástole ausente o reversa-),
- Administración prenatal de corticoides y número de dosis,
- Administración prenatal de sulfato de magnesio,
- Motivo de finalización de la gestación en los RCIU: causa fetal (alteración del Doppler, alteración del NST), materna (preeclampsia grave, eclampsia, síndrome de Hellp) o por desprendimiento de placenta (abruptio placentae),
- Motivo de la prematuridad en las gestaciones no RCIU,
- Tipo de parto: vaginal o cesárea,
- Semanas de gestación al nacimiento (según fecha de última regla),
- Género o sexo: masculino o femenino.

Datos de morbi-mortalidad neonatal:

- Test de Apgar al minuto y a los 5 minutos,
- pH de cordón arterial y venoso,

- pH de cordón al ingreso en la Unidad Neonatal,
- Antropometría básica al nacimiento (peso, longitud y perímetro cefálico, expresado en centímetros y en desviaciones estándar para cada edad gestacional–DS-),
- Mortalidad neonatal (muerte después de las 24 horas y antes del mes de vida),
- Síndrome de distres respiratorio y gravedad (leve –sin soporte o sólo oxígeno-, moderado –soporte con CPAP (de las siglas en inglés de “Continuous Positive Airway Pressure”)-, grave –intubación y surfactación-),
- Disfunción renal (oligoanuria y alteración de la función renal –urea y creatinina elevadas-),
- Hipoglucemia (mínimo de un valor de <40 mg/dL),
- Hiperglucemia (mínimo de dos valores de >180 mg/dL),
- Tratamiento con infusión continua de insulina,
- Leucopenia (<5x10E9/L),
- Plaquetopenia (<140x10E9/L),
- Coagulopatía (T. Quick < 50%),
- Ictericia (clínica),
- Tratamiento con fototerapia,
- Hemorragia intraventricular y grado (según clasificación de Papile → I: hemorragia subependimaria o de la matriz germinal, II: hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular, III: hemorragia intraventricular con dilatación ventricular, IV: hemorragia intraventricular con hemorragia parenquimatosa),
- Enterocolitis necrotizante (demostrada por estadio ≥II según los criterios modificados de Bell) (*Walsh MC 1986*),
- Perforación intestinal,
- Sepsis vertical (por sospecha clínica y analítica con o sin confirmación por hemocultivo),
- Sepsis nosocomial (por sospecha clínica y analítica con o sin confirmación por hemocultivo),
- Persistencia del conducto arterioso (PCA) y tratamiento (médico con indometacina / ibuprofeno, o quirúrgico),
- Retinopatía de la prematuridad (ROP), grado (I-IV) y necesidad de tratamiento con láser,
- Displasia broncopulmonar (DBP) (necesidad de oxígeno durante ≥ 28 días y que persiste aún a: las 36 semanas de edad corregida postmenstrual o al alta en los

prematuros de <32 semanas de gestación, o bien a los 56 días de vida o al alta en los prematuros de ≥ 32 semanas de gestación) (Sánchez Luna M 2013),

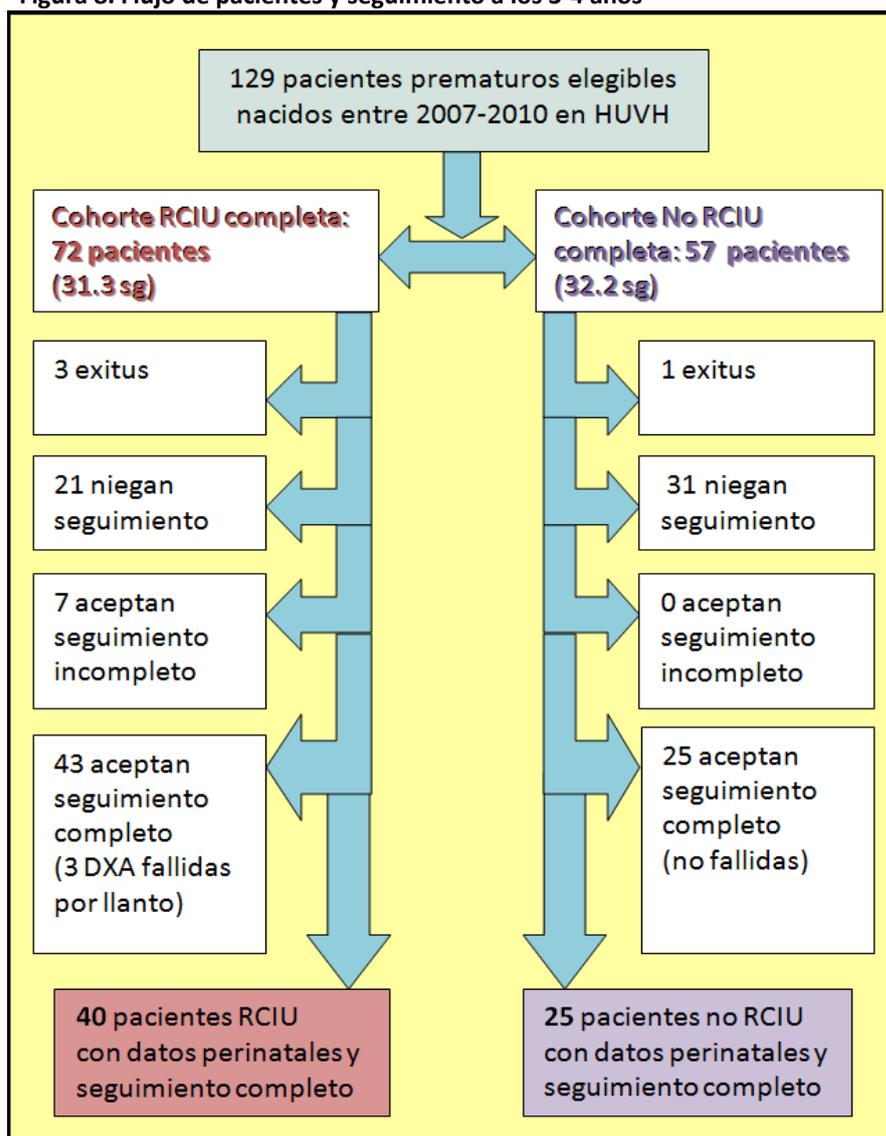
- LMPV (leucomalacia periventricular) y grado,
- Morbimortalidad global. Definida por una o varias de las siguientes: distres respiratorio (DR), hemorragia intraventricular (HIV), persistencia del conducto arterioso (PCA), disfunción renal, enterocolitis necrotizante (ECN), perforación intestinal, sepsis vertical, sepsis nosocomial, retinopatía de la prematuridad (ROP), displasia broncopulmonar (DBP), leucomalacia periventricular (LMPV), corticoides postnatales, drogas inotrópicas, muerte, hipoglucemia, hiperglucemia, insulina, leucopenia, plaquetopenia, coagulopatía, ictericia, fototerapia, colestasis),
- Morbimortalidad grave. Definida por una o varias de las siguientes: distres respiratorio grave, HIV grados 3-4, PCA tratado, disfunción renal, enterocolitis necrotizante, perforación intestinal, sepsis vertical, sepsis nosocomial, ROP tratada con laser, displasia broncopulmonar, LMPV, corticoides postnatales, drogas inotrópicas, muerte).
- Días de ingreso en la Unidad Neonatal del HUVH,
- Días de ingreso en Cuidados Intensivos de la Unidad de Neonatal del HUVH,
- Semanas gestacionales corregidas al alta,
- Antropometría básica al alta (peso, longitud y perímetro cefálico).

2- Localización de los pacientes seleccionados por vía telefónica o por correo a los 3 años. Explicación oral y escrita del estudio (hoja informativa para padres).

Si aceptan participar:

- a. Cita para realización de las pruebas incluidas en el seguimiento (analítica en ayunas, densitometría corporal y visita pediátrica) a los 3-4 años de vida (38 +/- 4 meses).
- b. Firma de consentimiento informado.

Figura 8. Flujo de pacientes y seguimiento a los 3-4 años



3- Recogida de datos de seguimiento habitual en consultas externas y ambulatorio. Registro de "Catch-up" al año y a los 3-4 años de vida.

Mediante el seguimiento habitual en el ambulatorio y en consultas externas hemos recogido los datos antropométricos desde los primeros meses hasta los 3-4 años de vida.

El crecimiento recuperador o "catch-up" se ha definido por aumento de peso y/o talla más de +0.67 DS respecto el nacimiento. Lo hemos dividido en:

- a. Precoz: antes del año de vida.
- b. Tardío: entre el año y los 3-4 años de vida.

4- Encuestas a los padres de tipo psicosocial: entorno familiar, nivel educativo de los padres, alimentación, hábitos, conducta y escolarización:

- Situación de los padres como pareja (separada y/o con problemas de relación, situación normal u otra situación)
- Nivel de estudios de la madre y del padre (primarios, secundarios o universitarios)
- Talla de la madre y del padre (cm) para el cálculo de talla diana del niño/a
- Lactancia materna (sí o no), en caso de respuesta afirmativa se registra la duración (meses)
- Dieta: inicio de la alimentación complementaria (meses), necesidad o no de suplementos nutricionales (sí o no), dieta mediterránea sin restricciones (sí o no)
- Problemas alimentarios (sí o no)
- Problemas de conducta (sí o no)
- Problemas de sueño (sí o no)
- Asistencia a CDIAP –Centro de Diagnóstico y Atención Precoz- (sí o no)
- Asistencia a guardería (sí o no), en caso de respuesta afirmativa se registra la edad de inicio (meses)
- Inicio de la escolarización obligatoria (3 años) (sí o no), en caso de respuesta afirmativa se registra adaptación

5- Evaluaciones en las visitas a los 3-4 años de edad:

1. Examen físico y evaluación de la antropometría básica (con báscula “SECA” y cinta métrica inextensible): peso, longitud, perímetro craneal (en centímetros –cm- y en desviación estándar –DS-), y cálculo del índice de masa corporal (IMC).
2. Evaluación del neurodesarrollo:
 - **Escala de Denver II** (*datos de la consulta externa de seguimiento neonatal del HUVH –Dr Perapoch, Dra Céspedes-*)
 - **Encuesta ASQ para los padres** (*entregada y valorada por la pediatra Júlia Candel*); Los padres deben responder mediante “sí”, “a veces” o “todavía no” a una serie de ítems de las siguientes categorías de neurodesarrollo global: comunicación, movimientos amplios, movimientos finos, resolución de problemas y competencia socio-individual. Si la respuesta es “sí” se puntúa con 10 puntos, si la respuesta es

“a veces” con 5 puntos y si la respuesta es “todavía no” se puntúa con 0 puntos. Al sumar las puntuaciones de los ítems se obtiene una puntuación para cada categoría. Para cada edad (ex. 36 meses o 42 meses) existe un punto de corte distinto de puntuación para cada categoría por debajo del cual se considera que hay una alteración de esa parte del neurodesarrollo. Se trata de una prueba validada y ampliamente utilizada como método de cribaje para detectar problemas del neurodesarrollo tanto en niños aparentemente sanos como en niños con factores de riesgo biológicos.

Para nuestro estudio hemos analizado los resultados de dos formas:

- Análisis de la alteración o no de cada categoría.
- Análisis de la alteración del neurodesarrollo definido por la alteración de la menos una categoría.

Figura 9. Encuestas ASQ: hoja final con puntos de corte para los 36 meses

ASQ Sumario Informativo 36to Mes/3to Años

Nombre del niño/a: _____ Fecha de nacimiento: _____
 Persona llenando cuestionario: _____ Parentesco: _____
 Dirección de correo: _____ Ciudad: _____ Estado: _____ Código postal: _____
 Teléfono: _____ Ayudantes en completar el ASQ: _____
 Fecha de hoy: _____

RESUMEN: Por favor traslade las respuestas de la sección total del cuestionario tachando "sí" o "no" y reportando cualquier comentario.

1. ¿Oye bien? Comentarios: _____	SÍ	NO	5. Historial ¿Hay problemas auditivos de la familia? Comentarios: _____	SÍ	NO
2. ¿Habla como otros niños? Comentarios: _____	SÍ	NO	6. ¿Preocupaciones sobre la vista? Comentarios: _____	SÍ	NO
3. ¿Puede UE comprender a su niño/a? Comentarios: _____	SÍ	NO	7. ¿Problemas médicos recientes? Comentarios: _____	SÍ	NO
4. ¿Camina, corre, y trepa como otros niños? Comentarios: _____	SÍ	NO	8. ¿Otros preocupaciones? Comentarios: _____	SÍ	NO

ANOTACIÓN DEL CUESTIONARIO

- Asegúrese de que todas las cosas hayan sido contestadas. Si no cosa ser contestadas, refiérase al equivalente del average del proceso de la Guía de Uso del ASQ.
- Califique cada parte del cuestionario escribiendo el número apropiado en la línea de los totales.
SÍ = 10 A VECES = 5 TODAVIA NO = 0
- Añada las partes calificadas de cada sección y anote esos resultados en los espacios provistos para totales.
- Indique el total del niño/a en cada área, llenando los círculos apropiados en el cuadro inferior. Por ejemplo, si la anotación total para el área de comunicación fue 50, llene el círculo debajo del 50 en la primera fila.

Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Movimiento amplio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Movimiento fino	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resolución de problemas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Socio-individual	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60

Examine los círculos llenados en cada área anterior.

- Si el total del niño/a cae entre área, el niño/a aparenta estar bien en esa área hasta ahora.
- Si el total del niño/a cae entre área, hable con un profesional. Su niño/a quizás necesite más evaluación.

OPCIONAL: Las respuestas específicas de los artículos del cuestionario pueden ser anotadas en este cuadro sinóptico.

		Límite		Comunicación		Movimiento amplio		Movimiento fino		Resolución de problemas		Socio-individual			
36 meses/3 años	Comunicación	38.7	1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Movimiento amplio	55.7	2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Movimiento fino	50.7	3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Resolución de problemas	38.6	4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Socio-individual	38.7	5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
				S	A	T	S	A	T	S	A	T	S	A	T

Administrador o proveedor del programa: _____

Age & Stage Questionnaire, Second Edition, Bruker et al.
© 1998 Paul H. Brookes Publishing Co.

7

36 meses/3 años

- **Escala de desarrollo cognitivo Bayley III hasta los 42 meses (38 +/- 4 meses)** (administrada por la pediatra Júlia Candel tras un entrenamiento previo supervisado por la psicóloga Montse Torras del CDIAP Parc Taulí y la neonatóloga acreditada Susana Hernández del HUVH). Duración: 30 minutos - 1 hora.

En la valoración del Test de Bayley III cognitivo, la puntuación en escala tiene un rango del 1 al 19, siendo la media en la población validada (Estados Unidos) de 10 y la desviación estándar (DS) de 3. Hay algunos estudios que cuestionan la capacidad del Test de Bayley, sobretodo la IIIa edición, de detectar una alteración en el neurodesarrollo, debido a una tendencia a infravalorar dicha alteración (Milne S 2011). Por este motivo, para nuestro estudio hemos considerado alteración del neurodesarrollo (desde leve a grave) si la puntuación obtenida es igual o inferior a 8 en la escala (percentil 25) (equivalente a la media menos 0.66 DS).

Figura 10. Formulario de puntuación del Test de Bayley III

Bayley
Scales of Infant and Toddler Development
III

Record Form

Child's name: _____
Sex: M F
Examiner's name: _____
School/child care program: _____
Reason for referral: _____

Subtest Summary Scores				
Subtest	Raw Score	Scaled Score	Composite Score	Percentile Rank (Z %)
Cognition (C)				
Language (L)				
Motor (M)				
Social (S)				
Adaptive Behavior (A)				
Total				

Calculate Age and Start Point		
Date Tested	Years	Months
Day of Birth		
Age in Months and Days		
Adjusted for Prematurity		
Adjusted Age		
Start Point		

Age	Start Point
0 days - 2 months 15 days	A
1 month 16 days - 2 months 15 days	B
2 months 16 days - 3 months 15 days	C
3 months 16 days - 4 months 15 days	D
4 months 16 days - 5 months 15 days	E
5 months 16 days - 6 months 15 days	F
6 months 16 days - 8 months 15 days	G
8 months 16 days - 10 months 15 days	H
10 months 16 days - 12 months 15 days	I
12 months 16 days - 18 months 15 days	J
18 months 16 days - 24 months 15 days	K
24 months 16 days - 30 months 15 days	L
30 months 16 days - 36 months 15 days	M
36 months 16 days - 42 months 15 days	N
42 months 16 days - 48 months 15 days	O
48 months 16 days - 54 months 15 days	P
54 months 16 days - 60 months 15 days	Q

PsychCorp
© 2007, 2002, 1998, 1988 by Psychological Assessment Resources, Inc.
All rights reserved. Printed in the United States of America.

- sEng –endoglina- (*Kit ELISA de la casa comercial R&D Systems, catálogo DNDG00*);
- **Biomarcadores de estrés oxidativo** (*laboratorio de la Dra Domínguez y Dra Sánchez, CIBBIM-VHIR, HUVH*):
 - LDL oxidadas (*Kit ELISA de la casa comercial Mercodia, catálogo 10-1143-01*);
 - MDA: Determinación por HPLC -High Performance Liquid Cromatography o High Pressure Liquid Cromatography- (*Michel F 2008, Lee R 2012*).
 - ADMA (*Kit ELISA de la casa comercial DLD Diagnostika GMBH, catálogo EA201/96*);
- **Otros biomarcadores de resistencia insulínica y riesgo cardiovascular** (*laboratorio de rutina convencional del HUVH*): homocisteína, hemoglobina glicosilada (HbA1c);

4. Evaluación de la composición corporal mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA):

Realizada en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de la Vall d'Hebrón (Dra. Encabo) con el equipo Lunar Prodigy Advance DXA system analysis version 11.40 (GE Healthcare, Madison, WI).

Se ha realizado a los pacientes a media mañana tras la ingesta. Ningún caso se ha realizado con colocación de vía ni administración de sedoanalgesia. La duración media de cada evaluación ha sido de unos 5-10 minutos, suponiendo una dosis de radiación ionizante mínima entre 5 y 10 microSv (inferior al equivalente de la exposición a radiación natural durante 1 día o a una décima parte de la radiación que supone una radiografía torácica simple).

Análisis estadístico:

Todos los datos recogidos se han introducido en una ficha única para cada paciente y posteriormente digitado y almacenado en una base de datos EXCELL diseñada para el estudio. Las variables recogidas han sido de dos tipos: categóricas (cualitativas) y cuantitativas.

Las variables cualitativas se presentan en forma frecuencia y porcentaje de cada categoría para cada cohorte. En el análisis comparativo se calcula el valor de p después de realizar una prueba Chi Cuadrado (o Test exacto de Fisher cuando la frecuencia esperada en una casilla de la tabla de contingencia 2x2 es inferior a 5) y se han considerado estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0.05, resaltados en las tablas en negrita para una mejor visualización. Las variables cuantitativas se presentan de dos formas distintas: bien con los descriptivos media y error estándar cuando la variable sigue una distribución próxima a la normalidad, o bien con los descriptivos mediana e intervalo intercuartílico (entre los percentiles 25 y 75) cuando la distribución es distinta a la normalidad. En el análisis comparativo se ha utilizado la prueba T de Student para las medias y la prueba U de Mann Whitney para las medianas.

Para el análisis estadístico se ha contado con el soporte del Dr. Santi Hoyos de la USMIB - Unidad de Soporte en Metodología para la Investigación Biomédica- y de la Dra. Olga Sánchez del CIBBIM -Centro de Investigaciones en Bioquímica y Biología Molecular- y del VHIR Vall d'Hebrón Institut de Recerca-). Los análisis se han realizado con los programas *SPSS v.17*, *STATA v.11* y *PRISMA*.

A) Análisis descriptivo básico:

Se han analizado todas las variables perinatales (datos maternos, obstétricos, de la gestación actual y del parto) en cada una de las dos cohortes completas estudiadas (RCIU y no RCIU). Posteriormente se han analizado de nuevo dichas variables perinatales en los que han aceptado el seguimiento a los 3-4 años de cada cohorte. Asimismo, también se ha realizado una comparación de las mismas entre los seguidos y los no seguidos del conjunto de pacientes de las 2 cohortes.

B) Análisis descriptivo de los efectos del RCIU en la evolución postnatal:

Inicialmente se han analizado las diferencias entre las dos cohortes completas estudiadas (RCIU y no RCIU) en cuanto a las variables de morbi-mortalidad neonatal. Posteriormente también se han comparado dichas variables solamente entre los seguidos de cada cohorte.

Además, en los seguimientos de cada cohorte se han analizado las diferencias en todas las demás variables de seguimiento endocrino-metabólico, de biomarcadores plasmáticos en las 3 etapas (materna, cordón y preescolar) y de seguimiento neurológico y entorno psicosocial.

Por otro lado, en la cohorte RCIU se han realizado nuevos análisis comparando determinadas variables de interés en función de la gravedad del RCIU así como del crecimiento recuperador y situación antropométrica a los 3-4 años.

C) Análisis del efecto de los factores que influyen en el neurodesarrollo en el conjunto de las dos cohortes de prematuros, y específicamente en la cohorte RCIU:

Para el análisis del efecto de potenciales factores que influyen en el neurodesarrollo hemos realizado una **regresión logística**. Este análisis se ha realizado en el conjunto de prematuros (ambas cohortes: RCIU y no RCIU) y posteriormente de forma específica en la cohorte RCIU.

Se ha llevado a cabo inicialmente un análisis univariante para decidir las variables candidatas entre todas las variables perinatales (maternas, obstétricas, de la gestación y del parto) y de la evolución postnatal tanto neonatal (morbi-mortalidad neonatal) y como en edad preescolar (antropométricas, endocrino-metabólicas -“catch-up” y composición corporal- y del entorno psicosocial). Posteriormente se ha realizado un análisis multivariante con el fin de identificar las variables asociadas a la respuesta y controlar la confusión o modificación de efecto de las variables. Los modelos se han construido de forma interactiva, a partir de en una mejoría significativa de la verosimilitud y seleccionando la de mejor criterio de información de Akaike. Cuando se obtiene una Odds Ratio (OR) inferior a 1 con significación estadística (p -valor ≤ 0.05), se interpreta que la presencia del factor estudiado (o niveles más altos del factor estudiado en el caso de que se trate de una variable continua) disminuye el riesgo de alteración del neurodesarrollo (definido tanto por Bayley III cognitivo ≤ 8 como por ASQ alterada como por ambos). Por el contrario, cuando se obtiene una Odds Ratio (OR) superior a 1 con significación estadística (p -valor ≤ 0.05), se interpreta que la presencia del factor estudiado aumenta el riesgo de alteración del neurodesarrollo.

D) Análisis de las correlaciones entre los biomarcadores plasmáticos y las variables de composición corporal preescolar (cuantitativas):

En este caso y dada la naturaleza cuantitativa y continua de las variables a correlacionar, se ha realizado un análisis de correlación univariable mediante la Correlación Ordinal de Spearman.

4. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS MATERNO-FETALES DE LAS DOS COHORTES: 72 pacientes prematuros RCIU y 57 pacientes prematuros no RCIU:

Cohortes apareadas por semanas de gestación y por sexo:

Tabla 1. EDAD GESTACIONAL Y SEXO DE LAS COHORTES COMPLETAS

	No RCIU (n: 57)	RCIU (n: 72)	p – valor
Semanas de gestación	32.2 (30.6-34) ^c	31.3 (29.05-34.1) ^c	0.155 ^a
Sexo (masculino)	29/57 (50.88%)	39/72 (54.17%)	0.710 ^b

^a U Mann Whitney ^b Chi-cuadrado/Fisher ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

Tabla 2. EDAD GESTACIONAL Y SEXO DE LOS SEGUIDOS DE CADA COHORTE

	No RCIU (n: 25)	RCIU (n: 43)	p – valor
Semanas de gestación	31.6 (30.6-33.5) ^c	31.4 (29-33) ^c	0.401 ^a
Sexo (masculino)	16/25 (64%)	19/43 (44.19%)	0.115 ^b

^a U Mann Whitney ^b Chi-cuadrado/Fisher ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

Ambas cohortes son comparables en función de la edad gestacional y del sexo, tanto en el total de pacientes como entre los seguidos de cada cohorte. Entre los seguidos hay una ligera tendencia en los RCIU a un mayor porcentaje del género masculino, pero no es un dato estadísticamente significativo, con un p valor de 0.115 (ver tablas 1 y 2).

Diferencias en antecedentes maternos y obstétricos previos entre ambas cohortes:

Tabla 3. ANTECEDENTES MATERNOS Y OBSTÉTRICOS EN AMBAS COHORTES COMPLETAS

	No RCIU (n: 57)	RCIU (n: 72)	p - valor
Antecedentes obstétricos previos: HTAg, PE, RCIU y/o BPEG*	1/57 (1.75%)	12/72 (16,67%)	0.005 ^b
Patología materna crónica: DM II*, HTAc y/o obesidad	0/57 (0%)	5/72 (6.94%)	0.042 ^b
Trombofilia	2/57 (3.51%)	8/72 (11.11%)	<0.001 ^b

* HTAg: hipertensión arterial gestacional; PE: preeclampsia; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; BPEG: bajo peso para la edad gestacional; DM II: diabetes mellitus tipo II; HTAc: hipertensión arterial crónica; ^b Chi-cuadrado/Fisher

Tabla 4. ANTECEDENTES MATERNOS Y OBSTÉTRICOS EN LOS SEGUIDOS DE CADA COHORTE

	No RCIU (n: 25)	RCIU (n: 43)	p - valor
Antecedentes obstétricos previos: HTAg, PE, RCIU y/o BPEG*	1/25 (4%)	5/43 (11,63%)	<0.001 ^b
Patología materna crónica: HTAc*	0/25 (0%)	2/43 (4.65%)	<0.001 ^b
Trombofilia	2/25 (8%)	4/43 (9.30%)	<0.001 ^b

* HTAg: hipertensión arterial gestacional; PE: preeclampsia; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; BPEG: bajo peso para la edad gestacional; DM II: diabetes mellitus tipo II; HTAc: hipertensión arterial crónica; ^b Chi-cuadrado/Fisher

Existen diferencias estadísticamente significativas esperables entre ambas cohortes (tanto completas como tan solo con los seguidos a los 3-4 años) en todas las variables de antecedentes maternos y obstétricos previos que pueden guardar relación con el RCIU y/o con la preeclampsia (ver tablas 3 y 4). Las madres de la cohorte RCIU presentan una tasa superior de trombofilia y patología crónica como diabetes tipo II, hipertensión arterial crónica y/o obesidad. También presentan una tasa superior de antecedentes obstétricos como hipertensión arterial gestacional, preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino y/o bajo peso para la edad gestacional.

Diferencias en las características maternas y obstétricas entre ambas cohortes:

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas esperables en algunas variables maternas y obstétricas de la gestación actual entre ambas cohortes, tanto al comparar las cohortes completas como tan solo los seguidos a los 3-4 años de cada cohorte (ver tablas 5 y 6, y gráfico 1). La cohorte no RCIU presenta una tasa mayor de: gestación múltiple, reproducción asistida, rotura prematura y prolongada de membranas, amenaza de parto prematuro y parto vaginal. Y la cohorte RCIU presenta una tasa mayor de: hipertensión arterial gestacional, hipertensión arterial crónica, preeclampsia, síndrome de Hellp y administración prenatal de sulfato de magnesio. Al comparar solo entre los seguidos de cada cohorte destaca que entre los RCIU hay una mayor tasa de consumo de tabaco durante la gestación, rozando la significación estadística (p valor 0.055) (ver tabla 6).

Tabla 5. CARACTERÍSTICAS MATERNAS Y OBSTÉTRICAS EN AMBAS COHORTES COMPLETAS

	No RCIU (n: 57)	RCIU (n: 72)	p – valor
Edad materna	33 (30-36) ^c	32 (28.5-36) ^c	0.563 ^a
IMC* materno inicial	21.74 (21.1-23.8) ^c	22.58 (20.4-25.9) ^c	0.301 ^a
Etnia materna caucásica	23/25 (92%)	41/48 (85.42%)	0.881 ^b
Tabaco durante la gestación	5/57 (8.77%)	13/72 (18.06%)	0.486 ^b
Múltiple	31/57 (54.39%)	7/72 (9.72%)	<0.001^b
Reproducción asistida (FIV o IA)*	12/57 (21.05%)	5/72 (6.95%)	0.016^b
RPM*	11/57 (19.3%)	1/72 (1.39%)	0.001^b
APP*	28/57 (49.12%)	5/72 (6.95%)	<0.001^b
Administración prenatal de corticoides	45/57 (78.95%)	58/72 (80.56%)	0.821 ^b
Parto por cesárea	28/57 (49.13%)	66/72 (91.66%)	<0.001^b
HTAg/cr,PE,Hellp*	0/57 (0%)	38/72 (52.78%)	<0.001^b
Sulfato de Mg*	0/57 (0%)	27/72 (61.36%)	<0.001^b

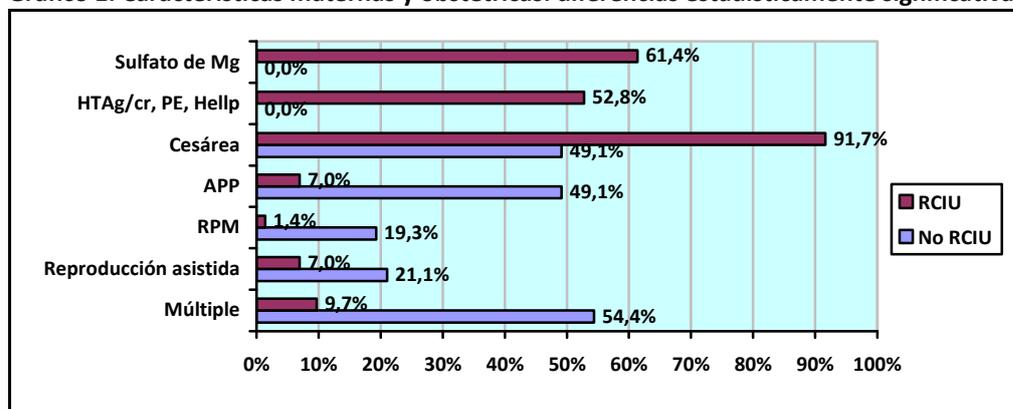
* IMC: índice de masa corporal; FIV: fecundación "in vitro"; IA: inseminación artificial; RPM: rotura prematura de membranas; APP: amenaza de parto prematuro; HTAg/cr: hipertensión arterial gestacional/crónica; PE: preeclampsia, Hellp: síndrome de Hellp; Mg: magnesio. ^a U Mann Whitney ^b Chi-cuadrado/Fisher ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

Tabla 6. CARACTERÍSTICAS MATERNAS Y OBSTÉTRICAS EN LOS SEGUIDOS DE CADA COHORTE

	No RCIU (n: 25)	RCIU (n: 43)	p – valor
Edad materna	34 (33-36) ^c	34 (29-37) ^c	0.459 ^a
IMC* materno inicial	21.74 (21.1-23.8) ^c	22.67 (21.5-26.7) ^c	0.199 ^a
Etnia materna caucásica	23/25 (92%)	36/43 (83.72%)	0.281 ^b
Tabaco materno gestación	1/25 (4%)	9/43 (20.93%)	0.055 ^b
Múltiple	12/25 (48%)	5/43 (11.63%)	0.001^b
Reproducción asistida (FIV o IA)*	10/25 (40%)	4/43 (9.3%)	0.004^b
RPM*	8/25 (32%)	1/43 (2.33%)	0.001^b
APP*	12/25 (48%)	4/43 (9.3%)	<0.001^b
Administración prenatal de corticoides	23/25 (92%)	39/43 (90.7%)	0.614 ^b
Parto por cesárea	13/25 (52%)	40/43 (93.02%)	<0.001^b
HTAg/cr,PE,Hellp*	0/25 (0%)	20/43 (46.51%)	<0.001^b
Sulfato de Mg*	0/25 (0%)	17/43 (65.38%)	<0.001^b

* IMC: índice de masa corporal; FIV: fecundación in vitro; IA: inseminación artificial; RPM: rotura prematura de membranas; APP: amenaza de parto prematuro; HTAg/cr: hipertensión gestacional/crónica; PE: preeclampsia, Hellp: síndrome de Hellp; Mg: magnesio. ^a U Mann Whitney ^b Chi-cuadrado/Fisher ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

Gráfico 1. Características maternas y obstétricas: diferencias estadísticamente significativas



Características del estudio Doppler al final de la gestación en la cohorte RCIU:

La mayoría de pacientes RCIU presentan al final de la gestación algún tipo de alteración del Doppler fetal. La alteración más frecuente observada ha sido el aumento del índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical, seguida por orden decreciente de frecuencia por: la disminución del índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media, el aumento del IP del ductus venoso, la alteración del flujo diastólico de la arteria umbilical (ya sea ausente o reverso) y finalmente la alteración del flujo diastólico del ductus venoso (ausente o reverso) (ver tablas 7 y 8, y gráfico 2).

Tabla 7. DOPPLER AL FINAL DE LA GESTACIÓN EN LA COHORTE RCIU COMPLETA (n: 70)

	Normal	Alterado
IP arteria umbilical (AU)	16/70 (22.86%)	54/70 (77.14%)
IP arteria cerebral media (ACM)	21/70 (30%)	49/70 (70%)
IP ductus venoso (DV)	34/68 (50%)	34/68 (50%)
Flujo diastólico arteria umbilical	42/67 (62.69%)	25/67 (37.31%)
Flujo diastólico ductus venoso	54/67 (80.6%)	13/67 (19.4%)

* IP: índice de pulsatilidad

Gráfico 2. Doppler al final de la gestación de la cohorte RCIU completa

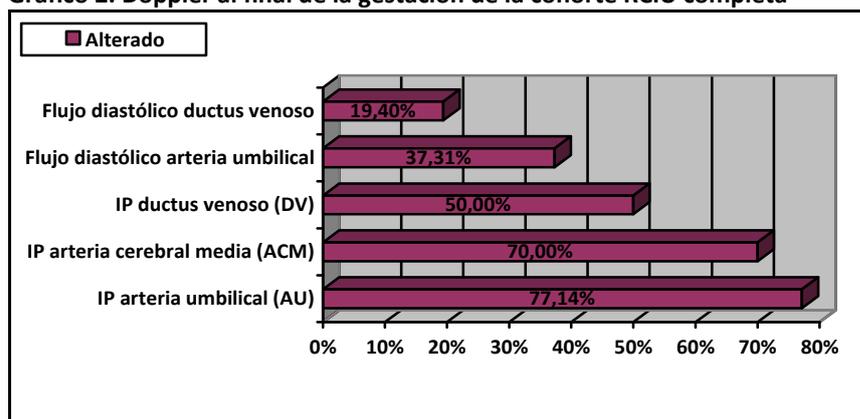


Tabla 8. DOPPLER AL FINAL DE LA GESTACIÓN EN LOS SEGUIDOS DE LA COHORTE RCIU (n: 43)

	Normal	Alterado
IP arteria umbilical (AU)	9/43 (20.93%)	34/43 (79.07%)
IP arteria cerebral media (ACM)	12/43 (27.91%)	31/43 (72.09%)
IP ductus venoso (DV)	19/41 (46.34%)	22/41 (53.66%)
Flujo diastólico arteria umbilical	28/42 (66.67%)	14/42 (33.33%)
Flujo diastólico ductus venoso	34/41 (82.93%)	7/41 (17.07%)

* IP: índice de pulsatilidad

Causa de finalización de la gestación en la cohorte RCIU:

La causa más frecuente de finalización de la gestación en la cohorte RCIU, tanto en la cohorte completa como en los seguidos, ha sido la de origen fetal (Doppler fetal alterado o NST patológico), sobretodo debido a la gravedad de la alteración del Doppler fetal. En segundo lugar se encuentra la causa materna (preeclampsia grave o síndrome de Hellp) y en tercer lugar la causa placentaria (desprendimiento de placenta) (ver tablas 9 y 10, gráficos 3 y 4).

Tabla 9. CAUSA DE FINALIZACIÓN EN LA COHORTE RCIU COMPLETA

	RCIU (n: 72)
Doppler fetal alterado	32/72 (44.44%)
Causa materna (PE grave, Hellp)	20/72 (27.78%)
NST patológico	14/72 (19.44%)
Abruptio placentae	6/72 (8.33%)

* NST: "non stress test" (registro cardiotocográfico fetal)

Gráfico 3. Causa de finalización de la gestación en la cohorte RCIU completa (n : 72)

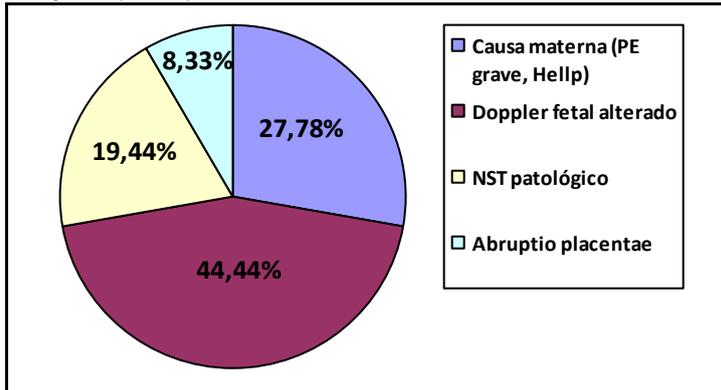
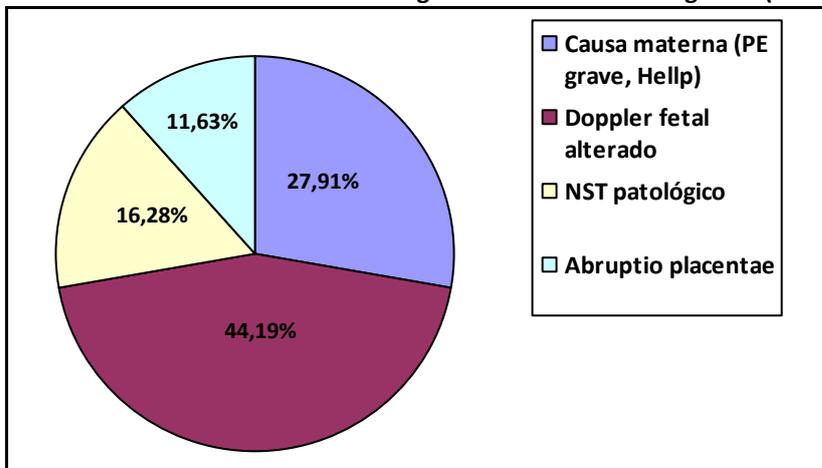


Tabla 10. CAUSA DE FINALIZACIÓN EN LOS SEGUIDOS DE LA COHORTE RCIU

	RCIU (n: 43)
Doppler fetal alterado	19/43 (44.19%)
Causa materna (PE grave, Hellp)	12/43 (27.91%)
NST patológico	7/43 (16.28%)
Abruptio placentae	5/43 (11.63%)

* NST ("non stress test")

Gráfico 4. Causa de finalización de la gestación en los RCIU seguidos (n: 43)



Causa de la prematuridad en la cohorte no RCIU (n: 25):

En la cohorte no RCIU completa la causa más frecuente observada ha sido la amenaza de parto prematuro no frenable (59,65% de los casos), seguida de la alteración del otro feto en gestaciones múltiples (12,28% de los casos) y en tercer lugar por la gestación triple (8,77% de los casos). El resto de causas suponen menos o igual al 5% cada una: rotura prematura de membranas (5,26%), placenta previa sangrante (5,26%), registro cardiotocográfico fetal (NST) alterado (3,51%), riesgo de rotura uterina o de dehiscencia de sutura (3,51%) y desprendimiento de placenta (1,75%).

Entre los seguidos de la cohorte no RCIU la causa principal es la amenaza de parto prematuro no frenable (60% de los casos), seguida por la alteración del otro feto en gestaciones múltiples (20% de los casos) y por el resto de causas ya descritas previamente: rotura prematura de membranas (8%), desprendimiento de placenta en placenta previa (4%), NST alterado con sospecha de pérdida del bienestar fetal (4%) y placenta previa sangrante (4%).

Seguimiento de los pacientes y diferencias en las características perinatales entre los pacientes seguidos a los 3 años y los no seguidos de ambas cohortes:

De la cohorte RCIU completa inicial (72 pacientes) han fallecido 3 pacientes en el periodo neonatal (4.17%) y de los 69 restantes han aceptado participar en el seguimiento completo el 62,32% de los pacientes. El 37,68% restante no ha participado en el seguimiento completo (7 pacientes han aceptado tan solo participar en una parte del seguimiento por dificultad logística y/o por no querer someter al niño a un exceso de pruebas).

De la cohorte no RCIU completa inicial (57 pacientes) ha fallecido 1 paciente en el periodo neonatal (1.75%) y de los 56 restantes han aceptado participar en el seguimiento completo el 44.64% de los pacientes. El 55.36% restante no ha participado en el seguimiento ni completo ni parcial.

El motivo de pérdida del seguimiento a los 3-4 años en ambas cohortes ha sido principalmente de tipo logístico: dificultad por parte de la familia para acudir a las exploraciones bien por organización familiar-laboral o bien por lejanía del domicilio.

Otros motivos de pérdida del seguimiento minoritarios han sido: en algún caso (<10%) la imposibilidad de contactar con la familia ni por teléfono ni por correo ante cambio no comunicado de los mismos durante los 3-4 años de seguimiento postnatal, en algún otro caso (<10%) la negación por no querer someter a los niños a más visitas de las que ya tienen (niños con muchas visitas programadas ya en el hospital) y en algunos otros casos (<10%) por no querer someter a los niños a visitas “innecesarias” por considerar los padres que los niños están evolucionando bien.

En ningún caso ha habido coacción ni premio material y/o económico para participar en el seguimiento. Tampoco en los casos de lejanía del domicilio se ha podido ofrecer compensación de ningún tipo por el desplazamiento, y aún así una familia acudió desde Valladolid.

Dado el porcentaje de pérdida de pacientes en el seguimiento preescolar (ver figura 8), hemos analizado en el conjunto de ambas cohortes las diferencias en las características perinatales entre los pacientes seguidos y los no seguidos.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en 3 variables perinatales entre los pacientes que han participado en el seguimiento a los 3 años respecto a los que no han participado. Los pacientes seguidos presentan una tasa inferior de gestación múltiple, y superior de reproducción asistida (FIV/IA) y de administración prenatal de corticoides. También hemos observado una tendencia rozando la significación estadística que puede ser relevante clínicamente: entre los seguidos la tasa de RCIU es superior respecto a los no seguidos (ver figura 8, tabla 11 y gráfico 5).

Gráfico 5. Características perinatales: diferencias estadísticamente significativas entre seguidos y no seguidos

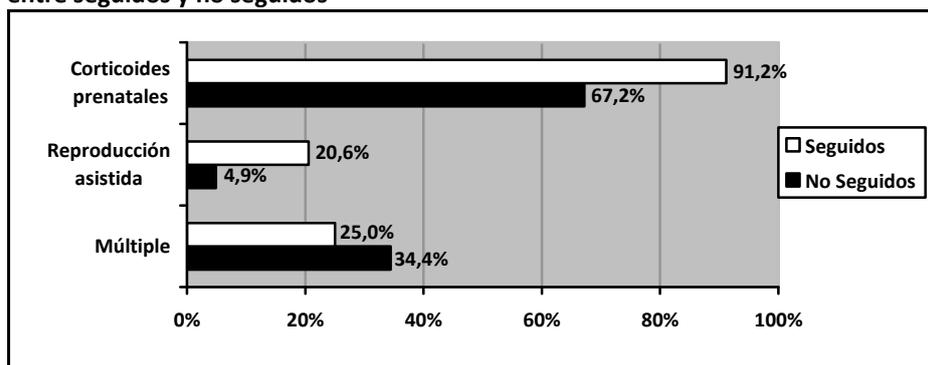


Tabla 11. CARACTERÍSTICAS PERINATALES: SEGUIDOS versus NO SEGUIDOS

	Seguidos (n: 68)	No seguidos (n: 61)	p - valor
RCIU*	43/68 (63.24%)	29/61 (47.29%)	0.073 ^b
Semanas de gestación	31.60 (30-33.25) ^c	33 (29.3-34.4) ^c	0.141 ^a
Sexo (masculino)	35/68 (51.47%)	33/61 (54.1%)	0.765 ^b
Edad materna	34 (30-36) ^c	31 (28-36) ^c	0.079 ^a
IMC* materno	22.13 (21.1-25.6) ^c	20.78 (20.4-23.9) ^c	0.394 ^a
Tabaco durante la gestación	10/68 (14.71%)	8/61 (13.11%)	0.394 ^b
Múltiple	17/68 (25%)	21/61 (34.43%)	0.05^b
Reproducción asistida (FIV, IA)*	14/68 (20.59%)	3/61 (4.92%)	<0.001^b
RPM*	9/68 (13.24%)	3/61 (4.92%)	0.104 ^b
Administración prenatal de corticoides (al menos 1 dosis)	62/68 (91.18%)	41/61 (67.21%)	0.001^b
Parto por cesárea	53/68 (77.94%)	41/61 (67.21%)	0.186 ^b
HTAg/cr*, PE*, Hellp*	20/68 (29.41%)	18/61 (29.51%)	0.861 ^b
Sulfato de Mg*	17/68 (25%)	10/61 (16.39%)	0.322 ^b
Antecedentes obstétricos previos: HTAg*, PE*, RCIU* y/o BPEG*	6/68 (8.82%)	7/61 (11.48%)	0.617 ^b
Patología materna crónica: DM II*, HTAcr* y/o obesidad	2/68 (2.94%)	3/61 (4.92%)	0.561 ^b
Trombofilia	6/68 (8.82%)	3/61 (4.92%)	0.418 ^b

* RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; IMC: índice de masa corporal; FIV: fecundación in vitro; IA: inseminación artificial; RPM: rotura prematura de membranas; APP: amenaza de parto prematuro; HTAg/cr: hipertensión gestacional/crónica; PE: preeclampsia, Hellp: síndrome de Hellp; Mg: magnesio; BPEG: bajo peso para la edad gestacional; DM II: diabetes mellitus tipo II.
^a U Mann Whitney ^b Chi-cuadrado/Fisher ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

RESULTADOS SEGÚN OBJETIVOS

1. Determinar las diferencias existentes en la morbi-mortalidad neonatal entre la cohorte de pacientes prematuros RCIU y la cohorte de pacientes prematuros no RCIU. Y analizar la relación de la morbi-mortalidad neonatal con la gravedad del RCIU.

Tabla 12. MORBI-MORTALIDAD NEONATAL EN AMBAS COHORTES COMPLETAS

	No RCIU (n: 57)	RCIU (n: 72)	p - valor
Peso al nacer (SD)*	-0.25 (-0.68;0.29) ^c	-2.24 (-2.62;-1.75) ^c	<0.001 ^a
Longitud al nacer (SD)*	-0.20 (-0.69;0.56) ^c	-2.54 (-3.61;-1.69) ^c	<0.001 ^a
PC* al nacer (SD)*	0.01 (-0.64;0.44) ^c	-1.50 (-1.84;-1.07) ^c	<0.001 ^a
pH cordón (arteria)	7.30 (7.22-7.32) ^c	7.28 (7.21-7.3) ^c	0.310 ^a
pH cordón (vena)	7.35 (7.3-7.41) ^c	7.33 (7.29-7.35) ^c	0.110 ^a
pH ingreso	7.28 (7.25-7.32) ^c	7.30 (7.22-7.36) ^c	0.410 ^a
Apgar 1'	8 (7-9) ^c	7 (5.5-8) ^c	0.030 ^a
Apgar 5'	9 (8-10) ^c	9 (8-10) ^c	0.300 ^a
DR*	36/57 (63.13%)	41/72 (56.94%)	0.475 ^b
DR* grave	9/57 (15.79%)	23/72 (31.94%)	0.0349 ^b
HIV*	4/57 (7.02%)	12/72 (16.67%)	0.099 ^b
HIV* grados 3-4	0/57 (0%)	3/72 (4,17%)	0.119 ^b
PCA* tratado	8/57 (14.04%)	12/72 (16.22%)	0.496 ^b
Disfunción renal	3/57 (5.26%)	5/72 (7.04%)	0.679 ^b
ECN*	2/57 (3.51%)	5/72 (6.94%)	0.392 ^b
Perforación intestinal	0/57 (0%)	1/72 (1.82%)	0.353 ^b
Sepsis vertical	1/57 (1.75%)	6/72 (8.33%)	0.101 ^b
Sepsis nosocomial	7/57 (12.28%)	28/72 (38.89%)	0.001 ^b
Hipoglucemia	10/57 (17.54%)	41/72 (56.94%)	<0.001 ^b
Hiperglicemia	1/57 (1.75%)	14/72 (19.44%)	0.002 ^b
Insulina	1/57 (1.75%)	9/72 (12.5%)	0.023 ^b
Leucopenia	3/57 (5.26%)	35/72 (48.61%)	<0.001 ^b
Plaquetopenia	6/57 (10.53%)	41/72 (56.94%)	<0.001 ^b
Coagulopatía	1/57 (1.75%)	7/72 (9.72%)	0.062 ^b
Ictericia	31/57 (54.39%)	58/72 (80.56%)	0.001 ^b
Fototerapia	31/57 (54.39%)	54/72 (75%)	0.014 ^b
Colestasis	0/57 (0%)	4/72 (5.56%)	0.071 ^b
Drogas	2/57 (3.51%)	3/72 (4.17%)	0.848 ^b
Corticoides postnatales	0/57 (0%)	2/72 (2.78%)	0.205 ^b
ROP*	0/57 (0%)	2/72 (2.78%) laser 12/72 (16.67%) sí	0.004 ^b
DBP*	0/57 (0%)	17/72 (23.94%)	<0.001 ^b
LMPV*	3/57 (5.26%)	5/72 (6.94%)	0.694 ^b
Muerte	1/57 (1.75%)	3/72 (4.17%)	0.432 ^b
SG* al alta	36.14 (35.6-37) ^c	38.14 (37-40.2) ^c	<0.001 ^b
Peso al alta	2270 (2150-2590) ^c	2060 (1895-2260) ^c	<0.001 ^b
Longitud al alta	45.5 (44-47) ^c	44 (41-45) ^c	<0.001 ^b
PC* al alta	32 (31-33) ^c	32 (31.5-33.5) ^c	0.967 ^b
Morbimortalidad global	47/57 (82.46%)	65/72 (90.28%)	0.192 ^b
Morbimortalidad grave	18/57 (31.58%)	42/72 (58.33%)	0.002 ^b

* SD: desviación estándar; PC: perímetro craneal; DR: distres respiratorio; HIV: hemorragia intraventricular; PCA: persistencia del conducto arterioso; ECN: enterocolitis necrotizante; ROP: retinopatía de la prematuridad;

DBP: displasia broncopulmonar; LMPV: leucomalacia periventricular; SG: semanas de gestación;

^a U Mann Whitney ^b Chi-cuadrado/Fisher ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

Tabla 13. MORBI-MORTALIDAD NEONATAL EN LOS SEGUIDOS DE CADA COHORTE

	No RCIU (n: 25)	RCIU (n: 43)	p - valor
Peso al nacer (SD)*	0.03 (-0.74;0.32) ^c	-2.12 (-2.71;-1.64) ^c	<0.001^a
Longitud al nacer (SD)*	-0.12 (-0.69;0.56) ^c	-2.67 (-3.73;-1.47) ^c	<0.001^a
PC* al nacer (SD)*	-0.06 (-0.77;0.58) ^c	-1.49 (-1.86;-1.12) ^c	<0.001^a
pH cordón (arteria)	7.30 (7.26-7.35) ^c	7.29 (7.25-7.32) ^c	0.230 ^a
pH cordón (vena)	7.36 (7.32-7.42) ^c	7.33 (7.29-7.36) ^c	0.085 ^a
pH ingreso	7.30 (7.28-7.35) ^c	7.29 (7.22-7.36) ^c	0.555 ^a
Apgar 1'	7 (7-9); 7.8 (1.19) ^c	7 (6-8); 6.67 (1.71) ^c	0.007^a
Apgar 5'	9 (9-10) ^c	9 (8-9) ^c	0.253 ^a
DR*	17/25 (68%)	25/43 (58.14%)	0.420 ^b
DR* grave	6/25 (24%)	11/43 (25.58%)	0.885 ^b
HIV*	0/25 (0%)	8/43 (18.6%)	0.022^b
HIV* grados 3-4	0/25 (0%)	1/43 (2.33%)	0.442 ^b
PCA* tratado	6/25 (24%)	7/43 (16.28%)	0.435 ^b
Disfunción renal	1/25 (4%)	2/43 (4.65%)	0.900 ^b
ECN*	1/25 (4%)	2/43 (4.65%)	0.900 ^b
Perforación intestinal	0/25 (0%)	1/43 (2.33%)	0.514 ^b
Sepsis vertical	0/25 (0%)	3/43 (6.98%)	0.177 ^b
Sepsis nosocomial	3/25 (12%)	20/43 (46.51%)	0.004^b
Hipoglucemia	2/25 (8%)	26/43 (60.47%)	<0.001^b
Hiperglicemia	0/25 (0%)	7/43 (16.28%)	0.033^b
Insulina	0/25 (0%)	5/43 (11.63%)	0.077 ^b
Leucopenia	2/25 (8%)	19/43 (44.19%)	0.002^b
Plaquetopenia	3/25 (12%)	22/43 (51.16%)	0.001^b
Coagulopatía	0/25 (0%)	3/43 (6.98%)	0.177 ^b
Ictericia	13/25 (52%)	37/43 (86.05%)	0.002^b
Fototerapia	13/25 (52%)	33/43 (76.74%)	0.035^b
Colestasis	0/25 (0%)	1/43 (2.33%)	0.442 ^b
Drogas	0/25 (0%)	2/43 (4.65%)	0.274 ^b
Corticoides postnatales	0/25 (0%)	1/43 (2.33%)	0.442 ^b
ROP*	0/25 (0%)	2/43 (4.65%) laser 6/43 (13.95%) sí	0.110 ^b
DBP*	0/25 (0%)	11/43 (25.58%)	0.006^b
LMPV*	0/25 (0%)	2/43 (4.65%)	0.274 ^b
Muerte	0/25 (0%)	0/43 (0%)	-----
SG* al alta	36.37 (35.2-36.9) ^c	38.60 (37-40) ^c	<0.001^b
Peso al alta	2215 (2100-2450) ^c	2010 (1900-2260) ^c	0.005^b
Longitud al alta	45 (44-46.5) ^c	43.5 (41-45) ^c	0.002^b
PC* al alta	32 (31-33) ^c	32 (31.5-33.5) ^c	0.471 ^b
Morbimortalidad global	21/25 (84%)	41/43 (95.35%)	0.112 ^b
Morbimortalidad grave	11/25 (44%)	24/43 (55.81%)	0.347 ^b

* SD: desviación estándar; PC: perímetro craneal; DR: distres respiratorio; HIV: hemorragia intraventricular; PCA: persistencia del conducto arterioso; ECN: enterocolitis necrotizante; ROP: retinopatía de la prematuridad;

DBP: displasia broncopulmonar; LMPV: leucomalacia periventricular; SG: semanas de gestación;

^a U Mann Whitney ^b Chi-cuadrado/Fisher ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

Gráfico 6. Morbi-mortalidad neonatal: diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes completas

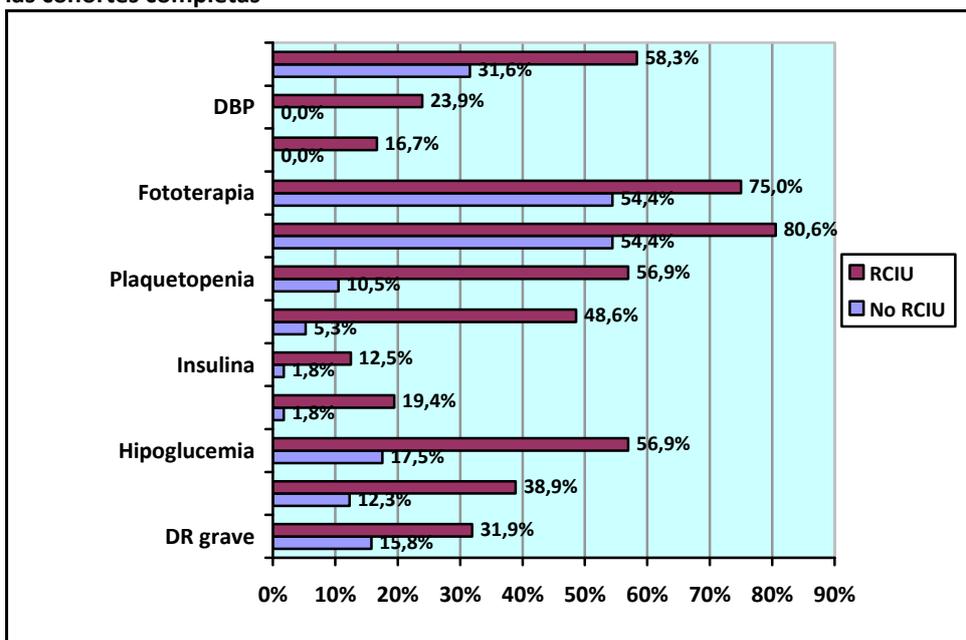
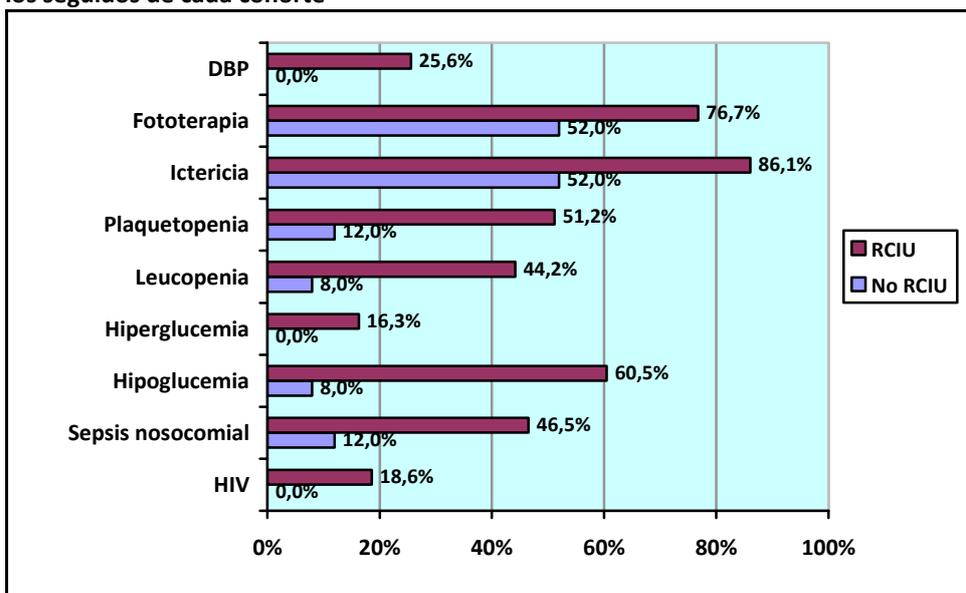


Gráfico 7. Morbi-mortalidad neonatal: diferencias estadísticamente significativas entre los seguidos de cada cohorte



La cohorte de prematuros RCIU presenta al nacer una menor desviación estándar de peso, longitud y perímetro craneal, así como una mayor edad gestacional corregida al alta (mayor estancia hospitalaria), y un peso y longitud menores al alta. Estas diferencias son estadísticamente significativas al comparar las cohortes completas y las cohortes con los seguidos (ver tablas 12 y 13, gráficos 6 y 7).

También hemos encontrado en la cohorte de prematuros RCIU una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, a una mayor tasa de morbi-mortalidad neonatal global. La tasa de morbi-mortalidad neonatal grave sí ha sido superior de forma estadísticamente significativa en la cohorte de prematuros RCIU, pero tan solo al comparar las cohortes completas (ver tablas 12 y 13, gráficos 6 y 7).

Al comparar las cohortes completas, hemos encontrado un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia de las siguientes morbilidades en la cohorte de prematuros RCIU (ver tabla 12 y gráfico 6): Test de Apgar al minuto de vida más bajo, distres respiratorio grave, sepsis nosocomial, hipoglicemia, hiperglicemia, necesidad de tratamiento con insulina, leucopenia, plaquetopenia, ictericia, necesidad de tratamiento con fototerapia, ROP y DBP. Sin embargo, al comparar las cohortes con los seguidos encontramos algún cambio. No encontramos un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia de distres respiratorio grave, ni de la necesidad de tratamiento con insulina, ni de ROP; y por otro lado encontramos un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia de hemorragia intraventricular de cualquier grado (ver tabla 13 y gráfico 7).

RELACIÓN ENTRE LA MORBI-MORTALIDAD NEONATAL Y LA GRAVEDAD DEL RCIU

En los RCIU considerados graves hemos observado un aumento estadísticamente significativo de las siguientes morbilidades neonatales respecto a los RCIU no graves: morbi-mortalidad grave, distres respiratorio, persistencia del conducto arterioso, disfunción renal, sepsis nosocomial, displasia broncopulmonar, hiperglicemia, insulina, leucopenia, plaquetopenia, ictericia y necesidad de fototerapia (ver tabla 14).

Tabla 14. MORBI-MORTALIDAD NEONATAL SEGÚN LA GRAVEDAD DEL RCIU (n: 69)

	RCIU GRAVE (n: 30)	RCIU NO GRAVE (n: 39)	p - valor
Distres respiratorio (DR)	94.87% (37/39)	83.33% (25/30)	<0.001^b
PCA*	35.9% (14/39)	3.33% (1/30)	0.001^b
Disfunción renal	12.82% (5/39)	0% (0/30)	0.042^b
Sepsis nosocomial	48.72% (19/39)	23.33% (7/30)	0.031^b
Hiperglicemia	30.77% (12/39)	0% (0/30)	0.001^b
Insulina	20.51% (8/39)	0% (0/30)	0.008^b
Leucopenia	66.67% (26/39)	30% (9/30)	0.003^b
Plaquetopenia	71.79% (28/39)	36.67% (11/30)	0.004^b
Ictericia	92.31% (36/39)	63.33% (19/30)	0.003^b
Fototerapia	84.62% (33/39)	60% (18/30)	0.021^b
DBP*	33.33% (13/39)	10% (3/30)	0.023^b
Morbi-mortalidad grave	74.36% (29/39)	36.67% (11/30)	0.020^b

* PCA: persistencia del conducto arterioso; DBP: displasia broncopulmonar; ^b Chi-cuadrado/Fisher

Observamos un aumento estadísticamente significativo de varias morbilidades neonatales en los RCIU con mayor alteración del Doppler fetal al final de la gestación (ver tabla 15).

Tabla 15. DIFERENCIAS EN LA MORBI-MORTALIDAD NEONATAL SEGÚN EL DOPPLER FINAL

<i>α- DOPPLER ARTERIA UMBILICAL</i>				
<i>Flujo diastólico</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>	<i>Reverso</i>	<i>p – valor</i>
Morbi-mortalidad grave	20/44 (45.45%)	9/12 (75%)	10/13 (76,92%)	0.048^b
Distres respiratorio	17/44 (38.64%)	10/12 (83.33%)	12/13 (92,31%)	<0.001^b
HIV*	3/44 (6.82%)	3/12 (25%)	5/13 (38.46%)	0.015^b
HIV* 3-4	0/44 (0%)	0/12 (0%)	3/13 (23.08%)	0.001^b
Disfunción renal	1/44 (2.27%)	0/12 (0%)	3/13 (23.08%)	0.012^b
Sepsis vertical	1/44 (2.27%)	2/12 (16.67%)	3/13 (23.08%)	0.036^b
DBP*	5/44 (11.36%)	8/12 (66.67%)	4/13 (30.77%)	<0.001^b
Hipoglucemia	21/44 (47.73%)	8/12 (66.67%)	11/13 (84.62%)	0.048^b
Hiperglucemia	4/44 (9.09%)	4/12 (33.33%)	5/13 (38.46%)	0.022^b
Leucopenia	15/44 (34.09%)	8/12 (66.67%)	10/13 (76.92%)	0.009^b
Plaquetopenia	18/44 (40.91%)	9/12 (75%)	11/13 (84.62%)	0.006^b
Coagulopatía	2/44 (4.55%)	1/12 (8.33%)	4/13 (30.77%)	0.022^b
<i>b- DOPPLER DUCTUS VENOSO</i>				
<i>Flujo diastólico</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>	<i>Reverso</i>	<i>p – valor</i>
Morbi-mortalidad grave	28/56 (50%)	7/8 (87.5%)	5/5 (100%)	0.019^b
Distres respiratorio	28/56 (50%)	7/8 (87.5%)	5/5 (100%)	0.019^b
Disfunción renal	1/56 (1.79%)	1/8 (12.5%)	3/5 (60%)	<0.001^b
Sepsis vertical	3/56 (5.36%)	1/8 (12.5%)	2/5 (40%)	0.029^b
Hiperglucemia	9/56 (16.07%)	1/8 (12.5%)	3/5 (60%)	0.049^b
Insulina	5/56 (8.93%)	1/8 (12.5%)	3/5 (60%)	0.005^b
Coagulopatía	3/56 (5.36%)	2/8 (25%)	2/5 (40%)	0.016^b
Corticoides postnatales	0/56 (0%)	1/8 (12.5%)	1/5 (20%)	0.009^b
<i>Índice de pulsatilidad</i>	<i>Normal</i>		<i>Aumentado</i>	<i>p – valor</i>
Morbi-mortalidad grave	14/35 (40%)		25/34 (73.53%)	0.013^b
Distres respiratorio	15/35 (42.86%)		24/34 (70.59%)	0.046^b
DR* grave	5/15 (33.33%)		17/24 (70.83%)	0.039^b
ECN*	1/35 (2.86%)		3/34 (8.82%)	0.001^b
Leucopenia	11/35 (31.43%)		22/34 (64.71%)	0.013^b
Plaquetopenia	14/35 (40%)		24/34 (70.59%)	0.025^b
Colestasis	1/35 (2.86%)		2/34 (5.88%)	<0.001^b

* HIV: hemorragia intraventricular; DBP: displasia broncopulmonar; DR: distres respiratorio; ECN: enterocolitis necrotizante;

^b Chi-cuadrado/Fisher.

2. Determinar las diferencias existentes en cuanto a la situación endocrinológica a los 3-4 años entre los seguidos de cada cohorte (antropometría básica y composición corporal mediante DXA). Y analizar en los RCIU el crecimiento postnatal recuperador y su relación con la gravedad así como con la composición corporal.

En la ANTROPOMETRÍA BÁSICA a los 3-4 años de vida, la cohorte RCIU presenta una menor desviación estándar de peso y de perímetro craneal, de forma estadísticamente significativa (ver tabla 16). No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la talla. En cuanto al IMC se observa una tendencia a su disminución en los RCIU.

Tabla 16. DIFERENCIAS EN LA ANTROPOMETRÍA BÁSICA A LOS 3-4 AÑOS

ANTROPOMETRÍA	No RCIU (n: 25)	RCIU (n: 43)	p – valor
Peso (SD)*	-1.04 (-1.18;-0.38) ^c	-1.50 (-2.06;-0.72) ^c	0.008^a
Talla (SD)*	-1.01 (-1.56;-0.26) ^c	-1.37 (-2.41;0) ^c	0.233 ^a
Perímetro craneal (SD)*	-0.41 (-0.85;0.26) ^c	-1.12 (-1.56;-0.48) ^c	0.030^a
IMC (SD)*	-0.47 (-0.72;0.2) ^c	-1.08 (-1.53;-0.14) ^c	0.060 ^a

* SD: desviación estandar; IMC: índice de masa corporal.

^a U Mann Whitney ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

En el estudio de COMPOSICIÓN CORPORAL MEDIANTE DXA (absorciometría de doble energía de haz de rayos X), hemos observado una tendencia no estadísticamente significativa a una mayor distribución central de la grasa en la cohorte RCIU a los 3-4 años de vida. Tan solo la ratio de grasa de extremidades respecto al tronco ha resultado ser menor en los pacientes RCIU de forma estadísticamente significativa (ver tabla 17).

Tabla 17. DIFERENCIAS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL MEDIANTE DXA* A LOS 3-4 AÑOS

COMPOSICIÓN CORPORAL CON DXA*	No RCIU (n: 25)	RCIU (n: 40)	p – valor
Grasa corporal (%)	0.15 (0.14-0.2) ^c	0.15 (0.11-0.19) ^c	0.557 ^a
Grasa en tronco (%)	0.1 (0.08-0.17) ^c	0.12 (0.07-0.14) ^c	0.887 ^a
Grasa androide (%)	0.14 (0.1-0.16) ^c	0.15 (0.1-0.21) ^c	0.509 ^a
Ratio de grasa androide/ginoide	0.45 (0.37-0.49) ^c	0.47 (0.39-0.59) ^c	0.254 ^a
Ratio de grasa tronco/total	0.29 (0.25-0.38) ^c	0.33 (0.29-0.37) ^c	0.197 ^a
Ratio de grasa EEs/tronco*	1.9 (1.23-2.12) ^c	1.47 (1.19-1.73) ^c	0.031^a

* DXA: absorciometría de doble energía de haz de rayos X; EEs: extremidades.

^a U Mann Whitney ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

En cuanto al estudio del CRECIMIENTO RECUPERADOR (“CATCH UP”) en los seguidos de la cohorte RCIU (n: 48) hemos encontrado los siguientes resultados:

Presentan “catch-up” en algún momento antes de los 3-4 años (definido por un aumento de más de +0.67 DS respecto al nacimiento en talla y/o peso) un **83.33%** (40/48). De estos:

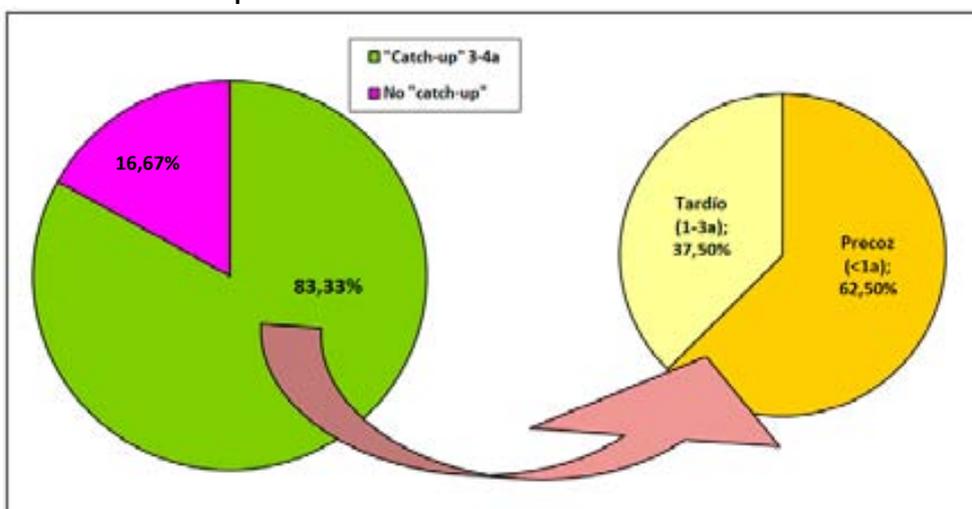
1. Un **62.5%** (25/40) lo hace de forma PRECOZ -antes del año de vida-
 2. Un **37.5%** (15/40) lo hace de forma TARDÍA -entre el año y los 3-4 años de vida-
- ➔ **NO** presentan crecimiento recuperador a los 3-4 años un **16.66%** (8/48) (ver gráfico 8).

➔ Del total de niños RCIU que presentan “catch-up” en algún momento antes de los 3-4 años, un **27,5%** (11/40) aún presentan una talla inferior a -2 DS a los 3-4 años.

➔ Del total de niños RCIU, independientemente del “catch-up”, un **50%** (24/48) presentan a los 3-4 años un peso y/o una talla inferiores a -2 DS:

- Un 37,5% (18/48) de los RCIU presenta talla inferior a -2 DS a los 3-4 años,
- Un 33,33% (16/48) de los RCIU presenta peso inferior a -2 DS a los 3-4 años.

Gráfico 8. “Catch-up” entre los RCIU



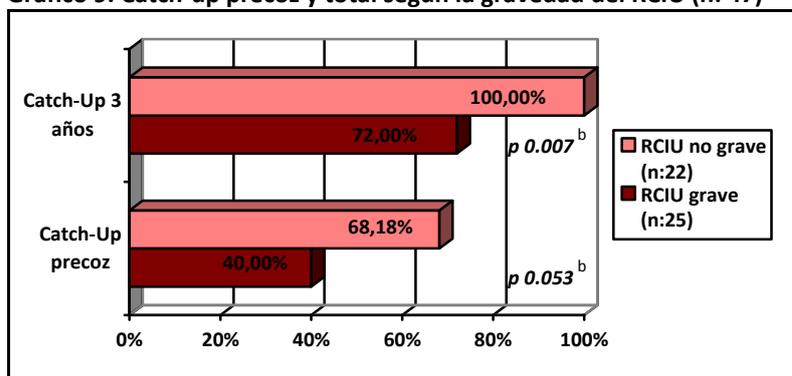
CRECIMIENTO POSTNATAL RECUPERADOR EN LOS RCIU SEGÚN LA GRAVEDAD DEL RCIU

Los RCIU más graves son los que se supone padecen mayor hipoxia-isquemia, y ésta a menudo se relaciona con mayor alteración del Doppler. Por lo que la gravedad a menudo se define según el Doppler prenatal. En nuestro estudio hemos considerado graves los RCIU que presentan una o más de las siguientes alteraciones en el Doppler al final de la gestación:

arteria umbilical con diástole ausente o reversa, ductus venoso con aumento de la pulsatilidad, o con diástole ausente o reversa.

Hemos observado un aumento estadísticamente significativo de la frecuencia de crecimiento recuperador en algún momento antes de los 3-4 años entre aquellos RCIU no graves respecto a los graves (ver tabla 18 y gráfico 9). Asimismo, también hemos detectado una mayor frecuencia de crecimiento recuperador precoz (antes del año) entre los RCIU no graves, en este caso rozando la significancia estadística (ver tabla 18 y gráfico 9).

Gráfico 9. Catch-up precoz y total según la gravedad del RCIU (n: 47)



^b Chi-cuadrado

Tabla 18. CRECIMIENTO RECUPERADOR SEGÚN LA GRAVEDAD DEL RCIU (N: 47)

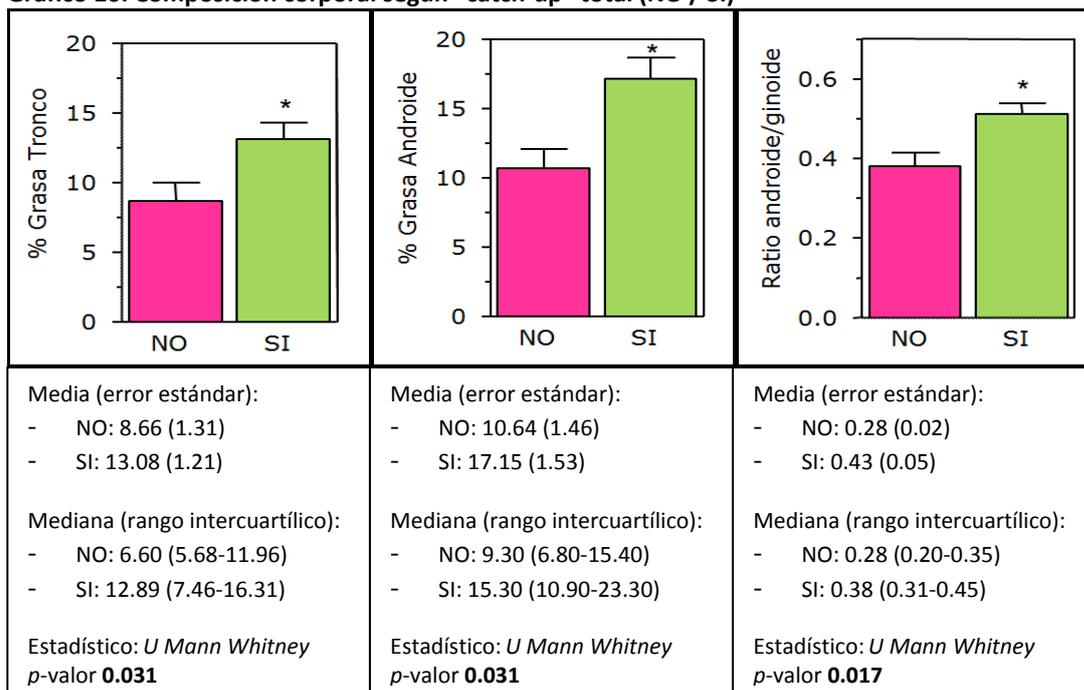
	RCIU GRAVE(n: 25)	RCIU NO GRAVE (n: 22)	p – valor
“CATCH-UP” precoz	10/25 (40%)	15/22 (68.18%)	0.053 ^b
“CATCH-UP” total (3 – 4 a)	18/25 (72%)	22/22 (100%)	0.007 ^b

^b Chi-cuadrado/Fisher

CRECIMIENTO POSTNATAL RECUPERADOR EN LOS RCIU Y COMPOSICIÓN CORPORAL

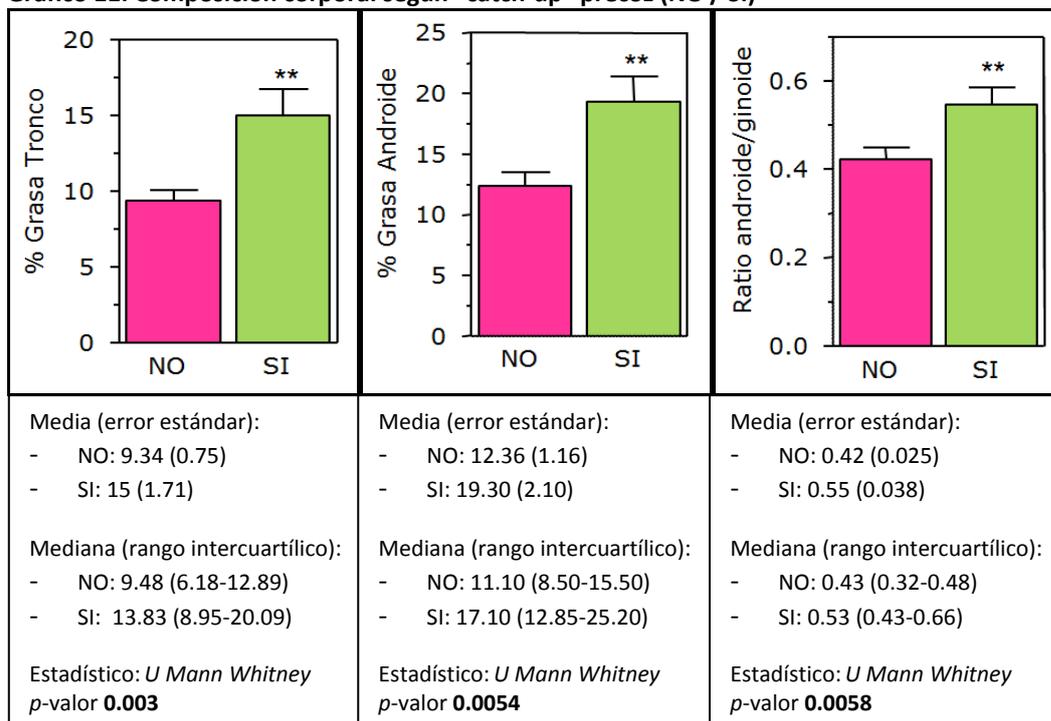
Observamos un aumento estadísticamente significativo de los porcentajes de grasa en tronco y androide y de la ratio de grasa androide/ginoide en los RCIU que realizan “catch-up” en algún momento antes de los 3-4 años (total: precoz + tardío). Estas diferencias aumentan al comparar los que presentan “catch-up” precoz respecto al resto (ver gráficos 10 y 11).

Gráfico 10. Composición corporal según “catch-up” total (NO / Sí)



Datos del gráfico: media + error estándar (SE); *U Mann Whitney* (*: $p < 0.05$)

Gráfico 11. Composición corporal según “catch-up” precoz (NO / Sí)



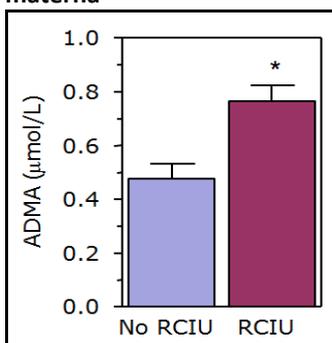
Datos del gráfico: media + error estándar (SE); *U Mann Whitney* (*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$)

3. Determinar las diferencias existentes en los niveles de biomarcadores plasmáticos relacionados con riesgo de síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular en 3 etapas entre ambas cohortes: sangre materna, sangre de cordón y sangre a los 3-4 años. Y analizar en los RCIU la relación de dichos biomarcadores con la gravedad del RCIU, el crecimiento recuperador y la composición corporal.

DIFERENCIAS EN SANGRE MATERNA ENTRE RCIU Y NO RCIU

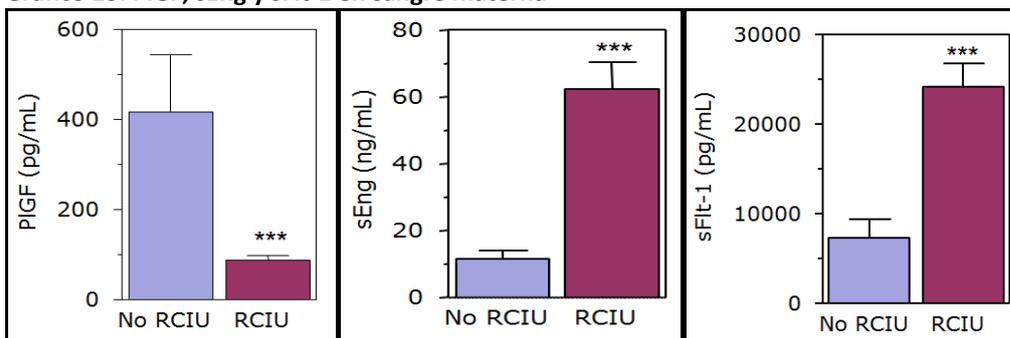
En sangre materna alrededor de las 28-29 semanas de media hemos encontrado niveles superiores estadísticamente significativos en la cohorte RCIU de los siguientes biomarcadores: **ADMA, sFlt-1, sEng**. Por el contrario, los niveles de **PLGF** en la cohorte RCIU han resultado inferiores de forma estadísticamente significativa (ver tabla 19, gráficos 12 y 13).

Gráfico 12. ADMA en sangre materna



Media + error estándar (SE);
U Mann Whitney (***: $p < 0.001$; *: $p < 0.05$)

Gráfico 13. PlGF, sEng y sFlt-1 en sangre materna



Media + error estándar (SE); U Mann Whitney (***: $p < 0.001$)

Tabla 19. DIFERENCIAS EN BIOMARCADORES EN SANGRE MATERNA

	No RCIU (n: 9)	RCIU (n: 45)	p – valor
BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO			
ADMA (µmol/L)	0.52 (0.36-0.56) ^c	0.76 (0.55-0.94) ^c	0.029^a
BIOMARCADORES DE ANGIOGÉNESIS			
sFlt-1 (pg/mL)	5263.4 (1664.4-13108.4) ^c	18079.9 (11639-33879) ^c	0.001^a
PLGF (pg/mL)	256.44 (190.62-352.74) ^c	74.63 (43.33-107.74) ^c	<0.001^a
sEng (ng/mL)	7.03 (4.91-18.75) ^c	52.69 (22.80-77.69) ^c	<0.001^a

^a U Mann Whitney ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

DIFERENCIAS EN SANGRE DE CORDÓN ENTRE RCIU Y NO RCIU

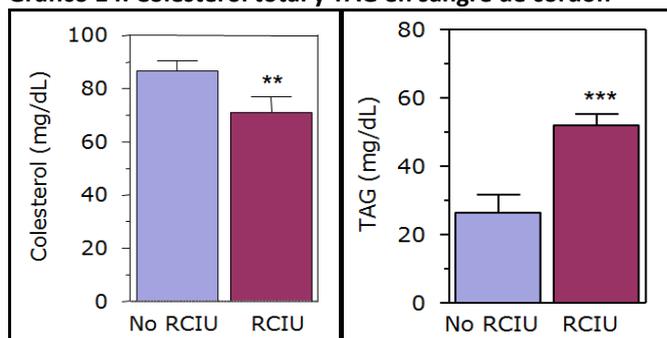
En sangre de cordón hemos encontrado niveles superiores estadísticamente significativos en la cohorte RCIU de los siguientes biomarcadores: **triglicéridos (TAG o TG)**, **troponina T**, **NT-pro-BNP**, **sFlt-1**. Sin embargo, hemos encontrado niveles inferiores estadísticamente significativos de **colesterol total** en la cohorte RCIU. Los niveles de PLGF en la cohorte RCIU han sido inferiores rozando la significancia estadística (ver tabla 20 y gráficos 14, 15 y 16).

Tabla 20. DIFERENCIAS EN BIOMARCADORES EN SANGRE DE CORDÓN

	No RCIU (n: 11)	RCIU (n: 34)	p – valor
BIOMARCADORES DEL PERFIL LIPÍDICO			
Colesterol total (mg/dL)	85 (77-92) ^c	64 (44.75-79) ^c	0.002^a
Triglicéridos (mg/dL)	15 (11-19) ^c	38.5 (29-47) ^c	<0.001^a
BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR			
Troponina T (mcg/L) *	0.057 (0.049-0.086) ^c	0.123 (0.098-0.2465) ^c	<0.001^a
NT-pro-BNP (pg/mL) *	1136 (703.2-1437) ^c	4855 (2284-17560) ^c	<0.001^a
BIOMARCADORES DE ANGIOGÉNESIS			
sFlt-1 (pg/mL)	207.26 (161.24-298.34) ^c	580.70 (333.54-886.63) ^c	0.001^a
PLGF (pg/mL)	20.24 (9.10-23.49) ^c	7.81 (2.73-12.57) ^c	0.059 ^a
sEng (ng/mL)	3.38 (2.39-4.53) ^c	4.28 (2.81-6.16) ^c	0.191 ^a

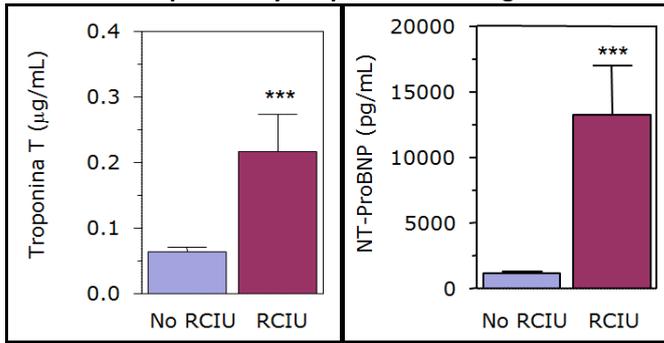
^a U Mann Whitney ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

Gráfico 14. Colesterol total y TAG en sangre de cordón



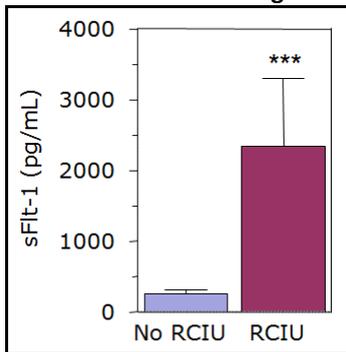
Media + error estándar (SE); U Mann Whitney (***: p<0.001; **: p<0.01)

Gráfico 15. Troponina T y NT-pro-BNP en sangre de cordón



Media + error estándar (SE); U Mann Whitney (***: $p < 0.001$)

Gráfico 16. sFlt-1 en sangre de cordón

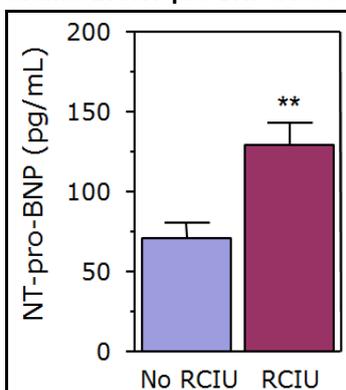


Media + error estándar (SE);
U Mann Whitney (***: $p < 0.001$)

DIFERENCIAS EN SANGRE EN EDAD PREESCOLAR ENTRE RCIU Y NO RCIU

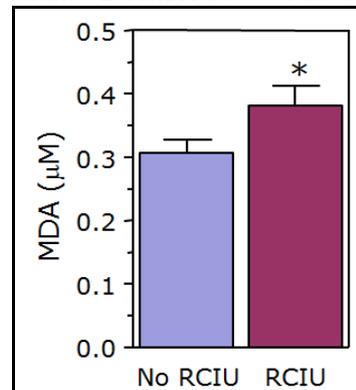
En el análisis de biomarcadores plasmáticos a los 3-4 años de vida, tan solo hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes en los niveles de 3 biomarcadores: la cohorte RCIU presenta niveles superiores de **colesterol HDL**, **NT-pro-BNP** y **MDA** (ver tabla 21 y gráficos 17 y 18).

Gráfico 17. NT-pro-BNP a los 3-4 años



Media + error estándar (SE);
U Mann Whitney (**: $p < 0.01$)

Gráfico 18. MDA a los 3-4 años



Media + error estándar (SE);
U Mann Whitney (*: $p < 0.05$)

Tabla 21. DIFERENCIAS EN BIOMARCADORES PLASMÁTICOS A LOS 3-4 AÑOS

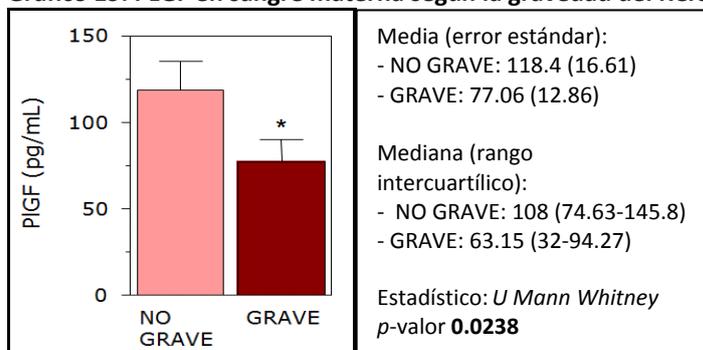
	No RCIU (n: 25)	RCIU (n: 46)	p – valor
BIOMARCADORES HORMONALES			
Índice HOMA	0.52 (0.43-0.63) ^c	0.45 (0.38-0.72) ^c	0.512 ^a
IGF-I (ng/mL)	84.40 (56.6-115) ^c	99.50 (67.7-142) ^c	0.236 ^a
IGFBP-3 (mg/L)	3.04 (2.56-3.8) ^c	3.2 (2.54-3.6) ^c	0.679 ^a
Ratio IGF-I/IGFBP-3	0.03 (0.02-0.03) ^c	0.03 (0.02-0.04) ^c	0.090 ^a
SHBG	93 (79.10-112) ^c	94.01 (83.4-105) ^c	0.939 ^a
BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN			
Leucocitos (x10E9)	7.9 (6.9-9.1) ^c	8.4 (7.1-9.7) ^c	0.326 ^a
Ratio N/L	1.16 (0.83-1.44) ^c	0.77 (0.62-1.24) ^c	0.122 ^a
PCR (mg/dL)	0.05 (0.03-0.13) ^c	0.05 (0.02-0.38) ^c	0.941 ^a
BIOMARCADORES DEL PERFIL LIPÍDICO			
Colesterol total (mg/dL)	161 (151-173) ^c	168.5 (150.5-186.5) ^c	0.399 ^a
Colesterol LDL (mg/dL)	98.9 (90.1-111.6) ^c	101 (86-114) ^c	0.945 ^a
Colesterol HDL (mg/dL)	46.35 (41.3-51.95) ^c	53.50 (48-61.3) ^c	0.003^a
Triglicéridos	58 (52-66) ^c	59.5 (47-74) ^c	0.675 ^a
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	141 (122.5-148.5) ^c	144 (136-164) ^c	0.124 ^a
Apolipoproteína B (mg/dL)	70.50 (60.5-82) ^c	70 (62-84) ^c	0.789 ^a
Lipoproteína A (mg/dL)	5.25 (1.2-16.6) ^c	7 (3-19) ^c	0.374 ^a
BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR			
Troponina T (mcg/L)	0.004 (0.003-0.005) ^c	0.004 (0.003-0.005) ^c	0.2747 ^a
NT-pro-BNP (pg/mL)	74.48 (39.36-88.68) ^c	95.5 (63.34-187.4) ^c	0.0018^a
BIOMARCADORES DE ANGIOGÉNESIS			
sFlt-1 (pg/mL)	91.68 (69.1-121.4) ^c	93.50 (73.3-123.6) ^c	0.811 ^a
PLGF (pg/mL)	19.29 (13.6-24.05) ^c	17.85 (10.95-25.53) ^c	0.637 ^a
sEng (ng/mL)	9.78 (6.1-11) ^c	8.21 (4.89-10.09) ^c	0.210 ^a
BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO			
MDA (µM)	0.31 (0.25-0.36) ^c	0.36 (0.28-0.41) ^c	0.024^a
LDLox (mU/L)	51.06 (40.04-60.64) ^c	45.04 (41.95-67.58) ^c	0.930 ^a
OTROS MARCADORES			
Homocisteína (umol/L)	6.9 (6.03-8.01) ^c	6.79 (5.8-7.81) ^c	0.458 ^a
HbA1c (%Hb)	5.2 (5-5.4) ^c	5.1 (5-5.3) ^c	0.114 ^a
Glucosa en ayunas (mg/L)	78 (76-84) ^c	77 (72-82) ^c	0.112 ^a
Insulina (mU/L)	2.8 (2-3.1) ^c	2.4 (2-3.5) ^c	0.990 ^a
Prealbúmina (mg/dL)	16.8 (15.3-18.8) ^c	18 (15.1-20) ^c	0.412 ^a

^a U Mann Whitney . ^c Mediana (Intervalo Intercuartilico)

BIOMARCADORES PLASMÁTICOS EN 3 LAS ETAPAS SEGÚN LA GRAVEDAD DEL RCIU

a. **En sangre materna durante la gestación:** unos niveles más bajos estadísticamente significativos de **PLGF** en las madres de los RCIU graves - cohorte completa- (ver gráfico 19).

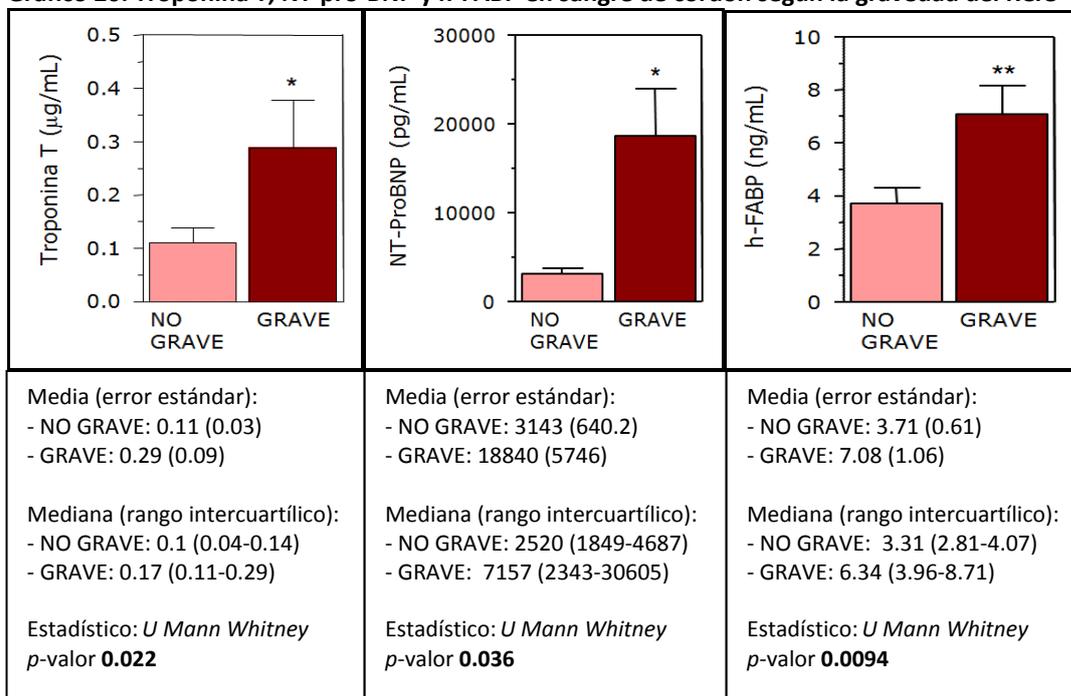
Gráfico 19. PLGF en sangre materna según la gravedad del RCIU



Datos del gráfico: media + error estándar (SE); U Mann Whitney (*: $p < 0.05$)

b. **En sangre de cordón:** unos niveles más elevados estadísticamente significativos de **Troponina T**, **NT-pro-BNP** y **h-FABP** en los RCIU más graves respecto al resto (ver gráfico 20).

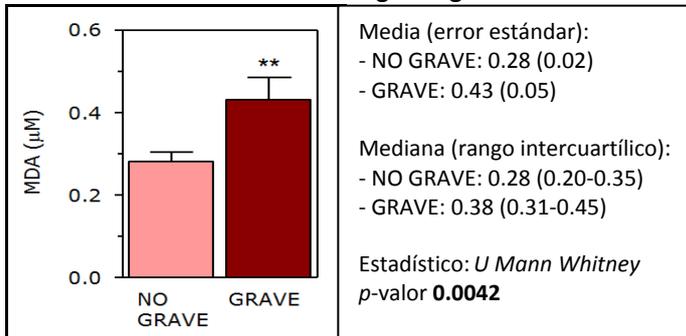
Gráfico 20. Troponina T, NT-pro-BNP y h-FABP en sangre de cordón según la gravedad del RCIU



Datos del gráfico: media + error estándar (SE); U Mann Whitney (*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$)

c. **En sangre periférica en edad preescolar (3-4 años):** unos niveles más elevados estadísticamente significativos de **MDA** en los RCIU más graves (ver gráfico 21).

Gráfico 21. MDA a los 3-4 años según la gravedad del RCIU



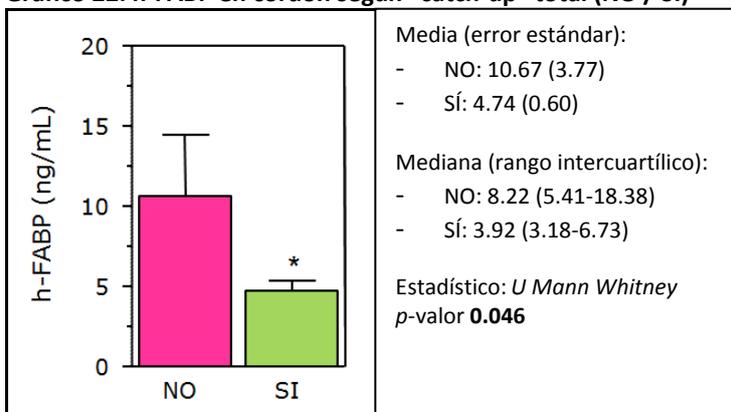
Datos del gráfico: media + error estándar (SE); *U Mann Whitney* (**: $p < 0.01$)

BIOMARCADORES PLASMÁTICOS EN 3 LAS ETAPAS SEGÚN EL CRECIMIENTO RECUPERADOR POSTNATAL

A. En los RCIU que realizan **crecimiento recuperador postnatal cualquier momento en los primeros 3 años de vida o total (: precoz + tardío)** observamos, respecto a los que no lo realizan, las siguientes diferencias estadísticamente significativas en los biomarcadores plasmáticos relacionados con riesgo metabólico y cardiovascular:

- **En sangre de cordón:** niveles más bajos de **h-FABP** respecto a los RCIU que no realizan crecimiento recuperador postnatal (ver gráfico 22).

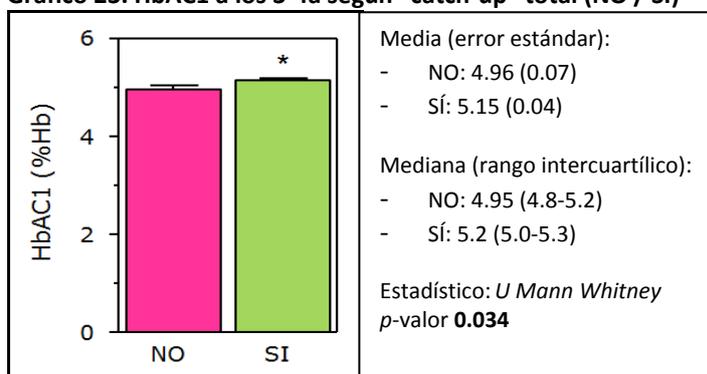
Gráfico 22. h-FABP en cordón según "catch-up" total (NO / Sí)



Datos del gráfico: media + error estándar (SE); *U Mann Whitney* (*: $p < 0.05$)

- En edad preescolar (3-4 años): niveles más altos de HbA1c respecto a los RCIU que no realizan crecimiento recuperador postnatal (ver gráfico 23).

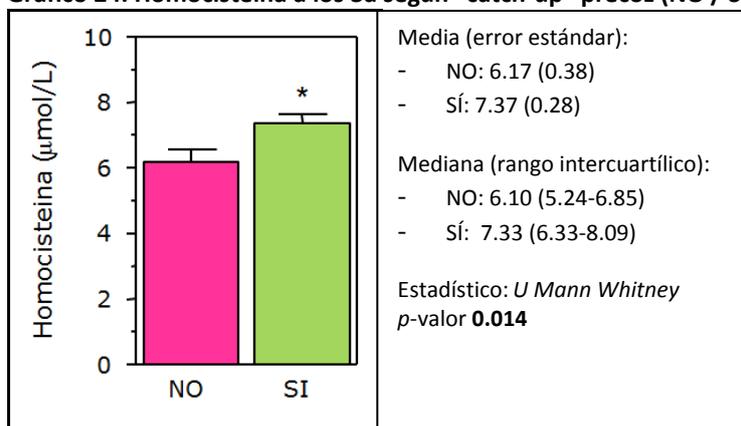
Gráfico 23. HbA1c a los 3-4a según "catch-up" total (NO / Sí)



Datos del gráfico: media + error estándar (SE); U Mann Whitney (*: $p < 0.05$)

B. En los RCIU que realizan *crecimiento recuperador postnatal precoz (primer año de vida)*, respecto al resto de pacientes RCIU, observamos las siguientes diferencias estadísticamente significativas en biomarcadores plasmáticos relacionados con riesgo metabólico y cardiovascular en **edad preescolar**: niveles más elevados de Homocisteína (ver gráfico 24).

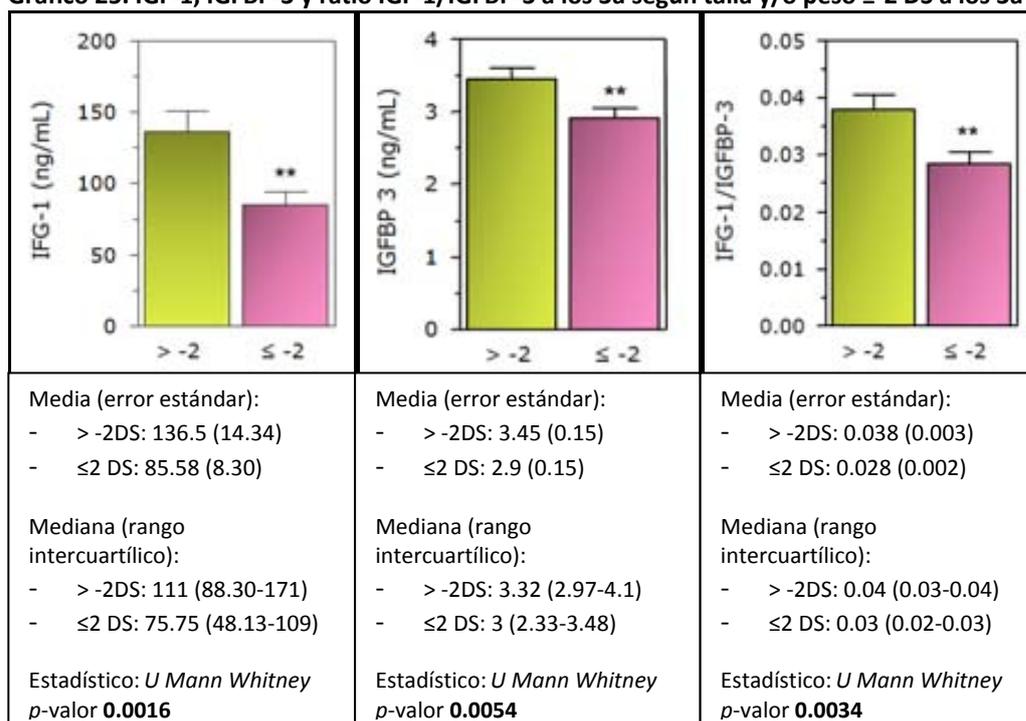
Gráfico 24. Homocisteína a los 3a según "catch-up" precoz (NO / Sí)



Datos del gráfico: media + error estándar (SE); U Mann Whitney (*: $p < 0.05$)

C. En los RCIU que *a los 3 años presentan una talla y/o un peso aún $\leq -2DS$* observamos, respecto a los demás RCIU, las siguientes diferencias estadísticamente significativas en los biomarcadores plasmáticos relacionados con riesgo metabólico y cardiovascular en **edad preescolar**: niveles inferiores de IGF-1, IGFBP-3 y ratio IGF-1/IGFBP-3 (ver gráfico 25).

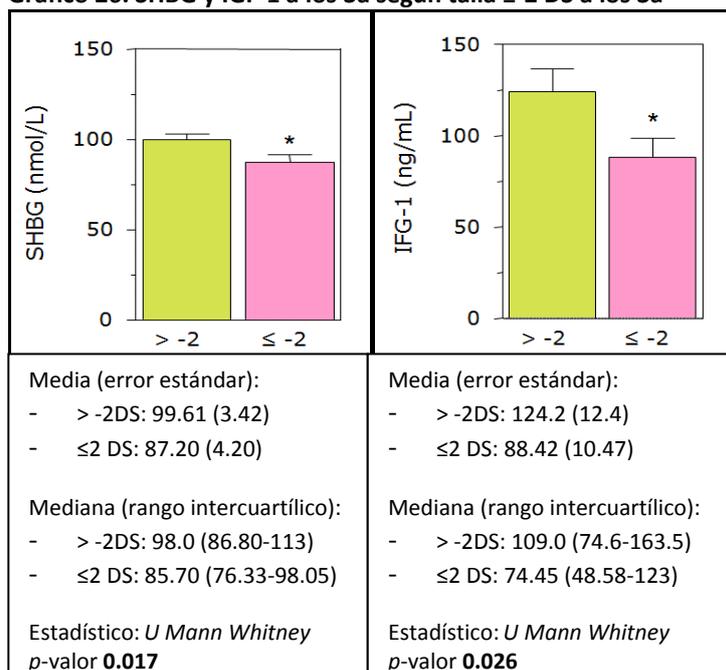
Gráfico 25. IGF-1, IGFBP-3 y ratio IGF-1/IGFBP-3 a los 3a según talla y/o peso \leq -2 DS a los 3a



Datos del gráfico: media + error estándar (SE); *U Mann Whitney* (**: $p < 0.01$)

D. En los RCIU que a los 3 años presentan una talla aún \leq a -2DS independientemente del **peso** observamos, respecto a los demás RCIU, las siguientes diferencias estadísticamente significativas en los biomarcadores plasmáticos: en **edad preescolar (3-4 años)** unos niveles inferiores de SHBG y de IGF-1 (ver gráfico 26).

Gráfico 26. SHBG y IGF-1 a los 3a según talla \leq -2 DS a los 3a



Datos del gráfico: media + error estándar (SE); *U Mann Whitney* (*: $p < 0.05$)

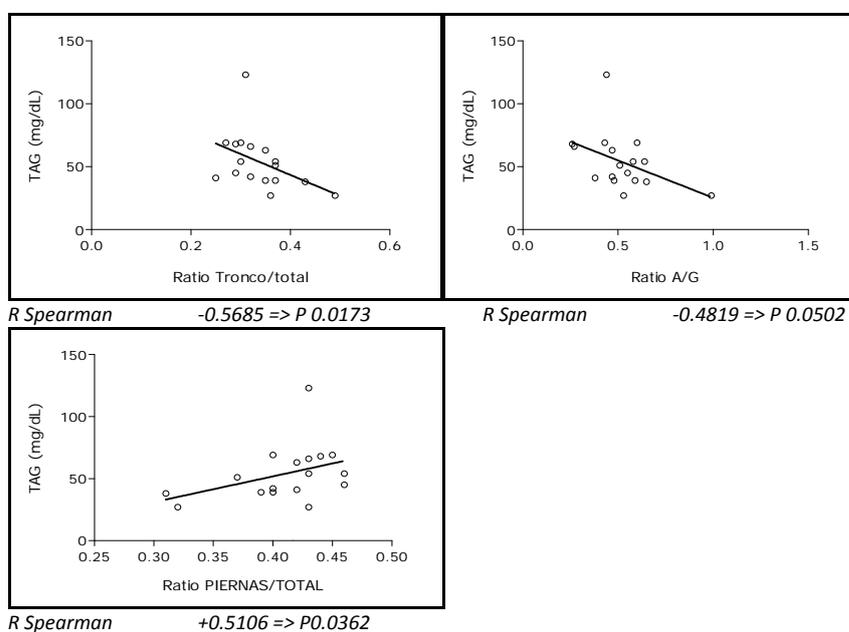
BIOMARCADORES PLASMÁTICOS EN LAS 3 ETAPAS SEGÚN LA COMPOSICIÓN CORPORAL

- En **SANGRE MATERNA**: no hemos encontrado ninguna correlación estadísticamente significativa entre la composición corporal y los biomarcadores en sangre materna.

- En **SANGRE DE CORDÓN**: correlación entre TAG y distribución de la grasa corporal en edad preescolar.

Correlación positiva entre menores niveles de TG en sangre de cordón y mayor distribución central de la grasa en edad preescolar, expresada por mayor ratio de grasa tronco/total, mayor ratio de grasa androide/ginoide o menor ratio de grasa piernas/total (ver gráfico 27).

Gráfico 27. TAG y distribución de la grasa corporal a los 3-4 años



- En **SANGRE PERIFÉRICA EN EDAD PREESCOLAR (3-4a)**: relación entre las hormonas IGF-1, IGFBP-3 y ratio IGF-1/IGFBP-3 a los 3-4 años y la distribución de la grasa corporal en edad preescolar.

Correlación positiva entre mayores niveles de IGF-1 en edad preescolar y una mayor distribución central de la grasa en edad preescolar, expresada por mayor ratio de grasa tronco/total, mayor ratio de grasa androide/ginoide y mayores porcentajes de grasa de distribución androide y en tronco (ver gráfico 28).

Correlación positiva entre mayores niveles de IGFBP-3 en edad preescolar y una mayor distribución central de la grasa en edad preescolar, expresada por mayor ratio de grasa tronco/total (ver gráfico 29).

Correlación positiva entre mayor ratio IGF-1/IGFBP-3 en edad preescolar y una mayor distribución central de la grasa en edad preescolar, expresada por mayor ratio de grasa androide/ginoide y mayores porcentajes de grasa de distribución androide y en tronco (ver gráfico 29).

Gráfico 28. IGF-1 y la distribución de la grasa corporal a los 3-4 años

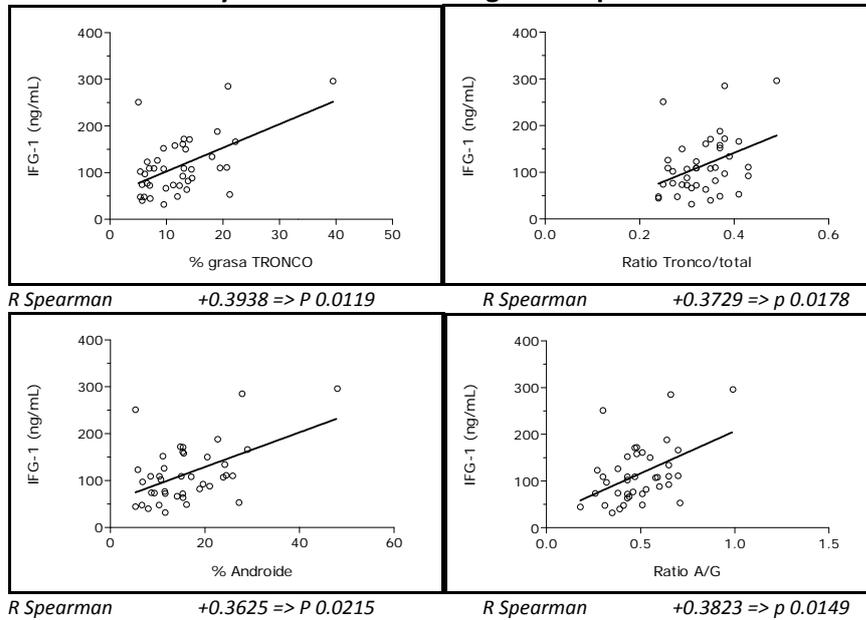
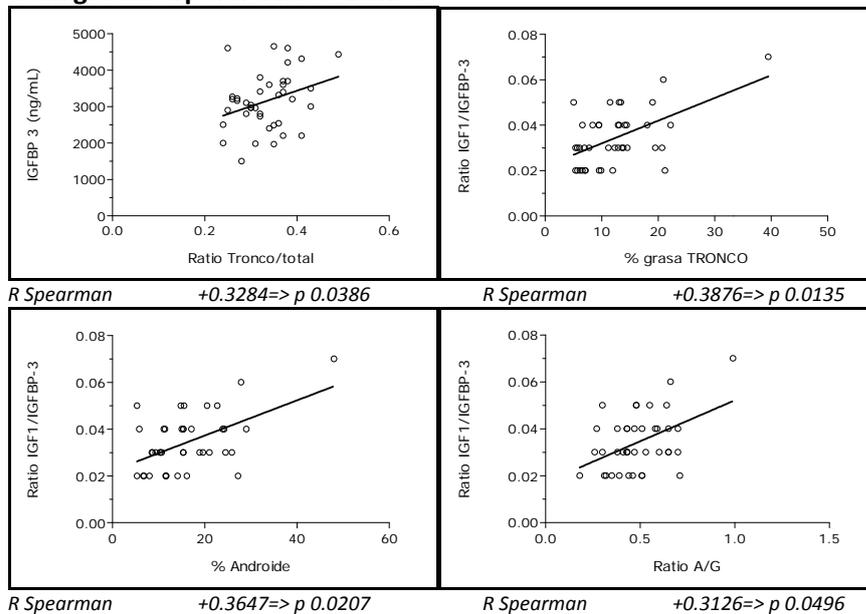


Gráfico 29. IGFBP-3 y ratio IGF-1/IGFBP-3 en relación a la distribución de la grasa corporal a los 3-4 años



4. Determinar las diferencias existentes en cuanto al neurodesarrollo (Test de Bayley III Cognitivo, Encuestas ASQ) a los 3-4 años entre ambas cohortes

A nivel de neurodesarrollo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en los resultados obtenidos con las herramientas utilizadas (Escala de Bayley III Cognitiva y Encuestas ASQ) (ver tablas 22 y 23, gráficos 30 y 31).

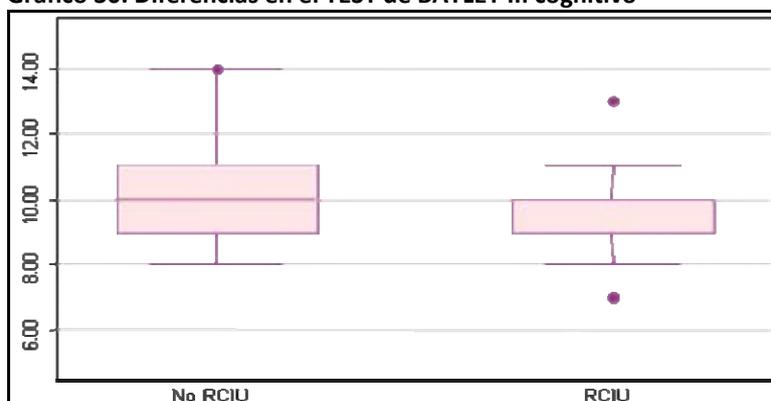
Edad media en la valoración: RCIU: 39,38 meses; No RCIU: 39,88 meses. Intervalo: 34,07-42,50.

Tabla 22. DIFERENCIAS EN EL TEST DE BAYLEY III COGNITIVO A LOS 3-4 AÑOS

BAYLEY III cognitivo	No RCIU (n: 25)	RCIU (n: 43)	p – valor
Media (DS)	10 (1.44)	9.35 (1.13)	
Mediana (rango interc) ^c	10 (9-11)	10 (9-10)	0.114 ^a

^a U Mann Whitney. ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

Gráfico 30. Diferencias en el TEST de BAYLEY III cognitivo



Mediana e intervalo Intercuartílico; U Mann Whitney (p-valor 0.114)

Tabla 23. DIFERENCIAS EN LAS ENCUESTAS ASQ A LOS 3-4 AÑOS

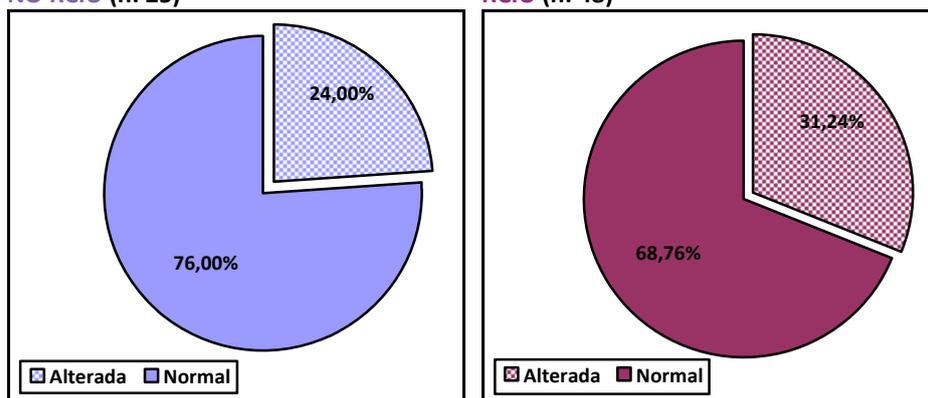
ASQ alterada	No RCIU (n: 25)	RCIU (n: 48)	p – valor
Global (al menos 1 categoría)	6/25 (24%)	15/48 (31,24%)	0.516 ^b
Socio-individual	0/25 (0%)	6/48 (12,5%)	0.065 ^b
Resolución de problemas	3/25 (12%)	5/48 (10,42%)	0.837 ^b
Comunicación	1/25 (4%)	4/48 (8,33%)	0.487 ^b
Movimientos amplios	3/25 (12%)	5/48 (10,42%)	0.837 ^b
Movimientos finos	4/25 (16%)	9/48 (18,75%)	0.771 ^b

^b Chi-cuadrado/Fisher

Gráfico 31. Alteración del test ASQ global (al menos una categoría alterada)

NO RCIU (n: 25)

RCIU (n: 48)

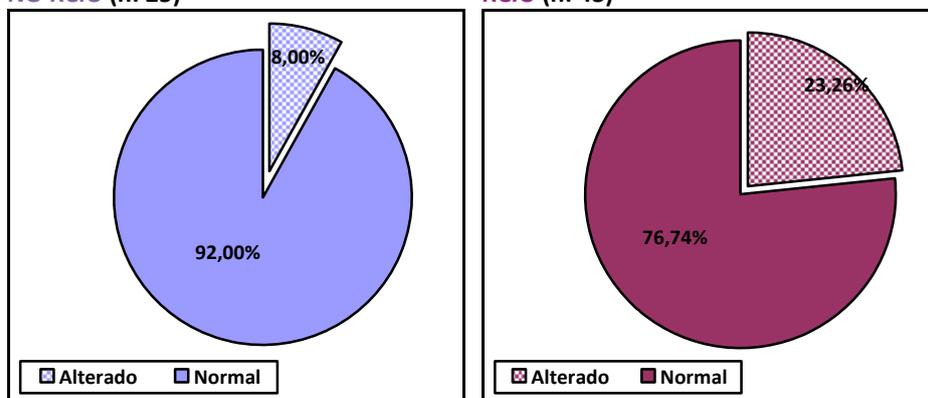


p-valor: 0.516 (Chi-cuadrado)

Gráfico 32. Alteración del test cognitivo del BAYLEY III (puntuación en escala ≤ 8)

NO RCIU (n: 25)

RCIU (n: 43)



p-valor: 0.112 (Chi-cuadrado)

Sin embargo, sí observamos una tendencia, estadísticamente no significativa, en la cohorte RCIU a obtener: una menor puntuación en el test cognitivo Bayley III (ver tabla 22 y gráfico 30), un mayor porcentaje de alteración del desarrollo socio-individual medido con la encuesta ASQ (ver tabla 23), y un mayor porcentaje de alteración del neurodesarrollo global medido por alteración del Bayley III cognitivo (puntuación en escala menor o igual a 8) (gráfico 32). No es relevante la diferencia en la alteración de la encuesta ASQ global (gráfico 31).

En cuanto al análisis de otros factores postnatales y del entorno que influyen en el neurodesarrollo, hemos encontrado que ambas cohortes son comparables en la mayoría de ellos, excepto en el mayor uso por parte de la cohorte de prematuros RCIU de los servicios profesionales de diagnóstico y atención temprana (CDIAP: “centre de diagnòstic i atenció precoç”) (ver tabla 24).

Tabla 24. DIFERENCIAS EN FACTORES POSTNATALES Y DEL ENTORNO RELACIONADOS CON EL NEURODESARROLLO

Cuestionario padres	No RCIU (n: 25)	RCIU (n: 50)	p – valor
Lactancia materna	20/25 (80%)	45/50 (90%)	0.230 ^b
Duración lactancia materna (meses)	3 (2-7) ^c	4 (2-8) ^c	0.678 ^a
Suplementos calóricos	2/25 (8%)	5/49 (66.22%)	0.759 ^b
Alteraciones sueño	18/25 (72%)	38/49 (77.55%)	0.599 ^b
Alteraciones ingesta	17/25 (68%)	24/49 (48.98%)	0.119 ^b
Alteraciones conducta	6/25 (24%)	17/49 (34.69%)	0.347 ^b
Guardería (0-3a)	21/25 (84%)	37/48 (77.08%)	0.488 ^b
CDIAP	9/25 (36%)	32/43 (74%)	0.031^b
Seguimiento hospital	22/25 (78.57%)	43/48 (89.58%)	0.188 ^b
Estudios maternos	Sin : 0/25 (0%) 1os : 7/25 (28%) 2os : 7/25(28%) Univ : 11/25 (44%)	Sin : 1/48 (2.08%) 1os : 11/48 (22.92%) 2os : 20/48 (41.67%) Univ : 16/48 (33.33%)	0.566 ^b
Estudios paternos	Sin : 1/25 (4%) 1os : 8/25 (32%) 2os : 9/25 (36%) Univ : 7/25 (28%)	Sin : 2/47 (4.2%) 1os : 10/47 (21.28%) 2os : 23/47 (48.94%) Univ : 12/47 (25.53%)	0.746 ^b
Situación padres (separados/sin pareja)	4/25 (16%)	5/48 (10.42%)	0.491 ^b
Talla diana niño/a (cm)	169.5 (163-174.5)	168.25 (162.38-175)	0.842 ^a

^a U Mann Whitney ^b Chi-cuadrado/Fisher ^c Mediana (Intervalo Intercuartílico)

5. Analizar los factores perinatales y postnatales que se asocian con el neurodesarrollo en el conjunto de prematuros del estudio, y específicamente en la cohorte RCIU

Hemos realizado una **regresión logística** para el análisis de los factores que se asocian con el neurodesarrollo. Este análisis se ha realizado en el conjunto de prematuros (ambas cohortes: RCIU y no RCIU) y posteriormente de forma específica en la cohorte RCIU.

Cuando se obtiene una Odds Ratio (OR) inferior a 1 con significación estadística (p -valor ≤ 0.05), se interpreta que la presencia del factor estudiado (o niveles más altos del factor estudiado en el caso de que se trate de una variable continua) disminuye el riesgo de alteración del neurodesarrollo (definido tanto por Bayley III cognitivo ≤ 8 como por ASQ alterada). Por el contrario, cuando se obtiene una Odds Ratio (OR) superior a 1 con significación estadística (p -valor ≤ 0.05), se interpreta que la presencia del factor estudiado aumenta el riesgo de alteración del neurodesarrollo.

Los resultados más significativos obtenidos en el análisis multivariante arriba detallado se explican a continuación:

a. **Factores asociados a tener una puntuación en el Bayley III cognitivo ≤ 8 :**

i. En el conjunto de ambas cohortes:

a. **Guardería (OR <1)**

b. **Desviación estándar del PC al nacer** (OR <1), p -valor 0.079 (rozando lo estadísticamente significativo)

Tabla 25. FACTORES ASOCIADOS A BAYLEY ≤ 8 EN EL CONJUNTO (n: 69)

VARIABLE		ANÁLISIS Multivariante		
		OR	(95%CI)	p-valor
RCIU	No RCIU	1		0.7067
	RCIU	1.46	(0.20; 10.40)	
Guardería	No	1		0.0030
	Si	0.09	(0.02; 0.45)	
Desviación estándar PC al nacer		0.46	(0.19; 1.10)	0.0799

OR: Odds Ratio; 95%CI: intervalo de confianza del 95%

ii. En la cohorte RCIU:

- a. **Persistencia del conducto arterioso** (OR >1)
- b. **Administración prenatal de corticoides** (OR <1), p-valor 0.075 (rozando lo estadísticamente significativo)

Tabla 26. FACTORES ASOCIADOS A BAYLEY ≤8 EN LA COHORTE RCIU (n: 42)

VARIABLE		ANÁLISIS Multivariante		
		OR	(95%CI)	p-valor
Gravedad RCIU	No grave	1		0.4317
	Grave	2.60	(0.24; 28.15)	
Persistencia del conducto arterioso	No	1		0.0318
	Si	10.000	(1.222; 81.811)	
Administración prenatal de corticoides	No	1		0.0751
	Si	0.08	(0.00; 1.30)	

OR: Odds Ratio; 95%CI: intervalo de confianza del 95%

b. **Factores asociados a tener una encuesta ASQ alterada en el conjunto de ambas cohortes:**

i. En el conjunto de ambas cohortes:

- a. **Lactancia materna** (OR <1)
- b. **Estudios paternos superiores** (OR <1)
- c. **Morbi-mortalidad grave** (OR >1)
- d. **Displasia broncopulmonar** (OR <1)

Tabla 27. FACTORES ASOCIADOS A ASQ ALTERADA EN EL CONJUNTO (n: 75)

VARIABLE		ANÁLISIS Multivariante		
		OR	(95%CI)	p-valor
RCIU	No RCIU	1		0.1503
	RCIU	3.07	(0.67; 14.11)	
Lactancia materna	No	1		0.0181
	Si	0.11	(0.02; 0.68)	
Estudios del padre	Primarios	1		0.0248
	Secundarios	0.55	(0.13; 2.33)	
	Universitarios	0.03	(0.00; 0.37)	
Morbi-mortalidad grave	No	1		0.0016
	Si	18.46	(3.01; 113.03)	
Displasia broncopulmonar	No	1		0.0326
	Si	0.12	(0.02; 0.84)	

OR: Odds Ratio; 95%CI: intervalo de confianza del 95%

ii. En la cohorte RCIU:

a. Lactancia materna (OR <1)

Tabla 28. FACTORES ASOCIADOS A ASQ ALTERADA EN LA COHORTE RCIU (n: 47)

VARIABLE		ANÁLISIS Multivariante		
		OR	(95%CI)	p-valor
Gravedad RCIU	No grave	1		0.4682
	Grave	1.67	(0.42; 6.62)	
Lactancia materna	No	1		0.0424
	Si	0.09	(0.01; 0.92)	

OR: Odds Ratio; 95%CI: intervalo de confianza del 95%

c. **Factores asociados a tener una puntuación en el Bayley III cognitivo ≤8 y/o una encuesta ASQ alterada en el conjunto de ambas cohortes:**

i. En el conjunto de las dos cohortes:

a. Estudios maternos superiores (secundarios/formación profesional o universitarios) (OR <1)

b. Persistencia del conducto arterioso (OR >1), p-valor 0.066 (rozando lo estadísticamente significativo)

Tabla 29. FACTORES ASOCIADOS A BAYLEY ≤8 y/o ASQ ALTERADA EN EL CONJUNTO (n: 71)

VARIABLE		ANÁLISIS Multivariante		
		OR	(95%CI)	p-valor
RCIU	No RCIU	1		0.2601
	RCIU	1.99	(0.60;6.60)	
Persistencia del conducto arterioso	No	1		0.0662
	Si	3.50	(0.92; 13.35)	
Estudios de la madre	Primarios	1		0.0156
	Secundarios	0.25	(0.07; 0.93)	
	Universitarios	0.13	(0.03; 0.55)	

OR: Odds Ratio; 95%CI: intervalo de confianza del 95%

ii. En la cohorte RICU: no observamos ninguna asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariante.

Tabla 30. FACTORES ASOCIADOS A BAYLEY ≤ 8 y/o ASQ ALTERADA EN LOS RCIU (n: 43)

VARIABLE		ANÁLISIS Multivariante		
		OR	(95%CI)	p-valor
Gravedad RCIU	No grave	1		0.2882
	Grave	2.08	(0.54; 7.98)	
Estudios del padre	Primarios	1		0.1304
	Secundarios	0.76	(0.18; 3.16)	
	Universitarios	0.09	(0.01; 0.97)	

OR: Odds Ratio; 95%CI: intervalo de confianza del 95%

5. DISCUSIÓN

Los resultados de esta tesis convergen con los datos publicados en la literatura, y señalan que las condiciones intrauterinas, en estos casos de restricción de nutrientes y de oxígeno, condicionan una situación de estrés metabólico y cardiovascular que conlleva una serie de adaptaciones que determinan la vida extrauterina.

Sin embargo, existen pocos estudios en la literatura con una evaluación prospectiva tan exhaustiva desde la etapa prenatal a la infancia precoz con datos maternos, fetales, neonatales y pediátricos, en relación al neurodesarrollo, al desarrollo endocrinológico y al estudio de posibles factores de riesgo metabólico y cardiovascular.

VALORACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MATERNAS, OBSTÉTRICAS Y FETALES EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO

En este estudio hemos incluido de forma prospectiva dos cohortes comparables en cuanto a edad gestacional y sexo.

Sin embargo, existen diferencias en las *características maternas y obstétricas* entre la cohorte RCIU y no-RCIU que ya se han descrito en la literatura (*Figueras F-Gardosi J 2011, Berghella 2007, Llurba E 2009*). Así, las madres de fetos RCIU presentan mayor frecuencia de patología crónica como diabetes tipo II, hipertensión arterial crónica, obesidad y/o trombofilia, así como de antecedentes obstétricos de hipertensión arterial gestacional, preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino y/o bajo peso para la edad gestacional en gestaciones previas. A su vez, y tal y como queda descrito en la literatura, estas madres han presentado una tasa mayor de patología durante la gestación relacionada con el RCIU de causa placentaria como hipertensión arterial gestacional, hipertensión arterial crónica, preeclampsia y síndrome de Hellp (*Berghella 2007, Llurba E 2009*). Entre los seguidos de la cohorte RCIU la tasa de consumo de tabaco durante la gestación, también relacionado según la literatura con el RCIU de causa placentaria (*Berghella 2007, Llurba E 2009*), ha sido asimismo algo superior rozando la significación estadística. Finalmente, nuestra cohorte RCIU también ha presentado una tasa de administración prenatal de sulfato de magnesio mayor, seguramente debido a que hasta hace poco éste solamente se administraba como profilaxis de la eclampsia en gestantes con preeclampsia y no como neuroprotector a todas las amenazas de prematuridad (*Crowther CA 2013*).

Por otro lado, las madres de los prematuros no afectados de RCIU de nuestro estudio han presentado una tasa superior de gestación múltiple, de reproducción asistida, de rotura prematura y prolongada de membranas, de amenaza de parto prematuro y de parto vaginal. Esto se debe probablemente a que la mayoría de partos prematuros que no se deben a RCIU y/o preeclampsia ni a malformaciones congénitas, se deben a dinámica uterina espontánea prematura (APP) con o sin rotura de bolsa, hecho que por otro lado ocurre más frecuentemente en las gestaciones múltiples, a su vez asociadas frecuentemente a técnicas de reproducción asistida (*Barrington KJ 2013*).

En lo que se refiere a las *características del estudio Doppler prenatal de la cohorte RCIU*, las alteraciones siguen la distribución esperada según lo publicado en la bibliografía, siendo más frecuentes las alteraciones más leves de la arteria umbilical y menos frecuentes las más graves del ductus venoso (*Resnik 2002, Baschat AA 2007, Turan OM 2008, Baschat AA 2010*).

En las gestantes con fetos RCIU, la *causa de finalización de la gestación* más frecuente es la causa fetal según lo descrito en la literatura (*Marsal K 2002, Baschat AA 2007, Baschat AA 2010, Baschat AA 2011*), al igual que hemos observado en los resultados de nuestro estudio (alteración del Doppler y/o del registro cardiotocográfico fetal o NST), y según lo previsto en el protocolo de actuación obstétrica de nuestro centro.

Por otro lado, en la cohorte de prematuros no RCIU, la causa principal de finalización de la gestación observada concuerda también con la literatura actual (*Gotsch F 2009, Barrington KJ 2013*): amenaza de parto prematuro refractaria al tratamiento médico, seguida de gestación múltiple, rotura prematura de membranas y/o placenta previa sangrante.

VALORACIÓN DE LA MORBI-MORTALIDAD NEONATAL

Relación del RCIU con la morbi-mortalidad neonatal

Tal y como cabía esperar dadas las características definitorias de la restricción del crecimiento intrauterino, nuestra cohorte de prematuros RCIU presenta al nacer una antropometría con menor desviación estándar de peso, de longitud y de perímetro craneal. Asimismo, debido en parte a una estancia hospitalaria más larga, esta misma cohorte presenta al alta una mayor edad gestacional corregida. A pesar de una mayor estancia, el peso y la longitud al alta siguen siendo inferiores globalmente en los RCIU respecto a los no RCIU.

La tendencia observada en nuestro estudio a padecer una mayor morbi-mortalidad neonatal, sobretudo la grave, por parte de los prematuros RCIU respecto a los prematuros no RCIU coincide con la mayor parte de de estudios publicados en la literatura (*Longo S 2012, Damodaram M 2011, Garite TJ 2004, Figueras F-Gardosi J 2011, Iraola 2008, Resnik 2002, McIntire 1999, Bernstein IM 2000, Piper JM 1996, Gilbert WA 2003, Simchen MJ 2000, Manning FA 1995, Kok JH 1998, Saenger P 2007, Wasiluk A 2011, Berghella 2007*). Sin embargo, muchos de estos estudios son retrospectivos y no definen siempre de forma estricta el grupo RCIU.

Así pues nuestros pacientes RCIU prematuros presentan una mayor frecuencia de morbimortalidad grave (definida por una o varias de las siguientes: distres respiratorio grave, HIV grados 3-4, PCA tratado, disfunción renal, enterocolitis necrotizante, perforación intestinal, sepsis vertical, sepsis nosocomial, ROP tratada con laser, displasia broncopulmonar, LMPV, corticoides postnatales, drogas inotrópicas, muerte) y de determinadas morbilidades.

Algunas de estas morbilidades neonatales están íntimamente relacionadas con la prematuridad. En la revisión de Damodaram et al. de 2011 también concluyen que los RCIU prematuros tienen una mayor morbi-mortalidad que los prematuros con crecimiento normal (*Damodaram 2011*).

De hecho, al igual que Damodaram et al. y otros autores, hemos observado que los prematuros RCIU presentan: un Apgar menor al minuto de vida (*Damodaram 2011, Bernstein IM 2000, Gilbert WM 2003*), y una mayor incidencia de sepsis nosocomial (*Simchen MJ 2000, Damodaram M 2011, Wasiluk 2011*), de complicaciones respiratorias (distres respiratorio grave y displasia broncopulmonar) (*Bernstein IM 2000, Piper JM 1996, Damodaram M 2011,*

Gilbert WM 2003, McIntire 1999, Garite TJ 2004, Longo S 2012) y de retinopatía de la prematuridad (*Garite TJ 2004, Longo S 2012*). Sin embargo, a diferencia de la revisión de Damodaram et al. y otros estudios (*Bernstein IM 2000, Damodaram M 2011, Piper JM 1996, Garite TJ 2004*), no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad neonatal ni en el riesgo de enterocolitis necrotizante (*Damodaram M 2011, Bernstein IM 2000, Gilbert WM 2003, McIntire 1999, Garite TJ 2004, Simchen MJ 2000, Longo S 2012*).

Entre los seguidos, probablemente debido al menor número de pacientes, no observamos un aumento del distress respiratorio grave ni de la retinopatía de la prematuridad, pero sin embargo sí un aumento de la hemorragia intraventricular de cualquier grado. El riesgo aumentado de hemorragia intraventricular en los RCIU queda reflejado en varios estudios de la literatura internacional actual (*Damodaram M 2011, Gilbert WM 2003, McIntire 1999*), aunque esta observación no es consistente en la literatura. Según Padilla-Gomes et al. los pacientes RCIU no tienen mayor riesgo de hemorragia intraventricular pero sí de leucomalacia periventricular y de aumento de ecogenicidades periventriculares transitorias (*Padilla-Gomes NF 2007*). Sin embargo, en nuestro trabajo no observamos dicho aumento de la leucomalacia en los pacientes RCIU.

Es importante destacar que estas diferencias en la morbi-mortalidad neonatal en los seguidos entre RCIU y no RCIU son relevantes también desde el punto de vista de su potencial impacto en el neurodesarrollo (*Aarnoudse-Moens CS 2013, Baschat AA 2009, Fattal-Valevski A 1999, De Bie HMA 2010, Beaino G 2010*), tal y como queda reflejado en el literatura actual así como en los mismos resultados de nuestro estudio que comentaremos más adelante.

En cuanto a las complicaciones neonatales de tipo bioquímico y/o hematológico, varios estudios realizados previamente refieren, al igual que nosotros, un aumento de las mismas en los pacientes RCIU. En este sentido, hemos observado una mayor frecuencia en nuestros pacientes RCIU de: hipoglicemia, hiperglicemia (así como necesidad de tratamiento con insulina), leucopenia, plaquetopenia e ictericia (así como necesidad de tratamiento con fototerapia) (*Wasiluk A 2011, Kliegman 2006, Jones JN 1999, Boehm G 1990, Longo S 2012*).

Este aumento de la morbi-mortalidad neonatal es probablemente debido a la alteración del crecimiento y maduración de determinados órganos que tiene lugar en los RCIU ya in útero, secundaria a la situación de hipoxia-isquemia fetal que ocurre en la insuficiencia placentaria.

Esta hipoxia-isquemia conlleva la disminución de la perfusión de algunos órganos más que otros debido a la redistribución hemodinámica de flujos (*Wasiluk A 2011, Kliegman 2006, Jones JN 1999, Boehm G 1990, Longo S 2012, Simchen MJ 2000, Bazaes RA 2003, Mericq V 2005, Leaf A 2012, Narang A 1997*). Los órganos más preservados son, en teoría y según lo descrito en la literatura, el cerebro y el corazón. El resto de órganos sufren menor llegada de flujo sanguíneo con la consecuente disminución de nutrientes y oxígeno: hígado, bazo, riñones, intestino, suprarrenales, páncreas y médula ósea (*Kliegman 2006, Miller J 2008, Wasiluk 2011, Simchen MJ 2000*). Esto conlleva una disfunción de dichos órganos que confiere un mayor riesgo en el periodo neonatal de las morbilidades relacionadas (*Wasiluk A 2011, Kliegman 2006, Jones JN 1999, Boehm G 1990, Longo S 2012*).

Una de las principales aportaciones de nuestro estudio, respecto a otros estudios, es que ambas cohortes de prematuros (RCIU y no RCIU) están bien definidas y con criterios restrictivos. Todos los RCIU prematuros incluidos en el estudio son diagnosticados como secundarios a insuficiencia placentaria (definidos por un peso fetal estimado inferior al percentil 10 y alteración del Doppler o por un peso fetal estimado inferior al percentil 3 independientemente de la alteración del Doppler), excluyendo aquellos fetos afectados de síndromes o malformaciones congénitas, infecciones congénitas o cromosomopatías. Además, para una mayor homogeneidad, el percentil de peso fetal estimado siempre se ha confirmado con el percentil de peso al nacer, siendo siempre inferior a 10. En cuanto a la cohorte de prematuros no RCIU, apareados por edad gestacional y sexo con los RCIU, también ha sido bien definida con criterios restrictivos, excluyéndose entre otros a aquellos prematuros con sospecha confirmada de corioamnionitis en la madre. Otra ventaja de nuestro estudio es que se trata de un estudio de cohortes prospectivo, no retrospectivo. Sin embargo, probablemente debido en gran parte a los criterios restrictivos, el tamaño muestral ha sido limitado.

Relación de la gravedad del RCIU con la morbi-mortalidad neonatal

Varios estudios, como el de Damodaram M et al, ya describen el aumento del riesgo de determinadas morbilidades en aquellos pacientes RCIU con mayor alteración del Doppler prenatal (*Damodaram M 2011*).

Entre nuestros pacientes RCIU vemos un aumento estadísticamente significativo de varias morbilidades neonatales asociado a una mayor alteración del Doppler fetal al final de la

gestación: morbi-mortalidad neonatal grave, morbilidad respiratoria, morbilidad cardiovascular, morbilidad neurológica, morbilidad infecciosa, morbilidad intestinal, morbilidad metabólica, morbilidad hematológica y morbilidad renal.

Al realizar una clasificación de la cohorte RCIU en RCIU graves y RCIU no graves, también observamos un aumento de la morbi-mortalidad neonatal en los RCIU considerados graves: aumento estadísticamente significativo de morbi-mortalidad grave, de distres respiratorio, de displasia broncopulmonar, de persistencia del conducto arterioso, de disfunción renal, de sepsis nosocomial, de hiperglicemia, de necesidad de insulina, de leucopenia, de plaquetopenia, de ictericia y de necesidad de fototerapia.

Este aumento de la morbi-mortalidad neonatal entre los RCIU más graves es probablemente debido a la mayor hipoxia-isquemia a la que se supone que están sometidos estos RCIU, relacionada a menudo con la mayor alteración del Doppler fetal. Esta mayor hipoxia-isquemia condicionaría por lo tanto una mayor alteración del crecimiento y maduración de determinados órganos ya in útero. Y esto conllevaría una mayor disfunción de dichos órganos con un consecuente un mayor riesgo en el periodo neonatal de las morbilidades relacionadas (*Wasiluk A 2011, Kliegman 2006, Jones JN 1999, Boehm G 1990, Longo S 2012*).

VALORACIÓN ENDOCRINO-METABÓLICA EN EDAD PREESCOLAR

Relación de la antropometría a los 3-4 años con el RCIU

Según la literatura actual, no todos los RCIU realizan crecimiento recuperador, y además aquellos que nacen de forma prematura suelen recuperar más lentamente (*Saenger P 2007, Chernausek SD 2012*). Estos datos concuerdan con nuestros resultados ya que nuestros pacientes RCIU prematuros presentan a los 3-4 años de vida un peso y un perímetro craneal inferior a los pacientes prematuros no RCIU. Y asimismo también está descrito que lo que recuperan más rápido acostumbra a ser la talla, tal y como queda reflejado en nuestro estudio (*Fattal-Valevski A 2009*).

Relación de la composición corporal a los 3-4 años con el RCIU

La técnica que hemos utilizado para la medición de la composición corporal, la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA o DXA), es la técnica más avalada tanto a nivel clínico como a nivel de investigación para el estudio de la composición corporal (*Jakubowska-Pietkiewicz E 2009, Bridge P 2011, Helba M 2009, Atherton RR 2013*). Sin embargo, aún no disponemos de valores de referencia en edad preescolar. Por otro lado tiene un inconveniente y es que, aunque mide la masa grasa en diferentes regiones permitiendo determinar la distribución central, no puede distinguir entre la grasa subcutánea y la visceral –siendo esta última la más asociada a resistencia insulínica y riesgo metabólico y cardiovascular en la edad adulta- (*Helba M 2009*).

El antecedente de RCIU se ha relacionado en la literatura con una distribución de predominio central de la grasa corporal, sobretodo en adultos (*Sauer PJ 2007, Harrington TAM 2004, Ekelund U 2006*). En este sentido, los resultados de nuestro estudio en cuanto a la composición corporal mediante DEXA concuerdan con lo descrito en la literatura, puesto que observamos una tendencia a una mayor distribución central de la grasa en la cohorte RCIU a los 3-4 años de vida respecto a la cohorte no RCIU.

Hay varios estudios que relacionan un aumento de adiposidad central en la edad adulta con un bajo peso al nacer, sobretodo cuando se asocia un crecimiento postnatal recuperador (*Sauer*

PJ 2007, Harrington TAM 2004, Ekelund U 2006). Sin embargo, en niños preescolares y prepuberales hay pocos estudios que relacionen el antecedente de RCIU y/o bajo peso al nacer con la composición corporal y distribución del tejido graso, pero también parece detectarse un aumento progresivo de la adiposidad central de predominio visceral, sobretodo en aquellos que presentan crecimiento postnatal recuperador (*Ekelund U 2006, Chernausek 2012, Leunissen RWJ 2009, Ibáñez L 2006, Ibáñez L 2008, Ibáñez L 2011*). Como veremos más adelante, en nuestro estudio también hemos observado una mayor distribución central de la grasa concretamente en los RCIU que realizan crecimiento recuperador. El problema de la mayoría de estudios de composición corporal realizados con técnicas precisas similares a la DEXA en niños RCIU en edad preescolar es que incluyen todos los pacientes con BPEG sin ser necesariamente verdaderos RCIU, además de contar también con muestras pequeñas.

Por otro lado, algunos autores también han descrito un mayor acúmulo de grasa global y central en los niños prematuros respecto a los niños nacidos a término independientemente del peso al nacer (*Sauer PJ 2007*). Esto podría minimizar las diferencias halladas en la distribución de la grasa central entre nuestras cohortes, ambas prematuras.

La distribución más central de la grasa es relevante ya que podría ser un factor de riesgo metabólico y cardiovascular. En adultos esta relación entre el aumento de adiposidad central (sobretodo visceral) y la resistencia insulínica con consecuente riesgo metabólico y cardiovascular está bien descrita (*Sauer PJ 2007, Harrington TAM 2004*). Sin embargo, la relación de la adiposidad central en la infancia como marcador de mayor morbilidad metabólica y cardiovascular en la edad adulta aún no está suficientemente demostrada (*Harrington TAM 2004*). De ser así, nuestro estudio ayudaría a reforzar la teoría de que la resistencia a la insulina y el aumento de adiposidad central podrían ser uno de los mecanismos subyacentes en la relación entre bajo peso al nacimiento, crecimiento postnatal excesivo y riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad metabólica con el consecuente riesgo cardiovascular en la vida adulta (*Mericq V 2005, Ibáñez L 2006, Ibáñez L 2008, Ibáñez L 2011*).

Valoración del crecimiento recuperador en los RCIU

Como ya hemos comentado en la introducción, el crecimiento recuperador postnatal o “catch-up growth” se define de forma genérica por una velocidad de crecimiento (de peso y/o talla) superior a la media para una determinada edad cronológica y sexo.

Algunas definiciones se basan en el alcance de valores de normalidad de talla y/o peso según las curvas poblacionales a una determinada edad (por ejemplo alcanzar talla y/o peso por encima de -2DS a los 2 o a los 3 años), pero estas definiciones resultan insuficientes puesto que no tienen en cuenta ni el punto de partida, ni la velocidad de crecimiento, ni la talla diana del niño en función de la talla de los padres (*Saenger P 2007*). Por este motivo, al igual que varios autores, hemos preferido considerar el “catch-up” en función del punto de partida y de la aceleración de la velocidad de crecimiento, definiéndolo por un aumento en el z-score o desviación estándar (DS) de peso y/o talla igual o superior a 0.67DS, que corresponde a la amplitud de cada banda limitada por dos líneas de percentil en las gráficas estándar de crecimiento (*de Beer M 2009*).

Este “catch-up” puede ser precoz (antes del año de vida) o más tardío, aunque casi siempre tiene lugar antes de los 2-3 primeros años de vida (*Saenger P 2007*). El periodo en el que ocurre la principal parte del “catch-up” en la mayoría de los RCIU y/o BPEG es el primero (precoz) –hasta el 80% en los primeros 6 meses- (*Saenger P 2007*). Según la mayor parte de la literatura, los RCIU y/o BPEG presentan una incidencia de crecimiento recuperador postnatal de alrededor del 80-90% a los 2-3 años, lo que significa que solo un 10-20% no recupera el peso o la talla, a menudo presentando talla baja persistente (*Carrascosa A. J Pediatr Endocrinol Metab 2004, Saenger P 2007, Chernausek SD 2012*).

Los mecanismos responsables del crecimiento recuperador postnatal de los pacientes RCIU aún no están bien identificados (*Saenger P 2007*). Y el problema es que la mayoría de estudios que lo analizan no diferencian los verdaderos RCIU de causa placentaria del resto de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional.

De nuestros resultados llama la atención la baja tasa de crecimiento recuperador precoz observada en nuestros pacientes RCIU. Nuestra cohorte RCIU presenta una frecuencia de crecimiento postnatal recuperador en los primeros 3-4 años de vida del 83.33% similar a la descrita en la literatura (80-90%), pero esta recuperación ocurre de forma precoz solamente en el 62.5%, cifras algo inferiores a las descritas en la literatura (hasta el 80% en los primeros 6 meses) (*Carrascosa A. J Pediatr Endocrinol Metab 2004, Saenger P 2007, Chernausek SD 2012*).

Esta tasa de crecimiento recuperador precoz inferior a lo descrito en la literatura podría ser debida a varios factores.

En primer lugar podría influenciar la prematuridad, ya que está descrito que el índice de “catch-up” en prematuros de bajo peso o RCIU puede ser menor y/o retardado, ocurriendo de forma más significativa a partir de los 4 años, sobre todo en aquellos recién nacidos más inmaduros (*Saenger P 2007*). Esto se puede explicar en parte por la restricción del crecimiento extrauterino añadida que sufren a menudo los recién nacidos prematuros por la morbilidad asociada, la hospitalización y la dificultad de un aporte nutricional óptimo postnatal.

En segundo lugar, también podría influenciar la definición más restrictiva de nuestra cohorte RCIU respecto a la mayoría de estudios que no diferencian los RCIU de causa placentaria del resto de recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional.

Y por último, también podría influenciar el hecho de que en nuestra práctica clínica diaria procuramos mantener el mismo ritmo de crecimiento extraútero que intraútero, sin forzar un crecimiento recuperador excesivo con una sobrealimentación calórico-proteica, ya que hay cada vez más evidencia científica de que ésta sería poco adecuada para el metabolismo de este tipo de pacientes (*Nesterenko 2009*). Este enfoque en la alimentación inicial surge de la hipótesis de que el crecimiento recuperador en los primeros meses de vida es clave para la salud en la vida adulta (*Saenger P 2007*) y numerosos estudios relacionan el bajo peso al nacimiento y/o RCIU con un aumento de la morbilidad a medio-largo plazo, a nivel de riesgo cardiovascular y metabólico, sobretodo si se asocia a un crecimiento postnatal recuperador (*Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Mathew V 2012, Lim K 2011, Sauer PJ 2007, Chernausek 2012*).

Por otro lado, en la literatura está descrita la asociación entre el RCIU y la talla baja persistente (*Saenger P 2007*), dato que concuerda con los resultados de nuestro estudio, puesto que del total de niños RCIU, independientemente del “catch-up”, un 37.5% presentan a los 3-4 años una talla inferior a -2DS. Incluso entre los niños que sí presentan un crecimiento recuperador a los 3-4 años (según nuestra definición: aumento igual o superior a 0.67 DS en peso y/o talla), aún el 27,5% de éstos presenta una talla inferior a -2DS a esta edad.

El crecimiento recuperador durante los primeros meses de vida parece ser crucial para la salud en la vida adulta. Según la mayoría de estudios, los pacientes con bajo peso al nacimiento y/o RCIU ven su morbilidad metabólica y cardiovascular aumentada a medio-largo plazo si presentan crecimiento postnatal recuperador (*Saenger P 2007, Luo ZC 2010, Mathew V 2012, Lim K 2011, Sauer PJ 2007, Chernausek 2012*). De aquí deriva el que diversos autores cuestionen la tendencia a la sobrealimentación tanto calórica como proteica en estos pacientes tras el nacimiento en aras de obtener un crecimiento recuperador (*Nesterenko 2009*). Por el contrario, pocos autores como por ejemplo Chatelain sugieren que aquellos

recién nacidos que no presentan un “catch-up” growth son más propensos a presentar estas patologías (*Chatelain P 2000*). Por otro lado, también numerosos estudios encuentran una asociación entre la ausencia de crecimiento recuperador postnatal y una mayor afectación del neurodesarrollo a nivel cognitivo, motor y conductual (*Saenger P 2007, Sauer PJ 2007, Nesterenko 2009*).

Relación del crecimiento recuperador postnatal con la gravedad de la RCIU

En la literatura internacional actual no hemos encontrado estudios que valoren el crecimiento recuperador postnatal en pacientes afectados de RCIU según la gravedad definida por Doppler fetal.

Nuestros resultados son novedosos en este sentido. Detectamos una mayor frecuencia de crecimiento recuperador a los 3-4 años en aquellos RCIU menos graves, de forma estadísticamente significativa. Y también la frecuencia de crecimiento recuperador precoz (antes del año de vida) ha resultado ser superior entre los RCIU menos graves, aunque en este caso tan solo rozando la significancia estadística.

Esto podría ser debido a que los niños con antecedente de RCIU menos grave habrían sufrido una menor hipoxia intraútero con la consecuente menor afectación a nivel orgánico de reprogramación metabólica. Y así, en una situación de abundancia de nutrientes, tendrían mayor capacidad para recuperar el crecimiento.

Relación del crecimiento postnatal recuperador con la distribución de la grasa corporal a los 3-4 años

El aumento estadísticamente significativo de los porcentajes de grasa de distribución central (tronco, androide y ratio de grasa androide/ginoide) observado en nuestro estudio en los RCIU que realizan “catch-up” antes de los 3-4 años (precoz + tardío), y sobretodo en los que presentan “catch-up” precoz, concuerda con lo descrito en la literatura. Según Saenger P., durante las fases de crecimiento recuperador, se ha observado un mayor acúmulo o recuperación de masa grasa que de masa magra o muscular, acumulándose el tejido graso en mayor proporción en la zona abdominal o central (*Saenger P 2007*). Los pocos estudios

existentes sobre composición corporal y distribución de tejido graso en niños preescolares y prepuberales con antecedente de RCIU y/o BPEG sugieren, de forma similar a nuestro estudio, que se produce un progresivo aumento de tejido graso central (de predominio visceral) sobretodo entre los 2 y los 6 años de edad en aquellos niños con antecedente de BPEG que realizan “catch-up” espontáneo en comparación con los niños con peso adecuado para la edad gestacional al nacimiento (*Ibáñez L 2006, Ibáñez L 2008, Ibáñez L 2011*). A pesar de presentar los niños con BPEG a los 2 años unos niveles inferiores de IGF-1, en edad escolar tras completar el “catch-up” estos niveles aumentan de forma más marcada que en los niños de peso adecuado al nacer. Esto es compatible con un patrón de insulino-resistencia y se asocia a otros biomarcadores plasmáticos de resistencia insulínica y riesgo metabólico (descenso de SHBG, aumento del cociente N/L, elevación de insulina) (*Ibáñez L 2006, Ibáñez L 2008, Ibáñez L 2011*). El principal problema de estos estudios radica de nuevo en la no diferenciación entre RCIU de causa placentaria y BPEG o RCIU de otra causa.

Esta asociación del crecimiento recuperador con la distribución central de la grasa corporal es relevante en relación a los mecanismos de programación fetal y postnatal temprana de la enfermedad metabólica y riesgo cardiovascular en la edad adulta, ya que el acúmulo de adiposidad de predominio abdominal o central se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, mediante mecanismos de reprogramación metabólica que perduran en el tiempo (*Saenger P 2007*).

Dadas las limitaciones de nuestro estudio, sería interesante dirigir nuevas investigaciones hacia la profundización del conocimiento de estos mecanismos subyacentes al desarrollo o programación fetal y postnatal precoz del riesgo metabólico y cardiovascular en la edad adulta, para poder posteriormente trasladar los conocimientos al desarrollo de intervenciones preventivas y terapéuticas.

VALORACIÓN DE LOS BIOMARCADORES PLASMÁTICOS RELACIONADOS CON EL RIESGO METABÓLICO Y CARDIOVASCULAR

Relación del RCIU con biomarcadores plasmáticos asociados a riesgo metabólico y cardiovascular

Los fetos afectados de RCIU presentan un ambiente anti-angiogénico y de mayor estrés oxidativo intra-útero con niveles superiores de sFlt-1 (anti-angiogénico), de sEng (anti-angiogénico), de ADMA (estrés oxidativo), e inferiores de PLGF (pro-angiogénico)

El ambiente fetal anti-angiogénico en estos pacientes RCIU es comparable a lo que ya está descrito en la literatura, tanto en estudios de gestantes con preeclampsia como con RCIU. Las alteraciones descritas en la literatura son similares a las observadas en nuestro trabajo: descenso de los factores pro-angiogénicos como VEGF y PlGF, y aumento de los factores anti-angiogénicos como sFlt1 y sEng (*Powe CE 2011, Malamitsi-Putchner A 2005, Boutsikou T 2005, Cerdeira AS 2012*). El mismo patrón se ha detectado también en recién nacidos afectados de RCIU en sangre de cordón y de las primeras horas de vida, pero con una rápida normalización en pocos días (*Malamitsi-Putchner A 2005, Boutsikou T 2005*). Estos marcadores se están empezando a estudiar en relación al desarrollo de lesión endotelial y enfermedad cardiovascular en adultos (*Powe CE 2011, Blázquez-Medela AM 2010, Zakynthinos E 2009, Ferroni P 2012*), por lo que podrían ser también biomarcadores relacionados con la programación fetal de la enfermedad metabólica y cardiovascular en la vida adulta, y por este motivo sería interesante estudiarlos en relación a la evolución de estos pacientes a largo plazo.

El mayor estrés oxidativo observado en los fetos RCIU, determinado por niveles superiores de ADMA en las madres de dichos fetos, es un dato relevante y novedoso puesto que si bien algunos estudios realizados en gestantes con preeclampsia describen niveles elevados de ADMA (*Böger RH 2010*), aún son escasos y poco concluyentes los estudios realizados, como el nuestro, en gestantes con fetos afectados de restricción de crecimiento intrauterino. El estrés oxidativo se ha relacionado con la fisiopatología de varias enfermedades que cursan con lesión endotelial y riesgo cardiovascular como la preeclampsia, la aterosclerosis y la diabetes mellitus (*Michel F 2008*). Concretamente el biomarcador ADMA se ha relacionado con el estrés oxidativo y la disfunción endotelial al investigar su papel en la enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo cardiovascular en adultos (*Bouras G 2013*). Por estos motivos, nuestros resultados podrían reforzar la teoría del mecanismo de estrés oxidativo en la programación

fetal de la enfermedad metabólica y cardiovascular en la vida adulta, vía lesión endotelial. Serían necesarios nuevos estudios que relacionaran estos datos con la evolución cardiovascular de estos pacientes a más largo plazo.

Los recién nacidos prematuros RCIU presentan en sangre de cordón un perfil diferencial de parámetros relacionados con alteración del metabolismo lipídico (niveles superiores de triglicéridos e inferiores de colesterol total) y con alteración cardiovascular (niveles superiores de Troponina T, NT-pro-BNP y sFlt-1)

Las diferencias del metabolismo lipídico observadas en los recién nacidos RCIU de nuestro estudio concuerdan con lo descrito en la literatura. Así, varios autores encuentran en sangre de cordón de recién nacidos afectados RCIU, una disminución del contenido total de lípidos, con una proporción más baja de ácidos grasos esenciales, una proporción más alta de triglicéridos, unos niveles más bajos de colesterol HDL y una disminución de la apolipoproteína A fetal más que la placentaria (*Kliegman 2006, Jones JN 1999, Józwiak-Grabysa D 2002*). Estas alteraciones son compatibles con una disminución de la capacidad de hidrólisis de triglicéridos circulantes (y la consecuente disminución del depósito adiposo periférico), con un aporte disminuido de ácidos grasos esenciales (por insuficiencia útero-placentaria), con un aumento del uso de dichos ácidos grasos como fuente de energía alternativa, así como con una síntesis o secreción hepática fetal de apolipoproteína A deficitaria congruente con niveles bajos de colesterol HDL y con una capacidad disminuida de metabolizar el colesterol VLDL.

Del mismo modo, la alteración de los biomarcadores de disfunción cardiovascular cTnT y NT-pro-BNP en los recién nacidos RCIU de nuestro estudio, concuerda también con lo descrito en la literatura. Varios autores han observado niveles aumentados de BNP en el crecimiento intrauterino restringido (*Bahlmann F 2011, Soldin SJ 2006, Garofoli F 2012, Kocylowski R 2009*). Concretamente en pacientes RCIU al nacer, así como en sus madres tras el parto, ya se han descrito niveles aumentados de BNP respecto a recién nacidos no RCIU y sus madres (*Garofoli F 2012, Kocylowski R 2009, Bahlmann F 2011*), aunque los niveles parecen descender normalizándose rápidamente tras pocos días de vida. Y también es consistente con lo descrito en la literatura nuestra observación de niveles más elevados de cTnT (troponina T) en nuestros pacientes RCIU en comparación con los no RCIU (*Kocylowski R 2009*).

En relación a estos biomarcadores, merece la pena hacer un par de aclaraciones. En nuestro estudio el aumento del NT-pro-BNP en los RCIU podría estar sobrevalorado debido a que está

descrito en la literatura que el parto por cesárea (superior en la cohorte RCIU de forma estadísticamente significativa) puede aumentar el pro_BNP por sobrecarga de volumen (Kocylowski R 2009). Pero las diferencias son estadísticamente muy significativas, de modo que no creemos que los resultados estén sesgados por este hecho. Con la isoforma cardiaca de la troponina T (cTnT) ocurre lo contrario que con el NT-pro-BNP, ya que, según lo descrito en la literatura, podría aumentar con el parto vaginal debido al estrés cardiaco del parto (Kocylowski R 2009); de modo que el aumento de cTnT detectado en la cohorte RCIU podría ser incluso mayor al que ya detectamos.

La alteración de estos biomarcadores es relevante puesto que estaría indicando una afectación precoz ya a nivel cardiovascular que podría estar en relación con los mecanismos de programación fetal en el RCIU de la enfermedad cardiovascular en la vida adulta. Sería interesante estudiar la relación de estas alteraciones plasmáticas con la evolución de estos pacientes a largo plazo a nivel cardiológico. De hecho, el estudio ecocardiográfico de estos pacientes en edad preescolar es el objetivo de otro trabajo que se está realizando en nuestro centro de forma paralela pero del que aún no tenemos resultados al no estar completado.

Los niveles superiores en los RCIU del biomarcador anti-angiogénico sFlt-1, podrían estar relacionados con la programación fetal en estos pacientes de la lesión endotelial y enfermedad cardiovascular en la vida adulta. Este marcador ya se está empezando a estudiar en relación al desarrollo de dichas enfermedades en adultos (Powe CE 2011, Blázquez-Medela AM 2010, Zakyntinos E 2009, Ferroni P 2012). Los receptores solubles sFlt1 y sEng se consideran factores anti-angiogénicos, y podrían actuar de forma sinérgica para alterar la integridad endotelial en patologías con disfunción endotelial como la preeclampsia, probablemente a través de contrarrestar los efectos vasodilatadores y vasomotores dependientes de óxido nítrico. En el sangre de cordón de recién nacidos afectados de RCIU ya se ha descrito un aumento de factores anti-angiogénicos como el sFlt1 y la sEng, pero con una rápida normalización a los pocos días (Malamitsi-Putchner A 2005, Boutsikou T 2005). Nosotros, sin embargo, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de sEng, sino tan solo en los niveles de sFlt1.

A los 3-4 años, en los niños con antecedente de prematuridad y RCIU, persiste un perfil diferencial de biomarcadores plasmáticos compatible con lesión cardíaca subclínica (niveles superiores de NT-pro-BNP), alteración endotelial y estrés oxidativo (niveles superiores de MDA)

El hallazgo de niveles más elevados del biomarcador de disfunción cardiovascular NT-pro-BNP en la cohorte RCIU es un dato relevante puesto que el NT-pro-BNP es un biomarcador diagnóstico de disfunción cardíaca tanto en adultos como en niños (*Kocylowski R 2009, Soldin SJ 2006, Nir A 2009, Crispi F 2009*). Sus niveles plasmáticos aumentan en respuesta a situaciones de distensión ventricular e hipervolemia y tienen propiedades diuréticas, natriuréticas, vasodilatadoras y de inhibición de los sistemas adrenérgico y de renina-angiotensina-aldosterona (*Soldin SJ 2006, Nir A 2009*). Los valores de normalidad en adultos son más bajos que en niños, siendo los más elevados en recién nacidos (*Soldin SJ 2006, Kulasingam V 2010, Koerbin G 2012, Fradley MG 2011*). Hay algunos pocos estudios en pacientes RCIU recién nacidos que observan niveles aumentados de BNP respecto a recién nacidos no RCIU (*Garofoli F 2012, Kocylowski R 2009, Bahlmann F 2011*), pero sin embargo no hemos encontrado ningún estudio de pacientes con antecedente de RCIU que describan la persistencia de estas diferencias en la edad preescolar, tal y como encontramos nosotros. Se trata de un hallazgo novedoso que podría estar en relación con el “fetal programming” asociado al RCIU y a su riesgo cardiovascular en la edad adulta. Asimismo, sería muy interesante estudiar su validez como biomarcador precoz de riesgo cardiovascular de cara a diseñar estrategias preventivas y de seguimiento en determinados pacientes RCIU.

También la observación de niveles superiores en la cohorte RCIU del marcador de estrés oxidativo MDA es relevante y novedosa, puesto que este marcador se ha relacionado en la literatura con la fisiopatología de la insulino-resistencia, con el síndrome metabólico y con el riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos (*Lee Ku 2001, Michel F 2008, Lee R 2012*). También se han descrito alteraciones tanto del MDA como de las LDL oxidadas en gestantes con preeclampsia y/o RCIU (*Gohil JT 2011, Kressig F 2008*). Sin embargo, en niños solo hemos encontrado estudios en obesos en relación a un aumento de MDA asociado a otros parámetros de riesgo metabólico y cardiovascular (*Codoñer-Franch F 2010*). No hemos encontrado ningún estudio realizado en niños con antecedente de RCIU, motivo por el cual este dato es novedoso, y se podría tener en cuenta en el estudio de la fisiopatología del “fetal programming” de la enfermedad metabólica y cardiovascular en la edad adulta asociada al RCIU. También sería interesante estudiar su validez como biomarcador precoz de riesgo

metabólico, hecho que ayudaría a diseñar estrategias preventivas y de seguimiento adecuadas en los pacientes afectados de RCIU.

Por otro lado, en la literatura no hemos encontrado datos consistentes con nuestros resultados de niveles superiores de colesterol HDL en edad preescolar en los pacientes RCIU. Los niveles bajos, y no los elevados, de colesterol HDL en adultos se han relacionado con el riesgo cardiovascular y síndrome metabólico. También se ha demostrado que niveles bajos de colesterol HDL en la infancia predisponen al desarrollo posterior de diabetes mellitus tipo 2 - DM2- (*Franks PW 2007*). En el caso de nuestro trabajo, el resultado obtenido no nos permite reforzar ninguna hipótesis de programación metabólica puesto que los resultados no van en el sentido que esperaríamos.

Relación de la gravedad del RCIU con biomarcadores plasmáticos asociados a riesgo metabólico y cardiovascular

Los fetos afectados de RCIU más grave presentan un ambiente más anti-angiogénico con niveles inferiores de PIGF

Tal y como ya hemos comentado previamente, hay estudios tanto en gestantes con preeclampsia como con RCIU que han visto alteraciones en los niveles de factores angiogénicos: descenso de los factores pro-angiogénicos como VEGF y PIGF, y aumento de los factores anti-angiogénicos como sFlt1 y sEng (*Powe CE 2011, Malamitsi-Putchner A 2005, Boutsikou T 2005, Cerdeira AS 2012*). Según la literatura, el grado de alteración de estos factores parece relacionarse con el grado de severidad del RCIU determinado por el Doppler fetal, tal y como encontramos en nuestro trabajo en el caso del biomarcador pro-angiogénico PLGF, siendo los niveles de éste más bajos en sangre materna en los casos de RCIU más graves (*Schlembach D 2007*).

Esto es relevante puesto que estos biomarcadores se están empezando a estudiar en relación al desarrollo de lesión endotelial y enfermedad cardiovascular en adultos (*Powe CE 2011, Blázquez-Medela AM 2010, Zakyntinos E 2009, Ferroni P 2012*), por lo que los niveles más bajos de PLGF en sangre materna podrían ser un marcador durante la gestación de la gravedad del RCIU que a su vez podría estar en relación con la programación fetal de la enfermedad cardiovascular en la vida adulta. Para profundizar más en esta hipótesis sería necesaria la puesta en marcha de estudios prospectivos a más largo plazo y con mayores muestras.

Los recién nacidos prematuros con RCIU más grave presentan en sangre de cordón un perfil de biomarcadores compatible con mayor alteración cardiovascular (niveles superiores de Troponina T, NT-pro-BNP y h-FABP)

Sanz-Cortés M et al. ya describen un patrón metabólico diferencial en la sangre de cordón de pacientes afectados de RCIU en función de la gravedad (en parte definida por el Doppler fetal y en parte por el momento del diagnóstico). En concreto, encuentran diferencias en los niveles de determinados aminoácidos, de la glucosa y de la acetona (*Sanz-Cortés M 2013*). Sin embargo, no hemos encontrado estudios que valoren biomarcadores de disfunción cardiovascular en sangre de cordón en función de la gravedad del RCIU definida por Doppler, tal y como hemos hecho en nuestro estudio. En edad escolar (5 años), sí hemos encontrado un

estudio en el que se valora el biomarcador plasmático BNP en función de la gravedad del RCIU, pero sin hallar diferencias (*Crispi F 2010*). En nuestro estudio sí observamos niveles superiores de los biomarcadores de disfunción cardiovascular BNP, cTnT y h-FABP en sangre de cordón en los pacientes RCIU más graves comparado con los RCIU menos graves. Este hallazgo es significativo, a pesar de que disponemos de una muestra pequeña, puesto que podría poner de manifiesto la utilidad de estos biomarcadores no solamente en relación a la gravedad del RCIU sino también en relación a la afectación cardiovascular de estos pacientes presente y futura.

Serían necesarios estudios aleatorizados prospectivos a más largo plazo y con muestras más grandes para analizar mejor todos estos biomarcadores y su posible relación con la enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

Los niños a los 3-4 años, con antecedente de prematuridad y de RCIU grave, presentan un perfil diferencial de biomarcadores plasmáticos compatible con mayor alteración endotelial y estrés oxidativo (niveles superiores de MDA)

Este dato nos podría hacer considerar el marcador de estrés oxidativo MDA, relacionado con el síndrome metabólico y el riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos (*Lee Ku 2001, Michel F 2008, Lee R 2012*), como posible biomarcador de riesgo de gravedad del RCIU en relación a la programación fetal de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta. No hemos encontrado ningún estudio realizado en niños con antecedente de RCIU en este sentido, motivo por el cual se trata de un hallazgo novedoso a tener en cuenta para el diseño de futuros estudios prospectivos aleatorizados con muestras más grandes y a más largo plazo.

Relación del “catch-up” en el RCIU con biomarcadores plasmáticos asociados a riesgo metabólico y cardiovascular

Los niños con antecedente de prematuridad y RCIU que realizan crecimiento recuperador presentan un perfil de biomarcadores plasmáticos asociado a menor riesgo cardiovascular al nacer y mayor riesgo metabólico en edad preescolar (niveles inferiores de h-FABP en sangre de cordón, niveles superiores de HbAC1 y Homocisteína a los 3-4 años)

Los niveles inferiores en sangre de cordón del biomarcador de disfunción cardiovascular h-FABP en estos pacientes nos hace pensar que se trata de pacientes menos graves, lo que comportaría una menor afectación cardiovascular al nacimiento. La h-FABP se considera principalmente como un biomarcador de daño tisular cardíaco, utilizado en adultos en el diagnóstico del infarto de miocardio, pero tal y como hemos comentado previamente también utilizado en la evaluación de la función miocárdica, del riesgo cardiovascular, del daño coronario y de la insuficiencia cardíaca en niños (*Choromanska B 2011, Sun YP 2008, Sun YP 2013*). Sin embargo, en la literatura no hemos encontrado esta asociación entre “catch-up” y h-FABP en sangre de cordón en los RCIU, de modo que es un hallazgo novedoso que en futuros estudios se podría desarrollar con mayor profundidad.

Por otro lado, tampoco en la literatura actual encontramos datos sobre los niveles de HbAC1 en función del crecimiento recuperador en este tipo de pacientes. En este sentido, nosotros hemos observado niveles superiores de HbAC1 en edad preescolar en los pacientes RCIU que realizan crecimiento recuperador en los primeros 3-4 años de vida (precoz o tardío). Este dato podría indicar un mayor riesgo metabólico en estos pacientes, concretamente un mayor riesgo de desarrollar diabetes. La Hemoglobina glicosilada (Hb1AC) es un marcador plasmático que se utiliza como herramienta de diagnóstico y de seguimiento de la diabetes. El punto de corte para el diagnóstico de diabetes está establecido en ≥ 6.5 , pero los pacientes que quedan cercanos a esta cifra por debajo tienen un riesgo aumentado de desarrollar diabetes, de forma que el riesgo es un continuum a lo largo de todo el espectro de los niveles “subdiabéticos” de Hb1AC. La diabetes es un conocido e importante factor de riesgo metabólico y cardiovascular (*International Expert Committee _ Nathan DM 2009*). En adultos diabéticos se ha visto que a mayor Hb1AC existe un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular (*Erqou S 2012*). Puesto que sí se ha descrito en la literatura la asociación entre el crecimiento recuperador en los RCIU y el mayor riesgo metabólico en la edad adulta, quizá la HbAC1 estaría actuando aquí como un biomarcador plasmático precoz de dicho riesgo.

Los niveles elevados de homocisteína se han relacionado con riesgo metabólico y de enfermedad cardiovascular en adultos (*Kang 1988, Helfand M 2009, Marcus 2007*), así como con la preeclampsia y el BPEG (*Hogeveen M 2012*). También se han relacionado con el síndrome metabólico en niños (*Yakub M 2014*) y con la patogenia de la enfermedad cardiovascular en niños obesos (*Martos R 2006*). Sin embargo, no hemos encontrado estudios de este biomarcador en niños con antecedente de RCIU, y menos en relación al “catch-up” en estos pacientes. En nuestro estudio, en concreto en los RCIU que realizan crecimiento recuperador postnatal precoz (primer año de vida), hemos observado en edad preescolar (3-4 años) unos niveles superiores estadísticamente significativos de Homocisteína respecto al resto de RCIU. Así pues, la homocisteína podría estar en relación al desarrollo de la enfermedad metabólica y al riesgo cardiovascular en los RCIU que realizan crecimiento postnatal recuperador de forma precoz, a modo de biomarcador precoz.

Los niños con antecedente de prematuridad y RCIU que, independientemente del crecimiento recuperador, no alcanzan la talla y/o peso normales a los 3-4 años, presentan un perfil hormonal diferencial asociado a riesgo cardiovascular (niveles inferiores de IGF-1, de IGFBP-3 y de SHBG)

Ya hay estudios realizados que, como el nuestro, observan unos niveles de IGF-1 persistentemente bajos en los niños nacidos con bajo peso y/o RCIU que no realizan “catch-up” a los 2 años de vida (considerando aquí como “catch-up” una talla menor a -2DS a los 2 años, tal y como hemos hecho nosotros en un subapartado del estudio) (*Saenger P 2007*).

Aunque las hormonas del eje IGF-1/IGFBP-3 tienen una clara relación nutricional a estas edades, es importante destacar en relación al “fetal programming” que en adultos se han relacionado niveles bajos de IGF-1 y de IGFBP-3 sobretodo con riesgo de aterosclerosis y de cardiopatía isquémica, así como también con el síndrome metabólico y la insulino-resistencia (*Higashi Y 2012, Mohanraj L 2013, Saenger P 2007, Fu Q 2009*).

Parece que el IGF-1 podría reducir el riesgo de aterosclerosis mediante los siguientes mecanismos: reducción del estrés oxidativo, disminución de la apoptosis celular, disminución de la señalización pro-inflamatoria, y reducción de la disfunción endotelial (*Higashi Y 2012*). Los mecanismos por los que IGFBP-3 se relaciona con el síndrome metabólico aún no están bien definidos, pero parece que podría tener una acción anti-inflamatoria independiente de

IGF inhibiendo la insulino-resistencia y las manifestaciones precoces de aterosclerosis inducidas por citoquinas (*Mohanraj L 2013*).

Así pues, sería interesante profundizar más en el estudio de este eje IGF-1/IGFBP-3 en el conjunto de los RCIU, y concretamente en el subgrupo que no alcanza la talla normal a los 3-4 años, puesto que podría jugar un papel en los mecanismos implicados en el “fetal programming” de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta (*Saenger P 2007, Fu Q 2009*).

Por otro lado, los niveles bajos de SHBG en plasma tanto en hombres como en mujeres se han relacionado con el síndrome metabólico y la resistencia insulínica (incluso se ha utilizado como marcador de resistencia insulínica), factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular (*Page-Wilson J 2009, Kweon SS 2013*).

En el sentido contrario de lo observado en nuestro estudio, Ibáñez et al. han detectado niveles más bajos de SHBG en niñas y niños en edad escolar (8 años) con antecedente de BPEG y crecimiento postnatal recuperador (*Ibáñez L 2009, Ibáñez L 2011*). En otro estudio en mujeres con antecedente de BPEG se han detectado niveles más bajos de SHBG en la edad adulta, pero de forma independiente del “catch-up” (*Melo AS 2010*). Pero estos estudios no diferencian BPEG de RCIU. Por otro lado, no hemos encontrado en la literatura datos relativos a niveles de SHBG en edad preescolar en niños con antecedente de BPEG ni RCIU, y menos en relación al “catch-up”.

En nuestro estudio, a pesar de no hallar diferencias entre los RCIU y los no RCIU, ni entre los RCIU que hacen “catch-up” y los que no, sí hallamos diferencias en este caso en los niveles de SHBG (niveles inferiores) entre aquellos RCIU que no alcanzan una talla y/o peso “normal” a los 3-4 años respecto al resto de RCIU. Este dato es novedoso y podría estar en relación al mecanismo de programación de la enfermedad metabólica en algunos RCIU en concreto.

Relación de la composición corporal en el RCIU con biomarcadores plasmáticos asociados a riesgo metabólico y cardiovascular

Los niños con antecedente de prematuridad y RCIU presentan una correlación inversa entre TG en sangre de cordón y distribución central de la grasa corporal en edad preescolar

En la literatura se han descrito niveles más altos de triglicéridos (TG) en sangre de cordón en aquellos RCIU más graves (clasificados por antropometría), así como una correlación inversa entre los niveles de TG y de IGF-1 (Sifianou P 2012). En nuestro estudio, la relación observada entre menores niveles de TG en sangre de cordón y una mayor distribución central de la grasa en edad preescolar es un hallazgo novedoso, pero que podría responder a lo descrito previamente en referencia a la relación entre la menor gravedad del RCIU (probablemente asociado a niveles más bajos de TG en sangre de cordón) y un mayor crecimiento recuperador, con el consecuente mayor acúmulo central de la grasa corporal en edad preescolar.

Los niños con antecedente de prematuridad y RCIU presentan una correlación positiva entre los niveles de las hormonas IGF-1, IGFBP-3 y de la ratio IGF-1/IGFBP-3 a los 3-4 años y la distribución de la grasa corporal en edad preescolar

Esta correlación positiva concuerda con lo descrito en la literatura que relaciona el “catch-up” con niveles superiores de estas hormonas así como con la distribución central de la grasa corporal y la resistencia insulínica (*Ibáñez L 2006, Ibáñez L 2008, Ibáñez L 2011*).

VALORACIÓN DEL NEURODESARROLLO A LOS 3-4 AÑOS

En la literatura hay varios estudios que encuentran diferencias significativas en el neurodesarrollo, con peores resultados en los niños prematuros afectados de RCIU y/o BPEG respecto a los niños prematuros de peso adecuado para la edad gestacional: menor score cognitivo (1-2-3 y 6 años) (*Saenger P 2007*), mayor riesgo de dificultades cognitivas menores (5 y 8 años) (*Guellec I 2011*), mayor riesgo de dificultades académicas escolares (5 y 8 años) (*Guellec I 2011*), mayor susceptibilidad a padecer síntomas del trastorno de déficit de atención por hiperactividad (5 y 8 años) (*Guellec I 2011*) y peor score cognitivo en la edad adulta (*Løhaugen GC 2013*).

Sin embargo, nosotros no hemos encontrado diferencias significativas entre nuestras dos cohortes de prematuros (RCIU y no RCIU) ni a nivel cognitivo ni a nivel de desarrollo global, según los resultados obtenidos con las herramientas utilizadas (Escala de Bayley III Cognitiva y Encuestas ASQ), a pesar de detectar una leve tendencia a presentar un mayor porcentaje de alteración cognitiva entre los pacientes RCIU.

El problema de la mayoría de los estudios que han valorado el neurodesarrollo en este tipo de pacientes es que, a diferencia del nuestro, incluyen todos los niños afectados de BPEG sin diferenciar los estrictamente RCIU de causa placentaria (*Kok JH 1998, Arcangeli T 2012, von Beckerath 2012, Saenger P 2007, Guellec I 2011*). Además, la mayoría de estudios son retrospectivos, realizados con diferentes escalas de neurodesarrollo (*Leitner Y 2007, Saenger P 2007*) y en edad escolar o adolescencia, no en edad preescolar. Esto es relevante, puesto que cuanto más tarde se valoran estos niños, más pueden influenciar otros factores del entorno, que son más difíciles de controlar (*Kok JH 1998, Leitner Y 2007, Morsing E 2011, Padilla N 2010*). Y por otro lado, si se valoran de forma muy temprana, antes de los 3 años, es difícil detectar diferencias sutiles debido a la dificultad de la valoración del neurodesarrollo a estas edades. Arcangeli et al. realizaron en 2012 una revisión sistemática en la que, de un total de 29 estudios seleccionados sobre la evolución neurológica de niños nacidos a término con antecedente de RCIU o BPEG evaluados antes de los 10 años, solo 3 estudios fueron de niños con antecedente de RCIU, mientras que los 26 restantes fueron estudios de niños con antecedente BPEG sin especificar la causa ni el estudio Doppler prenatal. Hay un estudio que refiere un menor score de neurodesarrollo en niños RCIU prematuros comparado con niños BPEG prematuros a los 2 años de vida (*VonBeckerath 2012*), pero no comparan con niños prematuros de peso adecuado.

Así pues, si analizamos concretamente los estudios que valoran niños prematuros con antecedente de RCIU de causa placentaria, los resultados son escasos y poco concluyentes (*Morsing E 2011, Padilla N 2010, Doyle LW 2011*). Lo que está descrito en los niños prematuros con antecedente de RCIU de causa placentaria es: peor evaluación neuroconductual neonatal en recién nacidos RCIU prematuros comparado con prematuros de peso adecuado (*Figueras F 2011*), y peor función cognitiva entre los 5-8 años en niños de sexo masculino con antecedente de prematuridad y RCIU con Doppler de la arteria umbilical reverso en comparación con niños prematuros sin RCIU (*Morsing E 2011*). Aún así, la mayoría de estos estudios no están realizados en la época preescolar como el nuestro, sino en la época neonatal o en la época escolar, además las diferencias son sutiles y solo en el sexo masculino. De hecho, no hemos encontrado ningún estudio que compare en edad preescolar (1-4 años) el neurodesarrollo de RCIU prematuros de causa placentaria con el de prematuros de peso adecuado al nacer.

En consonancia con nuestros resultados, en un estudio de Padilla N et al, no encuentran diferencias significativas en el neurodesarrollo a los 12 meses de vida entre niños prematuros RCIU de causa placentaria y niños prematuros de peso adecuado. Sin embargo, sí encuentran una tendencia no significativa hacia un menor score psicomotor a los 12 meses de vida en los niños, pero sin diferencias realmente significativas, y sin diferencias a nivel cognitivo (*Padilla N 2010*). En nuestro trabajo, realizado a una edad superior (preescolar), también hemos observado una tendencia, no estadísticamente significativa, en la cohorte RCIU, a obtener un peor neurodesarrollo. Pero a diferencia de lo observado en el estudio de Padilla N, la tendencia negativa observada en la cohorte RCIU es a nivel cognitivo, con: una menor puntuación en el test cognitivo Bayley III, un mayor porcentaje de alteración del neurodesarrollo global medido por alteración del Bayley III cognitivo (≤ 8), y un mayor porcentaje de alteración del desarrollo socio-individual medido con la encuesta ASQ.

Sin embargo, a pesar de las dificultades con las que no encontramos la mayoría de autores a la hora de detectar diferencias clínicas en el neurodesarrollo en los pacientes RCIU, muchos autores están de acuerdo en que el BPEG y sobretodo el RCIU pueden ser un factor de riesgo de peor pronóstico neuropsiquiátrico en el futuro (*Doyle LW 2011*). Este peor pronóstico neuropsicológico parece estar más claro en los casos de RCIU/BPEG nacidos a término, que en los casos de RCIU/BPEG prematuros. A nivel anatomopatológico y/o radiológico, hay muchos estudios tanto en animales como en humanos que parecen indicar que el desarrollo cerebral se ve alterado por la restricción del crecimiento intrauterino (*De Bie HMA 2010*). Aunque en humanos disponemos de menos datos que en animales sobre el desarrollo cerebral tras la

restricción del crecimiento intrauterino, sí hay algunos estudios postmortem o radiológicos que apuntan a la existencia de diferencias en el desarrollo cerebral entre los fetos de peso adecuado y aquellos con RCIU: reducción del volumen cerebral en fetos RCIU (mediante RMN y ecografías prenatales), reducción del volumen cerebral en recién nacidos y niños prematuros con BPEG y RCIU (más marcado a nivel de sustancia gris cortical) (*Tolsa CB 2004, De Bie HMA 2010, Padilla N 2014*).

La dificultad clínica para detectar las diferencias en el neurodesarrollo en los pacientes afectados de RCIU podría ser debida en parte a la gran mejora en la última década de la atención tanto obstétrica como neonatal de estos pacientes, así como a la atención precoz posterior de los mismos que podría compensar algunos déficits. Cada vez se está describiendo un espectro más amplio de alteraciones sutiles del neurodesarrollo en estos pacientes que incluyen alteraciones neuromusculares leves, dificultades de aprendizaje y alteraciones neuroconductuales leves que son más difíciles de cuantificar (*Figuroa-Diesel 2007, Egaña-Ugrinovic G*), y algunas de las cuales quizá tarden más tiempo en manifestarse (por ejemplo en la adolescencia o la edad adulta). Asimismo, la morbilidad neurológica de estos pacientes está influenciada en gran parte por la prematuridad iatrogénica a la que son sometidos, siendo difícil cuantificar el peso del RCIU versus el peso de la prematuridad en el neurodesarrollo (*Saenger P 2007, Aarnoudse-Moens CS 2013, Baschat AA 2009, Figueras F – Gardosi J 2011, Doyle LW 2011*).

En nuestro estudio hemos contado, además, con otras dificultades para detectar diferencias estadísticamente significativas en cuanto al neurodesarrollo entre las dos cohortes:

- 1) A los 3-4 años ambas cohortes presentan en general un neurodesarrollo aceptable según las escalas utilizadas, cercano a la media para la población normal o solo ligeramente por debajo, sin retrasos cognitivos, ni de lenguaje, ni alteraciones psicomotoras graves. Probablemente puedan haber diferencias con alteraciones más sutiles, y que sean más difíciles de medir, hecho que dificulta la detección de diferencias de forma estadísticamente significativa.
- 2) El tamaño muestral final de pacientes seguidos ha sido limitado, lo cual dificulta en general la detección de diferencias.
- 3) En el análisis de otros factores postnatales y del entorno que influyen en el neurodesarrollo, hemos encontrado que ambas cohortes son básicamente

comparables en la mayoría de ellos, excepto en el mayor uso por parte de la cohorte de prematuros RCIU de los servicios profesionales de diagnóstico y atención temprana (CDIAP: “centre de diagnòstic i atenció precoç”). Esto podría ser un factor a tener en cuenta como sesgo que podría minimizar las diferencias detectadas entre ambas cohortes, debido a una mayor intervención en los pacientes prematuros RCIU que podría haber mejorado sus capacidades en la edad preescolar.

- 4) La administración de sulfato de magnesio prenatal, que ha sido más frecuente de forma estadísticamente significativa en la cohorte RCIU, podría actuar como factor neuroprotector de dicha cohorte. Recientemente se han publicado ya varios estudios y una revisión sistemática que demuestran el beneficio de la administración de sulfato de magnesio prenatal en los casos en que se prevé un parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación (sobretudo está claro antes de las 30 semanas de gestación), puesto que parece reducir de forma estadísticamente significativa el riesgo de alteraciones neuromotoras (parálisis cerebral) a los 2 años de edad, así como la mortalidad perinatal, la hemorragia cerebral y otros daños neurológicos (*Crowther CA 2013*). De forma que la cohorte no RCIU podría tener peores resultados en el neurodesarrollo debido a la ausencia de este factor neuroprotector, y esto sería un sesgo que minimizaría las diferencias entre las dos cohortes.

- 5) El uso de técnicas de reproducción asistida, que ha sido superior en la cohorte no RCIU, parece aumentar el riesgo de alteración del neurodesarrollo de forma independiente de la prematuridad según lo descrito por algunos autores (*Barrington KJ 2013*). En este sentido, la cohorte no RCIU podría tener peores resultados en el neurodesarrollo debido a este factor, y esto sería un sesgo que minimizaría las diferencias entre las dos cohortes.

También cabe destacar que la progresiva optimización de la detección y manejo obstétricos, así como la optimización del manejo neonatal, esté probablemente evitando en estos pacientes secuelas neurológicas importantes.

VALORACIÓN DE LOS DIVERSOS FACTORES PERINATALES Y POSTNATALES QUE SE ASOCIAN AL NEURODESARROLLO A LOS 3-4 AÑOS EN EL CONJUNTO DE PREMATUROS

Tal y como ya hemos comentado, el neurodesarrollo es un proceso complejo y multifactorial, que depende tanto de factores biológicos como del entorno. Los eventos del entorno incluyen una gran variedad de procesos de la infancia, desde el entorno emocional del niño hasta el contexto socioeconómico, el entorno en el colegio y otras interacciones sociales (*Beaino G 2010, De Bie HMA 2010*).

Nosotros hemos querido analizar la repercusión de la RCIU en el neurodesarrollo. Pero dada la ausencia en nuestro estudio de una clara relación estadísticamente significativa entre el RCIU y el desarrollo neuropsicológico, hemos realizado un análisis de los factores tanto prenatales como postnatales (periodo neonatal y primera infancia) asociados a un neurodesarrollo desfavorable en el conjunto de pacientes prematuros del estudio (RCIU y no RCIU) así como específicamente en la cohorte de RCIU.

Nuestros resultados refuerzan la relevancia de algunos de los factores ya descritos en la literatura como asociados al neurodesarrollo.

La **asistencia a guardería** aparece en nuestro estudio como factor asociado a un **menor riesgo** de tener alteración del neurodesarrollo según el Test de Bayley III cognitivo (≤ 8) en el conjunto de ambas cohortes. Esto concuerda con el estudio realizado por Sebastià Sarasa y publicado en el IV Informe del Consorcio Instituto de Infancia y Mundo Urbano (CIIMU) sobre la situación de la Infancia, la Adolescencia y la Familia en Catalunya que se presentó en Barcelona en octubre del 2012, en el cual se observa que los adolescentes que han ido a la guardería antes de los tres años de edad obtienen mejores resultados académicos en la ESO y más probabilidades de cursar Bachillerato. Se trata del primer estudio que permite obtener información de la evolución de una misma persona elaborado en esta comunidad. Ha entrevistado a más de 4.000 adolescentes de 70 centros educativos de secundaria desde el 2006. La mayoría de estudios sobre los efectos de la preescolarización, especialmente los realizados en Estados Unidos, se centran en el periodo de parvulario (3-5 años de edad), puesto que en Estados Unidos, a diferencia de España y Cataluña, no se trata de un periodo de educación universal obligatoria. Y estos estudios también han demostrado un efecto positivo de la escolarización en la etapa preescolar sobre el desarrollo cognitivo y sobre los resultados académicos posteriores, sobretodo en matemáticas y lenguaje (*Weiland C 2013, Melhuish EC 2008*).

Numerosos estudios demuestran el efecto positivo de la **lactancia materna** sobre el neurodesarrollo cognitivo. Este beneficio parece ser mayor cuanto más se prolonga la lactancia materna en el tiempo (*Eidelman AI 2013, Beaino G 2010, Horwood LJ 1998*). Esto es consistente con los resultados de nuestro estudio, en el que la lactancia materna aparece como factor asociado a un **menor riesgo** de tener alteración del neurodesarrollo según la alteración de la encuesta ASQ en el conjunto de ambas cohortes y también en concreto en la cohorte RCIU.

Varios estudios refieren una relación clara entre las funciones ejecutivas (conjunto de funciones neurocognitivas que incluyen autocontrol e inhibición de conductas, fluencia verbal, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y planificación) de niños prematuros en edad escolar y **el nivel de educación de los progenitores**, aunque sobretodo se ha observado en relación al nivel de estudios de la madre (*Beaino G 2010, Aarnoudse-Moens CS 2013, De Bie HMA 2010, Melhuish EC 2008*). En este sentido, nuestros resultados convergen con la literatura actual, puesto que el mayor nivel de estudios paternos (secundarios/formación profesional o universitarios) aparece en nuestro estudio como factor asociado a un **menor riesgo** de tener alteración del neurodesarrollo según la encuesta ASQ en el conjunto de ambas cohortes. Y también el mayor nivel de estudios maternos (secundarios/formación profesional o universitarios) aparece en nuestro estudio como factor asociado a un **menor riesgo** de tener alteración del neurodesarrollo según la encuesta ASQ y/o el Test de Bayley III cognitivo en el conjunto de ambas cohortes.

Varios estudios relacionan una mayor morbilidad perinatal (como por ejemplo: lesiones intracraneales, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, test de Apgar bajo, etc...) con un peor neurodesarrollo en la infancia en edad escolar (*Aarnoudse-Moens CS 2013, Baschat AA 2009, Fattal-Valevski A 1999, De Bie HMA 2010, Beaino G 2010*). En este sentido nuestros resultados son consistentes con la literatura puesto que la **morbi-mortalidad neonatal grave** aparece en nuestro estudio como factor asociado a un **mayor riesgo** de tener alteración del neurodesarrollo según la encuesta ASQ en el conjunto de ambas cohortes. En el mismo sentido la **persistencia del conducto arterioso**, complicación neonatal de tipo cardiovascular que puede ser grave, aparece en nuestro estudio como factor asociado a un **mayor riesgo** de tener alteración del neurodesarrollo según según el Test de Bayley III cognitivo en concreto en la cohorte RCIU. Sin embargo, la **displasia broncopulmonar** aparece en nuestro estudio como factor asociado a un **menor riesgo** de tener alteración del neurodesarrollo según la encuesta ASQ en el conjunto de ambas cohortes, dato que no

concuenda con la mayoría de estudios publicados en la literatura internacional actual que como ya hemos comentado previamente relacionan una mayor morbilidad perinatal, entre las que se encuentra la displasia broncopulmonar, con un peor neurodesarrollo en la infancia en edad escolar (*Aarnoudse-Moens CS 2013, Baschat AA 2009, Fattal-Valevski A 1999, De Bie HMA 2010, Beaino G 2010*). Con los conocimientos actuales, no nos explicamos el mecanismo de este último dato.

Por otro lado, el perímetro cefálico bajo al nacimiento así como el perímetro cefálico no recuperado en la infancia y la talla baja persistente se han relacionado con un peor neurodesarrollo según varios estudios (*Saenger P 2007, Beaino G 2010, Baschat AA 2011*). El grado de reducción en el volumen cerebral parece estar bien correlacionado con el perímetro cefálico y con el neurodesarrollo funcional en recién nacidos a término, sobretodo en cuanto a la atención (*De Bie HMA 2010*). En consonancia con la literatura, en nuestro estudio, un mayor perímetro cefálico al nacer aparece como factor asociado a un **menor riesgo** de tener alteración del neurodesarrollo según el Test de Bayley III cognitivo (≤ 8) en el conjunto de ambas cohortes, si bien no llega a la significación estadística.

La administración prenatal de corticoides en nuestro estudio aparece como factor asociado a un **menor riesgo** de tener alteración del neurodesarrollo según el Test de Bayley III cognitivo en concreto en la cohorte RCIU, si bien tampoco llega a la significación estadística. Hoy en día no parece que la administración de una sola tanda prenatal de corticoides empeore el neurodesarrollo posterior en edad escolar y adulta de los fetos expuestos (*Dalziel SR 2005, Purdy IB 2004*), pero tampoco hay datos que la asocien a un menor riesgo de alteración. Sin embargo, los resultados con más tandas de corticoides son más controvertidos. El mecanismo por el cual podría explicarse una disminución del riesgo neurológico podría ser el descenso que comporta la administración de una tanda en lo que se refiere a morbi-mortalidad neonatal, sobretodo del síndrome de distres respiratorio, de la mortalidad y de la morbilidad neonatal asociada a la prematuridad. Por otro lado, sí se han descrito otros potenciales efectos adversos a largo plazo de la administración prenatal de corticoides, como por ejemplo el aumento de la respuesta de cortisol en relación al estrés psicosocial agudo en edad escolar (*Alexander N 2012*).

Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado una asociación del neurodesarrollo con otros factores ampliamente descritos en la literatura como son: la prematuridad, el sexo masculino, el crecimiento postnatal y la gravedad de la RCIU según el Doppler fetal.

Según la literatura actual, la *prematuridad* “per se” se considera uno de los principales predictores de neurodesarrollo desfavorable. Se considera, sobretodo cuando es inferior a 33 semanas de gestación, que la prematuridad por sí sola conlleva un riesgo elevado de futuras deficiencias neurológicas, tanto cognitivas como motoras. Este riesgo aumenta cuanto menor es la edad gestacional (*Beaino G 2010, Saenger P 2007, Aarnoudse-Moens CS 2013, Baschat AA 2009, Crippa I 2012, De Bie HMA 2010, Luttikhuisen dos Santos ES 2013*). Sin embargo, llama la atención que en nuestro estudio no hemos encontrado una asociación entre la edad gestacional y el neurodesarrollo.

El hecho de no haber encontrado en nuestro estudio esta asociación descrita de forma tan consistente en la literatura probablemente sea debido en parte al tamaño final de la muestra y en parte también a que en ambas cohortes hemos observado un neurodesarrollo bastante aceptable, sin grandes complicaciones, hecho que dificulta la detección de diferencias más sutiles con las herramientas utilizadas.

Lo mismo puede haber ocurrido con el resto de factores asociados al neurodesarrollo según lo descrito en la literatura, pero que sin embargo no encontramos según nuestros resultados.

Así, en lo que se refiere al *sexo masculino*, varios estudios apuntan a dicho sexo como un posible factor de riesgo de peor neurodesarrollo cognitivo, sobretodo entre los niños nacidos prematuros (*Beaino G 2010*), pero nosotros no hemos encontrado esta asociación en nuestros pacientes.

También se ha relacionado en niños prematuros en edad escolar de forma positiva el *crecimiento postnatal inmediato* con las funciones ejecutivas (*Aarnoudse-Moens CS 2013, Leitner Y 2007, De Bie HMA 2010*). Además, diversos estudios asocian de forma negativa con el neurodesarrollo la falta de crecimiento postnatal recuperador e incluso la restricción del crecimiento extrauterino, como a veces ocurre en los pacientes prematuros (*Leaf A 2012, Saenger P 2007, Sauer PJ 2007, Nesterenko 2009*). No obstante, en nuestros pacientes RCIU no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en este sentido.

También la *gravedad del RCIU según el estudio Doppler prenatal* se ha descrito en la literatura asociada a un peor neurodesarrollo, pero nosotros no lo hemos podido confirmar en nuestros pacientes. Varios autores describen una asociación entre la alteración del Doppler de la arteria umbilical con un peor neurodesarrollo –sordera, parálisis cerebral y retraso global del

neurodesarrollo a los 2 años- (*Baschat AA 2009, Figueras F – Gardosi J 2011, Leppänen M 2010*). En este sentido se ha descrito que hasta un 50–60% de los fetos con alteración del flujo de la arteria umbilical podría presentar un neurodesarrollo subóptimo durante la infancia (*Figueras-Diesel 2007*). La redistribución del flujo fetal o “brain sparing” medido por la alteración (disminución) de la resistencia en el Doppler prenatal de la arteria cerebral media fetal o por la alteración de la ratio cerebroplacentaria (signo más precoz) también se ha asociado en algún estudio con un desarrollo neurológico subóptimo (peor evaluación neuroconductual neonatal y peor neurodesarrollo a los 2 años de vida), (*Figueras F - Gardosi J 2011, Leppänen M 2010, Baschat AA 2011, Figueras F 2011*). Asimismo, según los resultados de Leppänen et al. en un estudio del 2010, la alteración prenatal del flujo mediante Doppler se asocia en prematuros a un peor desarrollo cognitivo a los 2 años de vida, sin afectación del desarrollo motor; y el mecanismo que proponen es que la alteración del flujo altera el desarrollo cerebral reduciendo su volumen. Sin embargo, la alteración del neurodesarrollo en relación al Doppler fetal no es constante en la literatura. Así, y de forma similar a nuestros resultados, Lurba E et al. en un estudio realizado en 2013 en Baltimore, no encuentran diferencias significativas a nivel cognitivo a la edad de 3 y 6 años (utilizando el test “Stanford Binet”) entre niños afectados de RCIU con alteración del Doppler fetal y niños afectados de BPEG sin alteración del Doppler fetal (*Llurba E 2013*).

Por otro lado, no hemos encontrado correlación ni asociación entre el neurodesarrollo y biomarcadores plasmáticos ni en sangre materna, ni de cordón, ni a los 3-4 años de vida.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio cuenta con algunas limitaciones metodológicas.

En primer lugar, el tamaño muestral es limitado. Esto es debido en parte a los criterios restrictivos utilizados para incluir pacientes, en parte al hecho de no tratarse de un estudio multicéntrico, así como también al hecho de estar el reclutamiento de pacientes limitado en el tiempo (3 años).

Por otro lado, tal y como se ha descrito previamente, la tasa de pérdida de pacientes entre la valoración inicial perinatal y el seguimiento a los 3-4 años ha sido considerable, del 44,19%.

Sin embargo, esta tasa de pérdidas está justificada por problemas logísticos familiares (trabajo de los padres y/o la lejanía del domicilio) y por la propia complejidad de la realización de todas las exploraciones requeridas por el estudio en niños de esta corta edad.

Y aún así, la tasa de pérdidas obtenida se puede considerar aceptable según lo propuesto por algunos autores en la literatura actual (al ser inferior al 60%) siempre y cuando la causa de las pérdidas no tenga relación con la medida de la variable resultado (*Kristman V 2004, Fewtrell MS 2008*). Por este motivo hemos analizado en el conjunto de las dos cohortes las diferencias en las características perinatales entre los pacientes seguidos y los no seguidos, encontrando algunas diferencias estadísticamente significativas en variables prenatales (los pacientes seguidos presentan una tasa inferior de gestación múltiple, y superior de reproducción asistida (FIV/IA) y de administración prenatal de corticoides). Aunque estas diferencias podrían influenciar en las variables resultado, este hecho se ha tenido en cuenta a la hora de analizar las variables perinatales. En este sentido, se han analizado las diferencias entre ambas cohortes completas y también solamente entre los seguidos de cada cohorte como se detalla en los resultados previamente expuestos (gráficos 1 a 4 y tablas 1 a 10), observando resultados similares cuando se comparan las cohortes completas y cuando se comparan tan solo los seguidos de cada cohorte. Por este motivo, no creemos que los resultados de este estudio estén sesgados por este hecho.

Finalmente, en cuanto a los biomarcadores plasmáticos en sangre materna y en sangre de cordón disponemos de pocos datos ("n" menor sobretodo en sangre materna y en el grupo no RCIU). Esto es debido a varios factores: la cohorte no RCIU ha sido más difícil de reclutar prenatalmente, las muestras de cordón son de difícil obtención en general (sobretodo en prematuros, más cuanto más pequeños son), algunas muestras recogidas se han perdido en el circuito, y, por último, la escasez de sangre de cada muestra en ocasiones ha impedido realizar todos los análisis deseados.

7. IMPORTANCIA CLÍNICA Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los factores que regulan el “programming” fetal en los RCIU de causa placentaria y sus consecuencias están empezando a conocerse. El objetivo de este estudio ha sido el de estudiar los pacientes RCIU prematuros y sus complicaciones a corto y medio plazo, así como biomarcadores relacionados con la predisposición a padecer alteraciones metabólicas, cardiovasculares e incluso neurológicas a medio y largo plazo.

Los resultados de esta tesis convergen con los datos publicados hasta ahora en la literatura, y señalan que las condiciones intrauterinas, en estos casos de restricción de nutrientes y de oxígeno, condicionan una situación de estrés metabólico y cardiovascular que conlleva a una serie de adaptaciones que determinan la vida extrauterina. Sin embargo, existen pocos estudios en la literatura con una evaluación tan exhaustiva de forma prospectiva desde la etapa prenatal a la infancia precoz con datos maternos y obstétricos, evaluación y clasificación según parámetros hemodinámicos Doppler fetales, datos de morbi-mortalidad neonatal, de antropometría, tipo de crecimiento recuperador, composición corporal y neurodesarrollo a los 3-4 años, así como biomarcadores plasmáticos en varias etapas en relación a factores de riesgo metabólico y cardiovascular.

El análisis detallado de todas estas variables nos sugiere la posibilidad de la presencia de dos tipos de RCIU de causa placentaria, que podrían responder a dos situaciones intrauterinas diferentes dependiendo de la gravedad de la hipoxia-isquemia, definida por el Doppler fetal. Estos dos tipos de RCIU presentan características postnatales diferentes y posiblemente desarrollarían distintos mecanismos de riesgo de enfermedad en la vida adulta:

- 1) Los más graves según el Doppler el prenatal y supuestamente más afectados por la hipoxia como mecanismo de programación fetal podrían tener mayor compromiso cardiovascular y endotelial inicial. Esta hipótesis se basa en el hecho de que este grupo presenta mayor afectación de biomarcadores angiogénicos in útero (niveles inferiores de PIGF) y de disfunción cardiovascular al nacimiento (aumento de cTnT, NT-pro-BNP, h-FABP), mayor morbi-mortalidad neonatal y menor crecimiento recuperador postnatal. Posteriormente, a los 3-4 años presentan un mayor aumento del MDA, relacionado con el estrés oxidativo y el daño endotelial. Además, aquellos pacientes que no recuperan la talla y/o peso a los 3-4 años tienen unos niveles inferiores de IGF-1, IGFBP-3 y SHBG. Y todos estos biomarcadores se han relacionado con riesgo cardiovascular en la edad adulta.

- 2) Los menos graves según el Doppler prenatal y cuya programación fetal podría venir probablemente más condicionada por la falta de nutrientes que por la hipoxia, podrían tener inicialmente menor daño endotelial y cardíaco, pero una predisposición mayor a presentar alteraciones metabólicas. Éstas a su vez también acabarían condicionando un riesgo de enfermedad cardiovascular a la larga en la vida adulta, que podría ser más dependiente del impacto añadido del estilo de vida. Esta hipótesis se basa en el hecho que este grupo presenta inicialmente un mejor pronóstico a nivel de biomarcadores cardiovasculares en sangre materna y de cordón, así como a nivel de morbi-mortalidad neonatal. Pero podría presentar un perfil más relacionado con el riesgo metabólico adquirido, dada su asociación con una tasa superior de crecimiento recuperador postnatal, que se relaciona a su vez con un mayor depósito de tejido graso a nivel central, asociado a su vez a mayor riesgo metabólico. Además, vemos que los pacientes que presentan “catch-up” a los 3-4 años tienen unos niveles más altos de HbA1c y Homocisteína, biomarcadores relacionados con el riesgo metabólico. Estos factores de riesgo metabólico, a su vez a la larga pueden condicionar lesión endotelial y riesgo cardiovascular.

Estos dos grupos sin embargo, no se diferencian a nivel de neurodesarrollo en edad preescolar, ya que no encontramos diferencias estadísticamente significativas función de la gravedad.

Se trata de una hipótesis novedosa, a pesar de que ya hay algunos autores que encuentran diferentes características entre determinados subgrupos diferenciados de RCIU. Así, según los resultados de las investigaciones en sangre de cordón de Sanz-Cortés M, los fetos RCIU no estarían asociados a un único perfil metabólico sino que diferentes subgrupos de RCIU (según gravedad del Doppler fetal y/o momento del diagnóstico) presentan cambios importantes en el estudio metabolómico en sangre de cordón. Así pues, los distintos subgrupos podrían sufrir mecanismos de programación metabólica fetal diferentes en función de la gravedad de la hipoxia-isquemia.

En resumen, nuestros resultados confirman los datos de la literatura, pero además plantean hipótesis novedosas, que podrían ser de gran utilidad para el diseño de futuros estudios y líneas de investigación que permitan profundizar más en estos conocimientos y así poder desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas desde el útero materno a la etapa neonatal precoz, cuando los determinantes de las alteraciones posteriores se están desarrollando.

Un mejor conocimiento de los distintos condicionantes que en la vida intrauterina determinan la programación fetal y su relación con la adaptación a la vida extrauterina a corto y medio plazo, nos permitirá mejorar en el diagnóstico precoz de las complicaciones. Así, por ejemplo, los niños con restricción leve y con “catch-up”, sobretodo si éste es precoz, presentan mayor riesgo de presentar alteraciones metabólicas que, con la introducción de una dieta adecuada podrían mejorar, mientras que en los niños con restricción severa y ausencia de “catch-up”, la monitorización de parámetros cardiovasculares (función cardíaca, lesión endotelial) podría ser de gran utilidad para el diagnóstico precoz de las enfermedades cardiovasculares en el adulto.

8. CONCLUSIONES

1. La cohorte de prematuros RCIU presenta una mayor morbi-mortalidad neonatal respecto a los prematuros de peso adecuado para la edad gestacional.
2. La cohorte de prematuros RCIU presenta una situación endocrinológico-metabólica en edad preescolar diferente a la de la cohorte de prematuros no RCIU: menor peso, menor perímetro craneal y mayor distribución central de la grasa corporal.
3. La cohorte de prematuros RCIU presenta diferencias en los valores de algunos biomarcadores plasmáticos relacionados con el riesgo metabólico y cardiovascular, respecto a la cohorte de prematuros no RCIU:
 - a. Los fetos con RCIU presentan un ambiente anti-angiogénico y de mayor estrés oxidativo intraútero con niveles superiores de sFlt-1 (anti-angiogénico), de sEng (anti-angiogénico), de ADMA (estrés oxidativo), e inferiores de PLGF (pro-angiogénico),
 - b. Los prematuros RCIU presentan en sangre de cordón parámetros relacionados con alteración del metabolismo lipídico (niveles superiores de triglicéridos e inferiores de colesterol total) y alteración cardiovascular (niveles superiores de Troponina T, NT-pro-BNP y sFlt-1),
 - c. A los 3-4 años, en los niños prematuros RCIU, persiste un perfil de biomarcadores en sangre periférica sugestivo de lesión cardíaca subclínica (niveles superiores de NT-pro-BNP), alteración endotelial y estrés oxidativo (niveles superiores de MDA).
4. Los niños prematuros afectados de RCIU más grave presentan una mayor morbimortalidad neonatal, un menor crecimiento recuperador y un perfil diferencial de biomarcadores plasmáticos asociado a mayor riesgo cardiovascular (niveles más bajos de PLGF –anti-angiogénico- en sangre materna, niveles superiores de Troponina T, NT-pro-BNP y h-FABP –disfunción cardiovascular- en sangre de cordón, y niveles superiores de MDA –estrés oxidativo- a los 3-4 años).
5. Los niños prematuros afectados de RCIU más leve experimentan un mayor crecimiento postnatal recuperador, que a su vez se relaciona con una distribución más central de la

grasa a los 3-4 años y un perfil diferencial de biomarcadores plasmáticos asociado a mayor riesgo metabólico (niveles superiores de Homocisteína y HbA1c en edad preescolar).

6. En los niños prematuros RCIU hay una correlación positiva entre una mayor distribución central de la grasa en edad preescolar y niveles superiores de biomarcadores plasmáticos relacionados con el riesgo metabólico (hormonas IGF-1, IGFBP-3 y ratio IGF-1/IGFBP-3 a los 3-4 años).
7. La cohorte de niños prematuros RCIU a los 3-4 años no presenta diferencias en el neurodesarrollo respecto a la cohorte no RCIU, ni a nivel cognitivo (Test de Bayley III) ni a nivel del neurodesarrollo global (encuestas ASQ).
8. Las variables perinatales y postnatales que se asocian de forma independiente y significativa con un menor riesgo de alteración del neurodesarrollo a los 3-4 años del conjunto de ambas cohortes, son la asistencia a guardería, la lactancia materna, el mayor nivel de estudios maternos y paternos, la displasia broncopulmonar y la ausencia de morbi-mortalidad neonatal grave. En la cohorte RCIU en concreto, las únicas variables perinatales y postnatales que se asocian de forma independiente y significativa con un menor riesgo de alteración del neurodesarrollo a los 3-4 años son la lactancia materna y la ausencia de persistencia del conducto arterioso.

9. BIBLIOGRAFÍA

- **Aarnoudse-Moens CS**, Weisglas-Kuperus N, Duivenvoorden HJ, Oosterlaan J, van Goudoever JB. Neonatal and parental predictors of executive function in very preterm children. *Acta Paediatr.* 2013 Mar;102(3):282-6. Epub 2012 Dec 22.
- **Alexander N**, Rosenlöcher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, Kirschbaum C. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3538-44. Epub 2012 Aug 6.
- **Arcangeli T**, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Sep;40(3):267-75. Epub 2012 Aug 7.
- **Atherton RR**, Williams JE, Wells JC, Fewtrell MS. Use of fat mass and fat free mass standard deviation scores obtained using simple measurement methods in healthy children and patients: comparison with the reference 4-component model. *PLoS One.* 2013 May 17;8(5):e62139. Print 2013.
- **Ayala DE**, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013 Mar;30(1-2):260-79. Epub 2012 Sep 24.
- **Babuín L**, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ.* 2005 November 8; 173(10): 1191–1202.
- **Barker DJ**, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993 Apr 10;341(8850):938-41.
- **Barker DJ**, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *Epidemiol Community Health.* 1989 Sep;43(3):237-40.
- **Barker DJ**, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989 Sep 9;2(8663):577-80.
- **Barker DJ**. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007 May;261(5):412-7. Review.
- **Barrington KJ**, Janvier A. The paediatric consequences of Assisted Reproductive Technologies, with special emphasis on multiple pregnancies. *Acta Paediatr.* 2013 Apr;102(4):340-8. Epub 2013 Jan 22.
- **Baschat AA**, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007 Feb;109(2 Pt 1):253-61.
- **Baschat AA**. Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J Perinat Med.* 2010 May;38(3):239-46.
- **Baschat AA**. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 May;37(5):501-14.
- **Baschat AA**. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Aug;59(8):617-27.
- **Baserga MC**, Sola A. Intrauterine growth restriction impacts tolerance to total parenteral nutrition in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2004 Aug;24(8):476-81.
- **Battaglia, FC**, Lubchenco, LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71:159.

- **Bazaes RA**, Salazar TE, Pittaluga E, Peña V, Alegría A, Iñiguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4 Pt 1):804-9.
- **Berghella V**. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2007 Oct;110(4):904-12.
- **Bernstein, IM**, Hobar, JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very low birth weight infants with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:198.
- **Bhuiyan AR**, Srinivasan SR, Chen W, Azevedo MJ, Berenson GS. Influence of low birth weight on C-reactive protein in asymptomatic younger adults: the bogalusa heart study. *BMC Res Notes*. 2011 Mar 21;4:71.
- **Blázquez-Medela AM**, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Sánchez-Rodríguez A, López-Novoa JM, Martínez-Salgado C. Increased plasma soluble endoglin levels as an indicator of cardiovascular alterations in hypertensive and diabetic patients. *BMC Med*. 2010 Dec 20;8:86.
- **Boehm G**, Müller DM, Teichmann B, Krumbiegel P. Influence of intrauterine growth retardation on parameters of liver function in low birth weight infants. *Eur J Pediatr*. 1990 Mar;149(6):396-8.
- **Böger RH**, Diemert A, Schwedhelm E, Lüneburg N, Maas R, Hecher K. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(1):1-13. Epub 2009 Oct 14.
- **Borai A**, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Nov 23;11:158.
- **Bouras G**, Deftereos S, Tousoulis D, Giannopoulos G, Chatzis G, Tsounis D, Cleman MW, Stefanadis C. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem*. 2013;13(2):180-200.
- **Boutsikou T**, Malamitsi-Puchner A, Economou E, Boutsikou M, Puchner KP, Hassiakos D. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in intrauterine growth restricted fetuses and neonates. *Early Hum Dev*. 2006 Apr;82(4):235-9. Epub 2005 Dec 5.
- **Breslin WL**, Johnston CA, Strohacker K, Carpenter KC, Davidson TR, Moreno JP, Foreyt JP, McFarlin BK. Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF- α , monocyte concentration, and dyslipidemia. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1180-6. Epub 2012 Apr 2.
- **Briana DD**, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol*. 2009 Mar;160(3):337-47. Epub 2008 Dec 18.
- **Bridge P**, Pocock NA, Nguyen T, Munns C, Cowell CT, Forwood N, Thompson MW. Validation of longitudinal DXA changes in body composition from pre- to mid-adolescence using MRI as reference. *J Clin Densitom*. 2011 Jul-Sep;14(3):340-7. Epub 2011 Jun 11.
- **Bujold E**, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14.
- **Bujold E**, Tapp S, Audibert F, Ferreira E, Forest JC, Rey E, Fraser WD, Chaillet N, Giguère Y. Prevention of adverse pregnancy outcomes with low-dose ASA in early pregnancy: new perspectives for future randomized trials. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 May;33(5):480-3.
- **Carrascosa A**, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997-2002). *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:406-16.

- **Carrascosa A**, Yeste D, Copil A, Audí L, Gusinyé M, Vicens-Calvet E, Clemente M. Fetal growth regulation and intrauterine growth retardation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 Mar;17 Suppl 3:435-43.
- **Carrascosa Lezcano A**, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, Almar Mendoza J, Salcedo Abizanda S, Gussinyé Canadell M, Baguer Mor L. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: weight and height values in newborns of 26-42 weeks of gestational age. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Jun;68(6):544-51.
- **Cordeira AS**, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Nov 1;2(11).
- **Chappell LC**, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Sep 4;354(9181):810-6.
- **Chatelain P**. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul*. 2000; 34(1):33-6.
- **Chernausek SD**. Update: Consequences of Abnormal Fetal Growth. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2012, 97(3):689–695
- **Choromańska B**, Myśliwiec P, Dadan J, Hady HR, Chabowski A. [The clinical significance of fatty acid binding proteins]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2011 Nov 24;65:759-63.
- **Claris O**, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol*. 2010 Jun;34(3):207-10.
- **Codoñer-Franch P**, Boix-García L, Simó-Jordá R, Del Castillo-Villaescusa C, Maset-Maldonado J, Valls-Bellés V. Is obesity associated with oxidative stress in children? *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(1):56-63.
- **Crippa I**, Locatelli A, Consonni S, Ghidini A, Stoppa P, Paterlini G, Roncaglia N. Infants weighing <1500 g: better born too small or too soon? *Am J Perinatol*. 2012 Oct;29(9):693-8. Epub 2012 May 29.
- **Crispi F**, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Gratacós E. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*. 2010 Jun 8;121(22):2427-36. Epub 2010 May 24.
- **Crispi F**, Comas M, Hernández-Andrade E, Eixarch E, Gómez O, Figueras F, Gratacós E. Does pre-eclampsia influence fetal cardiovascular function in early-onset intrauterine growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Dec;34(6):660-5.
- **Crispi F**, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijmens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):121.e1-9. Epub 2012 May 16.
- **Crispi F**, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Mar;31(3):303-9.
- **Crowther CA**, Middleton PF, Wilkinson D, Ashwood P, Haslam R; MAGENTA Study Group. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA)—study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Apr 9;13:91.
- **Dalziel SR**, Lim VK, Lambert A, McCarthy D, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ*. 2005 Sep 24;331(7518):665. Epub 2005 Sep 5.

- **Damodaram M**, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011; 51: 204–209
- **de Beer M**, van Eijdsden M, Vrijkotte TG, Gemke RJ. Early growth patterns and cardiometabolic function at the age of 5 in a multiethnic birth cohort: the ABCD study. *BMC Pediatr.* 2009 Mar 24;9:23.
- **Demers S**, Bujold E, Arenas E, Castro A, Nicolaidis KH. Prediction of Recurrent Preeclampsia Using First-Trimester Uterine Artery Doppler. *Am J Perinatol.* 2013 Mar 18. [Epub ahead of print]
- **Diab AE**, El-Beheri MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Aug;102(2):146-51. Epub 2008 Apr 18.
- **Doyle LW.** Long-term neurologic outcome for the very preterm growth-restricted fetus. *Pediatrics.* 2011 Apr;127(4):e1048-9. Epub 2011 Mar 7.
- **Dunn PM.** Arvo Ylppö (1887–1992): pioneer of Finnish paediatrics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F230–F232.
- **Egaña-Ugrinovic G**, Sanz-Cortés M, Couve-Pérez C, Figueras F, Gratacós E. Corpus callosum differences assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction and its association with neurobehavior. *Prenat Diagn.* 2014 Apr 7. doi: 10.1002/pd.4381. [Epub ahead of print].
- **Eidelman AI.** Breastfeeding and cognitive development: is there an association? *J Pediatr (Rio J).* 2013 Jun 20. [Epub ahead of print]
- **Ekelund U**, Ong K, Linné Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, Wareham NJ, Rössner S. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES). *Am J Clin Nutr.* 2006 Feb;83(2):324-30.
- **Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S**, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009 Jul 22;302(4):412-23.
- **Erqou S**, Lee CT, Suffoletto M, Echouffo-Tcheugui JB, de Boer RA, van Melle JP, Adler AI. Association between glycated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2013 Feb;15(2):185-93. Epub 2012 Oct 25.
- **Evagelidou EN**, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol.* 2007 Feb;156(2):271-7.
- **Fattal-Valevski A**, Leitner Y, Kutai M, Tal-Posener E, Tomer A, Lieberman D, Jaffa A, Many A, Harel S. Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation: a 3-year follow-up. *J Child Neurol.* 1999 Nov;14(11):724-7.
- **Fattal-Valevski A**, Toledano-Alhadeif H, Leitner Y, Geva R, Eshel R, Harel S. Growth patterns in children with intrauterine growth retardation and their correlation to neurocognitive development. *J Child Neurol.* 2009 Jul;24(7):846-51.
- **Ferroni P**, Della-Morte D, Palmirotta R, Rundek T, Guadagni F, Roselli M. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Jul;10(4):479-93.
- **Fewtrell MS**, Kennedy K, Singhal A, Martin RM, Ness A, Hadders-Algra M, Koletzko B, Lucas A. How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomised trials and prospective studies? *Arch Dis Child.* 2008 Jun;93(6):458-61.

- **Figueras F**, Cruz-Martinez R, Sanz-Cortes M, Arranz A, Illa M, Botet F, Costas-Moragas C, Gratacos E. Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Sep;38(3):288-94. Epub 2011 Aug 10.
- **Figueras F**, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Figueras J, Puerto B, Gratacos E. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Jan;136(1):34-8. Epub 2007 Apr 16.
- **Figueras F**, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):288-300. Epub 2011 Jan 7.
- **Figueras F**, Gardosi J. Should we customize fetal growth standards? *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(3):297-303. Epub 2009 Sep 22.
- **Figueras F**, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, Francis A, Gratacos E, Gardosi J. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Jan;136(1):20-4. Epub 2007 Feb 6.
- **Figueras F**, Hernández-Andrade E., Acosta-Rojas R., Cabero L., Gratacós E. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 297–302.
- **Fortmann SP**, Ford E, Criqui MH, Folsom AR, Harris TB, Hong Y, Pearson TA, Siscovick D, Vinicor F, Wilson PF; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the population science discussion group. *Circulation*. 2004 Dec 21;110(25):e554-9.
- **Fradley MG**, Larson MG, Cheng S, McCabe E, Coglianese E, Shah RV, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2011 Nov 1;108(9):1341-5. Epub 2011 Aug 23.
- **Franks PW**, Hanson RL, Knowler WC, Moffett C, Enos G, Infante AM, Krakoff J, Looker HC. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007 Dec;56(12):2964-72. Epub 2007 Aug 24.
- **Fu Q**, Yu X, Callaway CW, Lane RH, McKnight RA. Epigenetics: intrauterine growth retardation (IUGR) modifies the histone code along the rat hepatic IGF-1 gene. *FASEB J*. 2009 Aug;23(8):2438-49. doi: 10.1096/fj.08-124768. Epub 2009 Apr 13.
- **Ganguli D**, Das N, Saha I, Sanapala KR, Chaudhuri D, Ghosh S, Dey S. Association between inflammatory markers and cardiovascular risk factors in women from Kolkata, W.B, India. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Jan;96(1):38-46. Epub 2010 Dec 22.
- **Gardosi J**. Fetal growth standards: individual and global perspectives *Lancet*. 2011 May 28;377(9780):1812-4.
- **Gardosi J**. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res*. 2006;65 Suppl 3:15-8. Epub 2006 Apr 10.
- **Garite TJ**, Clark R, Thorp, JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:481.
- **Garofoli F**, Mannarino S, Montanari L, Cerbo R, Tziella C, Mazzucchelli I, Angelini M, Codazzi AC, Mongini ME, Manzoni P, Tinelli C, Spinillo A, Stronati M. Variation of B-type natriuretic peptide concentrations and intrauterine growth restriction: mother, fetus and newborn. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Oct-Dec;26(4):733-9.
- **Gazzolo D**, Marinoni E, di Iorio R, Lituania M, Bruschetti PL, Michetti F. Circulating S100beta protein is increased in intrauterine growth-retarded fetuses. *Pediatr Res*. 2002 Feb;51(2):215-9.

- **Gazzolo D**, Marinoni E, Di Iorio R, Lituania M, Marras M, Bruschetti M, Bruschetti P, Frulio R, Michetti F, Petraglia F, Florio P. High maternal blood S100B concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and intraventricular hemorrhage. *Clin Chem*. 2006 May;52(5):819-26. Epub 2006 Mar 16.
- **Gilbert W.A.**, MD, and Beate Danielsen, PhD. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jun;188(6):1596-9; discussion 1599-601.
- **Gohil JT**, Patel PK, Gupta P. Evaluation of oxidative stress and antioxidant defence in subjects of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India*. 2011 Dec;61(6):638-40. Epub 2012 Feb 9.
- **Goldenberg RL**, Cliver SP. Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. *Clin Obstet Gynecol*. 1997 Dec;40(4):704-14.
- **Gollenberg AL**, Lynch CD, Jackson LW, McGuinness BM, Msall ME. Concurrent validity of the parent-completed Ages and Stages Questionnaires, 2nd Ed. with the Bayley Scales of Infant Development II in a low-risk sample. *Child Care Health Dev*. 2010 Jul;36(4):485-90. Epub 2009 Dec 16.
- **Gómez Roig MD**, García-Algar O. Restricted intrauterine growth: a problem of definition or content? *An Pediatr (Barc)*. 2011 Sep;75(3):157-60.
- **Gotsch F**, Gotsch F, Romero R, Erez O, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, Hassan S, Yeo L. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22 Suppl 2:5-23.
- **Guellec I**, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk ML, Roze JC, Marret S, Vieux R, Monique K, Ancel PY, EPIPAGE Study Group. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011 Apr; 127(4):e883-91. Epub 2011 Mar 7.
- **Hales CN**, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* 2001; 60: 5–20
- **Hallan, S**, Euser, AM, Irgens, LM, et al. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trøndelag Health (HUNT 2) Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:10.
- **Harrington TA**, Thomas EL, Frost G, Modi N, Bell JD. Distribution of adipose tissue in the newborn. *Pediatr Res*. 2004 Mar;55(3):437-41. Epub 2003 Dec 17.
- **Helba M**, Binkovitz LA. Pediatric body composition analysis with dual-energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Radiol*. 2009 Jul;39(7):647-56. Epub 2009 May 5.
- **Helfand M**, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, Humphrey LL. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 Oct 6;151(7):496-507.
- **Higashi Y**, Sukhanov S, Anwar A, Shai SY, Delafontaine P. Aging, atherosclerosis, and IGF-1. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Jun;67(6):626-39. Epub 2012 Apr 5.
- **Hogeveen M**, Blom HJ, den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jan;95(1):130-6. Epub 2011 Dec 14.
- **Horne BD et al.** Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Cardiol* 2005. 45: 1638-43.
- **Horwood LJ**, Fergusson DM. Breastfeeding and later cognitive and academic outcomes. *Pediatrics*. 1998 Jan;101(1):E9.
- <http://www.idescat.cat/dequavi/>
- <http://canalsalut.gencat.cat> –Indicadors de salut maternoinfantil 2011-

- **Hutchinson EA**, De Luca CR, Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ. School-age Outcomes of Extremely Preterm or Extremely Low Birth Weight Children. *Pediatrics* 2013;131:e1053–e1061
- **Huxley R**, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Rich-Edwards J, Smith GD, Collins R. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr*. 2007 May;85(5):1244-50.
- **Huxley, RR**, Shiell, AW, Law, CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: A systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18:815.
- **Ibáñez L**, de Zegher F, Francois I, Potau N. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3558-3662.
- **Ibáñez L**, Fucci A, Valls C, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Neutrophil count in small-for-gestational age children: contrasting effects of metformin and growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3435-9. Epub 2005 Mar 8.
- **Ibáñez L**, Lopez-Bermejo A, Diaz M, de Zegher F. Catch-up growth in girls born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity. *Fertil Steril*. 2011 Jul;96(1):220-3. Epub 2011 May 5.
- **Ibáñez L**, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Suárez L, de Zegher F. Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypoadiponectinemia between six and eight years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3696-9. Epub 2009 Sep 8.
- **Ibáñez L**, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Rio L, Dunger D. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinemia and androgenemia from prepuberty to post-menarche. *Clin Endocrinol* 2003; 58:372-379.
- **Ibáñez L**, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2153-8. Epub 2006 Mar 14.
- **Ibáñez L**, Ong K, Potau N, Marcos MV, de Zegher F, Dunger D. Insulin gene VNTR genotype and the low birthweight, precocious pubarche and hyperinsulinism sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5788-5793.
- **Ibáñez L**, Potau N, Enríquez G, Marcos MV, de Zegher F. Hypergonadotropinemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod* 2003; 18:1565-69.
- **Ibáñez L**, Suárez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):925-8. Epub 2007 Dec 18.
- **International Expert Committee. Collaborators (21): Nathan DM**, Balkau B, Bonora E, Borch-Johnsen K, Buse JB, Colagiuri S, Davidson MB, DeFronzo R, Genuth S, Holman RR, Ji L, Kirkman S, Knowler WC, Schatz D, Shaw J, Sobngwi E, Steffes M, Vaccaro O, Wareham N, Zinman B, Kahn R. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1327-34. Epub 2009 Jun 5.
- **Iraola A**, González I, Eixarch E, Meler E, Illa M, Gardosi J, Gratacós E, Figueras F. Prediction of adverse perinatal outcome at term in small-for-gestational age fetuses: comparison of growth velocity vs. customized assessment. *J. Perinat. Med.* 36 (2008) 531–535

- **Jacobsson B**, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG*. 2008 Sep;115(10):1250-5.
- **Jakubowska-Pietkiewicz E**, Prochowska A, Fendler W, Szadkowska A. Comparison of body fat measurement methods in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2009;15(4):246-50.
- **Jones JN**, Gercel-Taylor C, Taylor DD. Altered cord serum lipid levels associated with small for gestational age infants. *Obstet Gynecol*. 1999 Apr;93(4):527-31.
- **Jóźwiak-Grabysa D**, Grabysa R, Cholewa M. Risk factors of cardiovascular disease among newborns with intrauterine growth retardation. *Przegl Lek*. 2002;59 Suppl 1:134-6.
- **Juonala M**, Viikari JS, Kähönen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A, Marniemi J, Taittonen L, Laitinen T, Nikkari T, Raitakari OT. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 22;52(4):293-9.
- **Kaijser M**, Bonamy AK, Akre O, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 2008; 117:405.
- **Kanaka-Gantenbein C**, Mastorakos G, Chrousos GP. Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:150.
- **Kang SS**, Zhou J, Wong PW, Kowalysyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet*. 1988 Oct;43(4):414-21.
- **Keskin M**, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e500-3. Epub 2005 Mar 1.
- **Kliegman RM**. Intrauterine Growth Restriction (chapter 13). In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh M, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*, 8th edition, Philadelphia 2006.
- **Klop B**, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013 Apr 12;5(4):1218-40.
- **Kocylowski RD**, Dubiel M, Gudmundsson S, Sieg I, Fritzer E, Alkasi O, Breborowicz GH, von Kaisenberg CS. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3):273.e1-273.e25. Epub 2009 Jan 24.
- **Kocylowski RD**, Dubiel M, Gudmundsson S, Sieg I, Fritzer E, Alkasi O, Breborowicz GH, von Kaisenberg CS. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3):273.e1-273.e25. Epub 2009 Jan 24.
- **Koerbin G**, Abhayaratna WP, Potter JM, Apostoloska S, Telford RD, Hickman PE. NTproBNP concentrations in healthy children. *Clin Biochem*. 2012 Oct;45(15):1158-60. Epub 2012 May 17.
- **Kok JH**, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:162.
- **Körner A**, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res*. 2007 Jun;61(6):640-5.

- **Kressig P**, Beinder E, Schweer H, Zimmermann R, von Mandach U. Post-delivery oxidative stress in women with preeclampsia or IUGR. *J Perinat Med*. 2008;36(4):310-5.
- **Kristman V**, Manno M, Côté P. Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? *Eur J Epidemiol*. 2004;19(8):751-60.
- **Krochik AG**, Chaler EA, Maceiras M, Aspres N, Mazza CS. [Presence of early risk markers of metabolic syndrome in prepubertal children with a history of intrauterine growth restriction]. *Arch Argent Pediatr*. 2010 Feb;108(1):10-6.
- **Kulasingam V**, Jung BP, Blasutig IM, Baradaran S, Chan MK, Aytekin M, Colantonio DA, Adeli K. Pediatric reference intervals for 28 chemistries and immunoassays on the Roche cobas 6000 analyzer--a CALIPER pilot study. *Clin Biochem*. 2010 Sep;43(13-14):1045-50. Epub 2010 May 23.
- **Kurtoğlu S**, Hatipoğlu N, Mazıcioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010 September; 2(3): 100-106. Published online 2010 August 2.
- **Kweon SS**, Shin MH, Nam HS, Jeong SK, Park KS, Choi JS, Lee YH. Sex differences in the associations of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Koreans- the Namwon study. *Circ J*. 2013 Feb 25;77(3):734-40. Epub 2012 Nov 27.
- **Lapillonne A**, Braillon P, Claris O, Chatelain PG, Delmas PD, Salle BL. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr*. 1997 Feb;86(2):196-200.
- **Leaf A**, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P, Linsell L, Juszcak E, Brocklehurst P; Abnormal Doppler Enteral Prescription Trial Collaborative Group. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1260-8. Epub 2012 Apr 9.
- **Leduc L**, Delvin E, Ouellet A, Garofalo C, Grenier E, Morin L, Dubé J, Bouity-Voubou M, Moutquin JM, Fournon JC, Klam S, Levy E. Oxidized low-density lipoproteins in cord blood from neonates with intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 May;156(1):46-9. Epub 2011 Feb 15.
- **Lee KU**. Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001 Dec;54 Suppl 2:S29-33.
- **Lee R**, Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem*. 2012;19(16):2504-20.
- **Lees C**, Baumgartner H. The TRUFFLE study--a collaborative publicly funded project from concept to reality: how to negotiate an ethical, administrative and funding obstacle course in the European Union. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Feb;25(2):105-7.
- **Leitner Y**, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeif H, Rotstein M, Bassan H, Radianu B, Bitchonsky O, Jaffa AJ, Harel S. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol*. 2007 May;22(5):580-7.
- **Leonard CM**, Roza MA, Barr RD, Webber CE. Reproducibility of DXA measurements of bone mineral density and body composition in children. *Pediatr Radiol*. 2009 Feb;39(2):148-54. doi: 10.1007/s00247-008-1067-7. Epub 2008 Dec 4.
- **Leppänen M**, Ekholm E, Palo P, Maunu J, Munck P, Parkkola R, Matomäki J, Lapinleimu H, Haataja L, Lehtonen L, Rautava P; PIPARI Study Group. Abnormal antenatal Doppler velocimetry and cognitive outcome in very-low-birth-weight infants at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Aug;36(2):178-85.

- **Lester BM**, Miller RJ, Hawes K, Salisbury A, Bigsby R, Sullivan MC, Padbury JF. Infant Neurobehavioral Development. *Semin Perinatol*. Author manuscript; available in PMC 2012 February 1. Published in final edited form as: *Semin Perinatol*. 2011 February; 35(1): 8–19.
- **Leunissen RW**, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA*. 2009 Jun 3;301(21):2234-42.
- **Lévy-Marchal C**, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res*. 2006;65 Suppl 3:123-30.
- **Llurba E**, Baschat AA, Turan OM, Harding J, McCowan LM. Childhood cognitive development after fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Apr;41(4):383-9.
- **Llurba E**, Carreras E, Gratacós E, Juan M, Astor J, Vives A, Hermosilla E, Calero I, Millán P, García-Valdecasas B, Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int*. 2009;2009:275613. Epub 2009 May 27.
- **Llurba E**, Casals E, Domínguez C, Delgado J, Mercadé I, Crispi F, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Atherogenic lipoprotein subfraction profile in preeclamptic women with and without high triglycerides: different pathophysiologic subsets in preeclampsia. *Metabolism*. 2005 Nov;54(11):1504-9.
- **Llurba E**, Gratacós E, Martín-Gallán P, Cabero L, Domínguez C. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med*. 2004 Aug 15;37(4):557-70.
- **Llurba E**, Sánchez O, Ferrer Q, Nicolaides KH, Ruíz A, Domínguez C, Sánchez-de-Toledo J, García-García B, Soro G, Arévalo S, Goya M, Suy A, Pérez-Hoyos S, Alijotas-Reig J, Carreras E, Cabero L. Maternal and foetal angiogenic imbalance in congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(11):701-7. Epub 2013 Oct 24.
- **Llurba E**, Turan O, Kasdaglis T, Harman CR, Baschat AA. Emergence of late-onset placental dysfunction: relationship to the change in uterine artery blood flow resistance between the first and third trimesters. *Am J Perinatol*. 2013 Jun;30(6):505-12. Epub 2012 Dec 19.
- **Løphaugen GC**, Ostgård HF, Andreassen S, Jacobsen GW, Vik T, Brubakk AM, Skranes J, Martinussen M. Small for Gestational Age and Intrauterine Growth Restriction Decreases Cognitive Function in Young Adults. *J Pediatr*. 2013 Feb 28. [Epub ahead of print]
- **Longo S**, Bollani L, Decembrino L, Comite AD, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Oct 3. [Epub ahead of print]
- **Lubchenco LO**, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24–42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:79.
- **Luo ZC**, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes*. 2010 Jul 15;1(3):89-98.
- **Luttikhuisen dos Santos ES**, de Kieviet JF, Königs M, van Elburg RM, Oosterlaan J. Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early Hum Dev*. 2013 Jul;89(7):487-96. Epub 2013 Apr 15.
- **Malamitsi-Puchner A**, Boutsikou T, Economou E, Sarandakou A, Makrakis E, Hassiakos D, Creatsas G. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in

- intrauterine growth-restricted fetuses and neonates. *Mediators Inflamm.* 2005 Oct 24;2005(5):293-7.
- **Malamitsi-Puchner A**, Nikolaou KE, Economou E, Boutsikou M, Boutsikou T, Kyriakakou M, Puchner KP, Hassiakos D. Intrauterine growth restriction and circulating neurotrophin levels at term. *Early Hum Dev.* 2007 Jul;83(7):465-9. Epub 2006 Oct 30.
 - **Malamitsi-Puchner A**, Nikolaou KE, Puchner KP. Intrauterine growth restriction, brain-sparing effect, and neurotrophins. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Dec;1092:293-6.
 - **Manning, FA.** Intrauterine growth retardation. In: Manning, FA, ed. *Fetal medicine: Principles and practice.* Appleton and Lange, Norwalk, CT 1995.
 - **Marcus J**, Sarnak MJ, Menon V. Homocysteine lowering and cardiovascular disease risk: lost in translation. *Can J Cardiol.* 2007 Jul;23(9):707-10.
 - **Marsál K.** Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Apr;14(2):127-35.
 - **Martos R**, Valle M, Morales R, Cañete R, Gavilan MI, Sánchez-Margalet V. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. *Metabolism.* 2006 Jan;55(1):72-7.
 - **Martos-Moreno GA**, Barrios V, Sáenz de Pipaón M, Pozo J, Dorronsoro I, Martínez-Biarge M, Quero J, Argente J. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2009 Sep;161(3):381-9. Epub 2009 Jun 26.
 - **Martos-Moreno GA**, Barrios V, Sáenz de Pipaón M, Pozo J, Dorronsoro I, Martínez-Biarge M, Quero J, Argente J. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2009 Sep;161(3):381-9. Epub 2009 Jun 26.
 - **Mathew V**, Ayyar SV. Developmental origins of adult diseases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Jul;16(4):532-41.
 - **Matsuo Y**, Hashizume T, Shioji S, Akasaka T. Metabolic syndrome is strongly associated with chronic subclinical inflammation in patients achieving optimal low-density lipoprotein-cholesterol levels in secondary prevention of cardiovascular disease. *Circ J.* 2008 Dec;72(12):2046-50. Epub 2008 Oct 21.
 - **McBurney RD.** The undernourished full term infant; a case report. *West J Surg Obstet Gynecol.* 1947 Jul;55(7):363-70.
 - **McIntire, DD**, Bloom, SL, Casey, BM, Leveno, KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340:1234.
 - **Melhuish EC**, Sylva K, Sammons P, Siraj-Blatchford I, Taggart B, Phan MB, Malin A. The early years. Preschool influences on mathematics achievement. *Science.* 2008 Aug 29;321(5893):1161-2.
 - **Melo AS**, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-E-Silva AC, Silva AA, Cardoso VC, Reis RM, Ferriani RA, Silva-de-Sá MF, Bettiol H. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod.* 2010 Aug;25(8):2124-31. doi: 10.1093/humrep/deq162. Epub 2010 Jun 23.
 - **Mericq V**, Ong KK, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, Soto N, Iñiguez G, Dunger DB. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia.* 2005 Dec;48(12):2609-14. Epub 2005 Nov 8.
 - **Michel F**, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Draï J, Thérond P. [Biomarkers of lipid peroxidation: analytical aspects]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2008 Nov-Dec;66(6):605-20.
 - **Migicovsky Z**, Kovalchuk I. Epigenetic memory in mammals. *Front Genet.* 2011;2:28. Epub 2011 Jun 8.
 - **Miller J**, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32:274-80.

- **Milne S**, McDonald J, Comino EJ. The use of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development III with clinical populations: a preliminary exploration. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2012 Feb;32(1):24-33. Epub 2011 Aug 4.
- **Milovanovic I**, Njuieyon F, Deghmoun S, Chevenne D, Levy-Marchal C, Beltrand J. Innate small babies are metabolically healthy children. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2012, 97(12):4407–4413
- **Miyashita M**, Okada T, Kuromori Y, Harada K. LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Mar;60(3):416-20.
- **Mohanraj L**, Kim HS, Li W, Cai Q, Kim KE, Shin HJ, Lee YJ, Lee WJ, Kim JH, Oh Y. IGFBP-3 inhibits cytokine-induced insulin resistance and early manifestations of atherosclerosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e55084. Epub 2013 Jan 28.
- **Morsing E**, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsál K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics.* 2011 Apr;127(4):e874-82. Epub 2011 Mar 7.
- **Myers GL**, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, Catravas JD, Cole TG, Cooper GR, Khan BV, Kimberly MM, Stein EA, Taubert KA, Warnick GR, Waymack PP; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation.* 2004 Dec 21;110(25):e545-9.
- **Myers JE**, Baker PN. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Apr;14(2):119-25. Review.
- **Narang A**, Chaudhuri MK, Kumar P. Small for gestational age babies: Indian scene. *Indian J Pediatr.* 1997 Mar-Apr;64(2):221-4.
- **Nelson SM**, Sattar N, Freeman DJ, Walker JD, Lindsay RS. Inflammation and endothelial activation is evident at birth in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2007 Nov;56(11):2697-704. Epub 2007 Aug 17.
- **Nesterenko TH**, Aly H. Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications. *Am J Perinatol.* 2009 Mar;26(3):191-8.
- **Nir A**, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol.* 2009 Jan;30(1):3-8. Epub 2008 Jul 4.
- **Ojeda NB**, Grigore D, Alexander BT. Intrauterine Growth Restriction: Fetal programming of hypertension and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008 April ; 15(2): 101–106.
- **Padilla N**, Falcón C, Sanz-Cortés M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F, Eixarch E, Arranz A, Botet F, Gratacós E. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2011 Mar 25;1382:98-108. Epub 2011 Jan 19.
- **Padilla N**, Junqué C, Figueras F, Sanz-Cortés M, Bargalló N, Arranz A, Donaire A, Figueras J, Gratacos E. Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain Res.* 2014 Jan 30;1545:1-11. doi: 10.1016/j.brainres.2013.12.007. Epub 2013 Dec 17.
- **Padilla N**, Perapoch J, Carrascosa A, Acosta-Rojas R, Botet F, Gratacós E. Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2010 Oct;99(10):1498-503.
- **Padilla-Gomes NF**, Enríquez G, Acosta-Rojas R, Perapoch J, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Prevalence of neonatal ultrasound brain lesions in premature infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2007 Nov;96(11):1582-7. Epub 2007 Sep 19.

- **Page-Wilson G**, Goulart AC, Rexrode KM. Interrelation between sex hormones and plasma sex hormone-binding globulin and hemoglobin A1c in healthy postmenopausal women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009 Jun;7(3):249-54.
- **Parthasarathy S**, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol*. 2010;610:403-17.
- **Peeters LL**, Sheldon RE, Jones MD Jr, Makowski EL, Meschia G. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Nov 1;135(5):637-46.
- **Phillips D.I.** Programming of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment? *J Intern Med*. 2007 May;261(5):453-60.
- **Piper, JM**, Xenakis, EM, McFarland, M. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet Gynecol* 1996; 87:169.
- **Powe CE**, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011 Jun 21;123(24):2856-69.
- **Purdy IB**, Wiley DJ. Perinatal corticosteroids: A review of research. Part I: Antenatal administration. *Neonatal Netw*. 2004 Mar-Apr;23(2):15-30.
- **Resnik R**. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002 Mar;99(3):490-6.
- **Reuner G**, Fields AC, Wittke A, Löprrich M, Pietz J. Comparison of the developmental tests Bayley-III and Bayley-II in 7-month-old infants born preterm. *Eur J Pediatr*. 2013 Mar;172(3):393-400. Epub 2012 Dec 8.
- **Roberts J.M**, Taylor R.N, Musci T.J, Rodgers G.M, Hubel C.A, McLaughlin M.K. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 161:1200-4; 1989
- **Roberts JM**, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia *Lancet*. 2001 Jan 6;357(9249):53-6.
- **Rüegger C**, Hegglin M, Adams M, Bucher HU; Swiss Neonatal Network. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr*. 2012 Feb 22;12:17.
- **Saenger P**, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007 Apr;28(2):219-51. Epub 2007 Feb 23.
- **Sánchez Luna M**, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, Salguero García E, Echaniz Urcelay I. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications. *An Pediatr (Barc)*. 2013 Oct;79(4):262.e1-6.
- **Sanz-Cortés M**, Carbajo RJ, Crispi F, Figueras F, Pineda-Lucena A, Gratacós E. Metabolomic profile of umbilical cord blood plasma from early and late intrauterine growth restricted (IUGR) neonates with and without signs of brain vasodilation. *PLoS One*. 2013 Dec 2;8(12):e80121.
- **Sauer PJ**. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *Am J Clin Nutr*. 2007 Feb;85(2):608S-613S.
- **Schieve LA**, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*. 2002 Mar 7;346(10):731-7.
- **Schlembach D**, Wallner W, Sengenberger R, Stiegler E, Mörtl M, Beckmann MW, Lang U. Angiogenic growth factor levels in maternal and fetal blood: correlation with Doppler ultrasound parameters in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Apr;29(4):407-13.

- **Schonhaut L**, Armijo I, Schönstedt M, Alvarez J, Cordero M. Validity of the ages and stages questionnaires in term and preterm infants. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1468-74. Epub 2013 Apr 29.
- **Sebert S**, Sharkey D, Budge H, Symonds ME. The early programming of metabolic health: is epigenetic setting the missing link? *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec;94(6 Suppl):1953S-1958S. Epub 2011 May 4.
- **Sferruzzi-Perri AN**, Owens JA, Pringle KG, Roberts CT. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *J Physiol*. 2011 Jan 1;589(Pt 1):7-20. Epub 2010 Oct 4.
- **Sifianou P**, Zisis D. Cord blood triglycerides are associated with IGF-I levels and contribute to the identification of growth-restricted neonates. *Growth Horm IGF Res*. 2012 Dec;22(6):219-23. Epub 2012 Aug 27.
- **Simchen MJ**, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000; 17:187.
- **Soldin SJ**, Soldin OP, Boyajian AJ, Taskier MS. Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals. *Clin Chim Acta*. Author manuscript; available in PMC 2013 April 26. Published in final edited form as: *Clin Chim Acta*. 2006 April; 366(0): 304–308. Published online 2005 December 19.
- **Stocker R**, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004 Oct;84(4):1381-478.
- **Sun YP**, Wang WD, Ma SC, Wang LY, Qiao LY, Zhang LP. Changes of heart-type fatty acid-binding protein in children with chronic heart failure and its significance. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013 Feb;15(2):99-101.
- **Sun YP**, Wang WD, Wang JJ, Wang LY. Levels of serum heart-type fatty acid-binding protein and its clinical significance in children with Kawasaki disease. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2008 Apr;10(2):136-8.
- **Tolsa CB**, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, Hanquinet S, Pfizenmaier M, Huppi PS. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 2004 Jul;56(1):132-8. Epub 2004 May 5.
- **Tresaco B**, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005;61:381-388.
- **Turan OM**, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;32(2):160-7.
- **von Beckerath AK**, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov 15. [Epub ahead of print]
- **Walsh MC**, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986 Feb; 33(1):179-201.
- **Wärnberg J**, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruiz JR, Ortega FB, Sjöström M, Bueno M, Marcos A; AVENA Study Group. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):505-12.
- **Wasiluk A**, Dabrowska M, Osada J, Jasinska E, Laudanski T, Redzko S. Platelet indices in SGA newborns. *Adv Med Sci*. 2011;56(2):361-5.

- **Weiland C**, Yoshikawa H. Impacts of a Prekindergarten Program on Children's Mathematics, Language, Literacy, Executive Function, and Emotional Skills. *Child Dev.* 2013 Mar 27. [Epub ahead of print]
- **Whincup, PH**, Kaye, SJ, Owen, CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008; 300:2886.
- **Yakub M**, Schulze KJ, Khatry SK, Stewart CP, Christian P, West KP. High plasma homocysteine increases risk of metabolic syndrome in 6 to 8 year old children in rural Nepal. *Nutrients.* 2014 Apr 21;6(4):1649-61.
- **Zakynthinos E**, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol.* 2009 Jun;53(3):317-33. Epub 2009 Jan 29.
- **Zambrano E**. The transgenerational mechanisms in developmental programming of metabolic diseases. *Rev Invest Clin.* 2009 Jan-Feb;61(1):41-52. Review. Spanish.

10. ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS

FIGURAS

Figura 1. Placentación normal y placentación anómala (Adaptación de <i>Powe CE et al 2011</i>)	13
Figura 2. Progresión de alteraciones del Doppler prenatal y correlación con la hipoxia fetal	19
Figura 3. Complicaciones perinatales relacionadas con el RCIU	20
Figura 4. Hipótesis “fenotipo ahorrador”, Barker y Hales (Adaptación de <i>Luo ZC 2010</i>)	27
Figura 5. Interrelaciones posibles entre los mecanismos de “programming” (Adaptación de <i>Luo ZC 2010</i>)	32
Figura 6. Imagen de DXA corporal de niño de 3 años	38
Figura 7. Acción de sFlt-1 y sEng a nivel endotelial (Adaptación de <i>Powe CE 2011</i>)	49
Figura 8. Flujo de pacientes y seguimiento a los 3-4 años	72
Figura 9. Encuestas ASQ: hoja final con puntos de corte para los 36 meses	74
Figura 10. Formulario de puntuación del Test de Bayley III	75
Figura 11. Material utilizado para la administración del Test de Bayley III	76

TABLAS

Tabla 1. EDAD GESTACIONAL Y SEXO DE LAS COHORTES COMPLETAS	81
Tabla 2. EDAD GESTACIONAL Y SEXO DE LOS SEGUIDOS DE CADA COHORTE	81
Tabla 3. ANTECEDENTES MATERNOS Y OBSTÉTRICOS EN AMBAS COHORTES COMPLETAS	81
Tabla 4. ANTECEDENTES MATERNOS Y OBSTÉTRICOS EN LOS SEGUIDOS DE CADA COHORTE	81
Tabla 5. CARACTERÍSTICAS MATERNAS Y OBSTÉTRICAS EN AMBAS COHORTES COMPLETAS	82
Tabla 6. CARACTERÍSTICAS MATERNAS Y OBSTÉTRICAS EN LOS SEGUIDOS DE CADA COHORTE	83
Tabla 7. DOPPLER AL FINAL DE LA GESTACIÓN EN LA COHORTE RCIU COMPLETA (n: 70)	84
Tabla 8. DOPPLER AL FINAL DE LA GESTACIÓN EN LOS SEGUIDOS DE LA COHORTE RCIU (n: 43)	84
Tabla 9. CAUSA DE FINALIZACIÓN EN LA COHORTE RCIU COMPLETA	85
Tabla 10. CAUSA DE FINALIZACIÓN EN LOS SEGUIDOS DE LA COHORTE RCIU	85
Tabla 11. CARACTERÍSTICAS PERINATALES: SEGUIDOS versus NO SEGUIDOS	88
Tabla 12. MORBI-MORTALIDAD NEONATAL EN AMBAS COHORTES COMPLETAS	89
Tabla 13. MORBI-MORTALIDAD NEONATAL EN LOS SEGUIDOS DE CADA COHORTE	90
Tabla 14. MORBI-MORTALIDAD NEONATAL SEGÚN LA GRAVEDAD DEL RCIU (n: 69)	92
Tabla 15. . DIFERENCIAS EN LA MORBI-MORTALIDAD NEONATAL SEGÚN EL DOPPLER FINAL	93
Tabla 16. DIFERENCIAS EN LA ANTROPOMETRÍA BÁSICA A LOS 3-4 AÑOS	94
Tabla 17. DIFERENCIAS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL MEDIANTE DXA* A LOS 3-4 AÑOS	94
Tabla 18. CRECIMIENTO RECUPERADOR SEGÚN LA GRAVEDAD DEL RCIU (N: 47)	96
Tabla 19. DIFERENCIAS EN BIOMARCADORES EN SANGRE MATERNA	99
Tabla 20. DIFERENCIAS EN BIOMARCADORES EN SANGRE DE CORDÓN	99
Tabla 21. DIFERENCIAS EN BIOMARCADORES PLASMÁTICOS A LOS 3-4 AÑOS	101
Tabla 22. DIFERENCIAS EN EL TEST DE BAYLEY III COGNITIVO A LOS 3-4 AÑOS	108
Tabla 23. DIFERENCIAS EN LAS ENCUESTAS ASQ A LOS 3-4 AÑOS	108
Tabla 24. DIFERENCIAS EN FACTORES POSTNATALES Y DEL ENTORNO RELACIONADOS CON EL NEURODESARROLLO	110
Tabla 25. FACTORES ASOCIADOS A BAYLEY ≤ 8 EN EL CONJUNTO (N: 69)	111
Tabla 26. FACTORES ASOCIADOS A BAYLEY ≤ 8 EN LA COHORTE RCIU (N: 42)	112

Tabla 27. FACTORES ASOCIADOS A ASQ ALTERADA EN EL CONJUNTO (N: 75)	112
Tabla 28. FACTORES ASOCIADOS A ASQ ALTERADA EN LA COHORTE RCIU (n: 47)	113
Tabla 29. FACTORES ASOCIADOS A BAYLEY ≤ 8 y/o ASQ ALTERADA EN EL CONJUNTO (n: 71)	113
Tabla 30. FACTORES ASOCIADOS A BAYLEY ≤ 8 y/o ASQ ALTERADA EN LOS RCIU (n: 43)	114

GRÁFICOS

Gráfico 1. Características maternas y obstétricas: diferencias estadísticamente significativas	83
Gráfico 2. Doppler al final de la gestación de la cohorte RCIU completa	84
Gráfico 3. Causa de finalización de la gestación en la cohorte RCIU completa (n: 72)	85
Gráfico 4. Causa de finalización de la gestación en los RCIU seguidos (n: 43)	85
Gráfico 5. Características perinatales: diferencias estadísticamente significativas entre seguidos y no seguidos	88
Gráfico 6. Morbi-mortalidad neonatal: diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes completas	91
Gráfico 7. Morbi-mortalidad neonatal: diferencias estadísticamente significativas entre los seguidos de cada cohorte	91
Gráfico 8. "Catch-up" entre los RCIU	95
Gráfico 9. Catch-up precoz y total según la gravedad del RCIU (n: 47)	96
Gráfico 10. Composición corporal según "catch-up" total (NO / SÍ)	97
Gráfico 11. Composición corporal según "catch-up" precoz (NO / SÍ)	97
Gráfico 12. ADMA en sangre materna	98
Gráfico 13. PIGF, sEng y sFlt-1 en sangre materna	98
Gráfico 14. Colesterol total y TAG en sangre de cordón	99
Gráfico 15. Troponina T y NT-pro-BNP en sangre de cordón	100
Gráfico 16. sFlt-1 en sangre de cordón	100
Gráfico 17. NT-pro-BNP a los 3-4 años	100
Gráfico 18. MDA a los 3-4 años	100
Gráfico 19. PLGF en sangre materna según la gravedad del RCIU	102
Gráfico 20. Troponina T, NT-pro-BNP y h-FABP en sangre de cordón según la gravedad del RCIU	102
Gráfico 21. MDA a los 3-4 años según la gravedad del RCIU	103
Gráfico 22. h-FABP en cordón según "catch-up" total (NO / SÍ)	103
Gráfico 23. HbA1c a los 3-4a según "catch-up" total (NO / SÍ)	104
Gráfico 24. Homocisteína a los 3a según "catch-up" precoz (NO / SÍ)	104
Gráfico 25. IGF-1, IGFBP-3 y ratio IGF-1/IGFBP-3 a los 3a según talla y/o peso ≤ 2 DS a los 3a	105
Gráfico 26. SHBG y IGF-1 a los 3a según talla ≤ 2 DS a los 3a	105
Gráfico 27. TAG y distribución de la grasa corporal a los 3-4 años	106
Gráfico 28. IGF-1 y distribución de la grasa corporal a los 3-4 años	107
Gráfico 29. IGFBP-3 y ratio IGF-1/IGFBP-3 en relación a la distribución de la grasa corporal a los 3-4 años	107
Gráfico 30. Diferencias en el TEST de BAYLEY III cognitivo	108
Gráfico 31. Alteración del test ASQ global (al menos una categoría alterada)	109
Gráfico 32. Alteración del test cognitivo del BAYLEY III (puntuación en escala ≤ 8)	109

11. ABREVIATURAS

- a	Años
- ADMA	“Asymmetric dimethylated arginine”
- AHA	“American Heart Association” o asociación americana del corazón
- ALS	Subunidad ácido-lábil del IGF
- ANP	“Atrial natriuretic peptide”
- Apo-A	Apolipoproteína A
- Apo-B	Apolipoproteína B
- APP	Amenaza de Parto Prematuro
- ASQ	“Ages and Stages Questionnaire”
- BHT	Hidroxitolueno butilado
- BNP	“Brain natriuretic peptide” o Péptido natriurético tipo B
- BPEG	Bajo peso para la edad gestacional
- BSID	“Bayley Scales of Infant Development”
- CDC	Centro de control de enfermedades
- CI	Intervalo de Confianza
- CIBBIM	Centro en Investigación en Bioquímica y Biología Molecular
- CIIMU	Consortio Instituto de Infancia y Mundo Urbano
- CNP	“C-type natriuretic peptide”).
- CPAP	“Continuous Positive Airway Pressure”
- cTnT	Isoforma cardiaca de la troponina T
- DBP	Displasia Broncopulmonar
- DEXA/DXA	“Dual-energy X-ray absorbiometry” o absorciometría de doble energía de haz de rayos X
- DHT	Dehidrotestosterona
- DM II / DM 2	Diabetes Mellitus tipo II / tipo 2
- DR	Distres respiratorio
- DS	Desviación estándar
- ECN	Enterocolitis Necrotizante
- EES	Extremidades
- EGF	“Epidermic growth factor” o factor de crecimiento epidérmico
- ELISA	Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
- EMEA	“European Agency for the Evaluation of Medicinal Products”
- ERO	Especies reactivas del oxígeno
- ESO	Educación Secundaria Obligatoria
- FDA	“Food and Drug Administration”
- FIV	Fecundación in Vitro
- GH	“Growth hormone” o hormona de crecimiento
- Hb1AC	Hemoglobina glicosilada
- HDL	“High density lipoprotein”
- Hellp	Síndrome de Hellp
- h-FABP	“Heart-type fatty acid binding protein”
- HHA	Hipotálamo-hipofisario-adrenal
- HIV	Hemorragia Intraventricular
- HOMA-IR	Índice de resistencia “Homeostasis Model Assesment”
- HPLC	“High Performance Liquid Cromatography”
- HTA	Hipertensión arterial
- HTAcr	Hipertensión arterial crónica
- HTAg	Hipertensión arterial gestacional
- HUVH	Hospital Universitario Vall d’Hebrón
- IA	Inseminación Artificial
- IGF	“Insulin-like growth factor” o factor de crecimiento similar a insulina
- IGFBP	“IGF binding protein” o proteína transportadora del IGF

- IL-6	Interleukina-6
- IMC	Índice de Masa Corporal
- Interc	Intercuartílico
- IP	Índice de Pulsatilidad
- LDL	“Low density lipoprotein”
- Lip-A	Lipoproteína A
- LMPV	Leucomalacia Periventricular
- m	Meses
- MDA	Malondialdehido
- Mg	Magnesio
- N/L	Neutrófilos / linfocitos
- NGF	“Nerve growth factor”
- NP	Péptidos natriuréticos
- NST	“Non-stress test” o registro cardiotocográfico fetal sin dinámica
- NTproBNP	“N-terminal (NT)-pro-B-type natriuretic peptide”
- OR	Odds Ratio
- PC	Perímetro Craneal
- PCA	Persistencia del Conducto Arterioso
- PCR	Proteína C reactiva
- PE	Preeclampsia
- PFE	Peso fetal estimado
- PIGF	“Placental growth factor” o factor de crecimiento placentario
- PUFAs	Ácidos grasos poliinsaturados
- RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
- RL	Radicales libres
- RMN	Resonancia magnética nuclear corporal
- ROP	Retinopatía de la Prematuridad
- RPM	Rotura prematura y prolongada de membranas
- SD	“Standard Deviation” o desviación estándar
- sFlt-1	“Circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1”
- SG	Semanas de Gestación
- SHBG	“Sex hormone binding protein” o globulina fijadora de hormonas sexuales
- TAC	Tomografía axial computarizada
- TBA	Ácido tiobarbitúrico
- TG/TAG	Triglicéridos
- TGF- β	“Transforming growth factor $-\beta$ ”
- TNF-alfa	Factor de necrosis tumoral alfa
- USMIB	Unidad de Soporte Metodológico para la Investigación Biomédica
- VEGF	“Vascular Endothelial Growth Factor”
- VHIR	“Vall d’Hebron Institut de Recerca”
- VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- VLDL	“Very low density lipoprotein”

12. ANEXOS

PROTOCOLO CLINICO DE LOS FETOS CON RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (CIR)

DEFINICION:

Peso fetal estimado por ecografía por debajo del percentil 10 asociado al Índice de pulsatilidad (IP) del Doppler de la arteria umbilical por encima del percentil 95 para la edad gestacional

DIAGNÓSTICO:

- Diagnóstico ecográfico: Para la correcta estimación del peso fetal por ecografía se debe comprobar:
 1. Correcta datación de la gestación en base a la primera ecografía realizada (ver protocolo de primer trimestre)
 2. Cálculo de peso fetal estimado según Hadlock, que incluye: DBP, PC, PA, LF¹.
 3. Se estimará el percentil según la edad gestacional por las tablas de la población catalana según edad gestacional y sexo (Tabla 1A y 1 B)²

PROTOCOLO DE ESTUDIO

- Historia clínica detallada, haciendo especial atención a los factores que pueden influir en el crecimiento fetal:
- Hábitos tóxicos: tabaco, alcohol, drogas, medicación, trabajo
- Peso y talla maternos y paternos, peso de la paciente al nacimiento, TA al inicio de la gestación
- Historia sexual de la pareja: tiempo de relación. Tipo de contracepción. Técnicas de fecundación artificial. Misma pareja que otras relaciones
- Historia clínica obstétrica previa: peso neonatal de hijos anteriores, antecedentes de óbito fetal, preeclampsia, restricción de crecimiento, abortos de repetición, desprendimiento de placenta, prematuros
- Historia médica: TA, enfermedades renales, autoinmunes, trombosis.
- Exploración materna

1. TA
2. Proteinuria cualitativa en labstics
3. PESO
4. Talla
5. Exploración de extremidades en búsqueda de enf. Vascular crónica

DIAGNOSTICO DE LAS CAUSAS DE CIR

- Ecografía
 1. Estudio morfología fetal: Se recomienda un estudio detallado de la anatómica fetal en todos los casos. Un 20-60% de las malformaciones congénitas se acompañan de alteración del crecimiento³ y aproximadamente un 10% de los fetos con restricción de crecimiento presentan una anomalía congénita asociada⁴.
 2. Placenta y columna máxima de LA
 3. Marcadores de cromosopatía
 4. Ecocardiografía si CIR debut < 28 semanas
- Amniocentesis:
 1. QF-PCR y cariotipo molecular mediante hibridación genómica comparada (CGH-Arrays): El cariotipo fetal se recomienda en casos de restricción de crecimiento fetal de debut precoz (<28 semanas), la restricción de crecimiento es severa independientemente del Doppler de la arteria umbilical (<percentil 3) y/o se acompaña de polihidramnios y/o alteraciones estructurales. Tan solo el 2% de los casos con restricción de crecimiento fetal sin anomalías estructurales se asocian a alteraciones en el cariotipo⁵
 2. Infecciones congénitas (TORCH): se realizarán independientemente de serologías maternas en los casos en los que está indicada la AC por cariotipo, si la paciente ya presentaba un estudio invasivo previo con cariotipo normal, se realizarán serologías maternas para detección de seroconversión reciente para TORCH. En cada caso se consensuará con la pareja riesgos/ beneficios de nueva prueba invasiva.
- Estudio hemodinámico Doppler:

El estudio hemodinámica Doppler es la primera herramienta de diagnóstico y clasificación de los fetos con sospecha de restricción de crecimiento⁶. Varios estudios randomizados han demostrado que la utilización del Doppler de la arteria umbilical reduce de forma

significativa la muerte perinatal, además de reducir las inducciones innecesarias del parto en los fetos con CIR pretérmino. Una revisión de la Cochrane que incluye a 18 estudios comparando el uso del Doppler no en las gestaciones de alto riesgo mostró un 29% de reducción de muertes perinatales (OR 0.71, 95% CI 0.52-0.98; 1.2 versus 1.7%; n° de pacientes a evaluar para evitar un caso: 203), y disminuyó de forma significativa las inducciones de la gestación⁷. El estudio hemodinámico Doppler es un buen método de diagnóstico y de monitorización de los fetos con CIR de origen placentario. A medida que la disfunción placentaria empeora, la resistencia en la arteria umbilical empeora y la transferencia de nutrientes y oxígeno empeora. Primero, se produce un mecanismo compensatorio que consiste en el fenómeno de la redistribución hemodinámica fetal, pero si la situación sigue empeorando, se produce una alteración en la circulación venosa reflejo de fallo cardíaco fetal.

Los vasos que se estudian en el caso de sospecha de restricción intrauterina son las arterias uterinas maternas, la arteria umbilical, cerebral media, el índice cerebroplacentario, y el ductus venoso. En la tabla 1 se muestran los valores de referencia para el P95 y P5 según la edad gestacional

1. IP medio de las arterias uterinas (AUT):

El aumento de Resistencia en las arterias uterinas traduce una deficiente remodelación de las arterias espirales maternas en el momento de la invasión del trofoblasto⁸. El Doppler de las arterias uterinas es un buen método de cribado, en el primer⁹ o en el segundo trimestre¹⁰ de la gestación, para detectar las pacientes con riesgo a desarrollar insuficiencia placentaria. Aplicado en las gestantes que presenten un feto con restricción de crecimiento ha demostrado ser de utilidad como herramienta diagnóstica de insuficiencia placentaria y especialmente en los casos de restricción de crecimiento tardío para detectar aquellos casos con peor pronóstico de complicaciones maternas y/o perinatales¹¹. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para recomendar finalizar la gestación basado en el Doppler de las arterias uterinas, pero sí recomendación de expertos sobre la necesidad de control exhaustivo de la gestación con Doppler de las arterias anormal a las 12-20 semanas mediante ecografías de crecimiento fetal y toma seriada de TA materna para la detección precoz de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria.

2. IP de la arteria umbilical (AU):

El aumento de resistencia en la AU se objetiva en la evaluación Doppler cuando a nivel placentario el 30% de la vasculatura se encuentra afectada. La diástole revertida en la AU aparece cuando el 60-70% de la placenta está afectada y se correlaciona con mal resultado perinatal independientemente de la edad gestacional¹².

La presencia de un Doppler de la AU normal señala los fetos de bajo riesgo para complicaciones perinatales y neurológicas³, y a estos fetos pequeños con Doppler de la AU normal se les considera el final de espectro de la normalidad. Si bien esto es cierto en los casos de CIR precoces, más allá de las 34 semanas el Doppler de la AU pierde su sensibilidad para detectar mal resultado, y por tanto es importante realizar un estudio hemodinámico completo en estos casos³.

3. IP de la arteria cerebral media (ACM):

La presencia de vasodilatación y un aumento del flujo diastólico en la arteria cerebral media refleja la presencia de un estado de compensación hemodinámica en respuesta a la hipoxia. Esta alteración ocurre entre 1-3 semanas antes de la alteración de los parámetros del perfil biofísico.

En los casos de restricción de crecimiento tardía, la vasodilatación cerebral se asocia a mal resultado perinatal independientemente de la AU^{3,14}.

4. Índice cerebro-placentario (ICP=IPACM/IPAU),

En estadios precoces de insuficiencia placentaria, un aumento subclínico de la resistencia en la AU acompañado de una disminución de la resistencia en la ACM puede observarse mediante la disminución en el ratio entre los IP de ACM/AU. Al ser un signo precoz del efecto de redistribución hemodinámica se ha propuesto incluirlo en el protocolo de manejo de los CIR tardíos¹⁴.

5. IP del Ductus venoso (DV).

El aumento progresivo de la resistencias placentaria y por tanto, el aumento de la postcarga conjuntamente con la disminución del oxígeno en el miocardio, puede

condicionar el fallo cardíaco. En las fases precoces, el deterioro cardíaco se manifiesta sobretudo en el fallo en la contractibilidad del corazón derecho y esta alteración puede ser monitorizada mediante el Doppler del ductus venoso. Inicialmente se observa una disminución en el flujo diastólico (onda A). Esta vasodilatación en el DV conduce más sangre rica en nutrientes y oxígeno al miocardio. Si la situación progresa, y el fallo cardíaco empeora, el flujo diastólico es ausente y finalmente revertido.

Un diastólico ausente o revertido en el DV se correlaciona con academia en la cordocentesis¹⁵. En fetos con restricción de crecimiento precoz por encima de las 28 semanas de gestación, el DV es indicativo de alteración neurológica y muerte perinatal independientemente de la edad gestacional¹⁶. En el 90% de los casos, el DV se altera 48-72h antes que el perfil biofísico¹⁷. Por debajo de las 28 semanas, la única variable que se asocia de forma independiente con el pronóstico perinatal es la edad gestacional, y por tanto entre las 24-28 semanas se recomienda individualizar la decisión de extracción fetal¹⁷.

- Perfil biofísico (PB):

El PB es un método útil para la monitorización del feto CIR ya que evalúa parámetros de descompensación aguda y crónica, es relativamente fácil de realizar, y su normalidad se correlaciona con bienestar fetal. La realización en fetos con CIR precoz puede ser de menor utilidad ya que no han alcanzado la madurez suficiente para ser evaluados mediante este test y los estudios randomizados no muestran la utilidad de la realización al CIR precoz¹⁸. Estudios longitudinales han demostrado, que con la excepción del líquido amniótico y la frecuencia cardíaca fetal, los otros componentes del PB (tono, movimientos respiratorios, movimientos corporales) solo se alteran en etapas tardías del compromiso fetal. En el 90% de los casos, el PB se altera a las 48-72 h de la alteración del DV¹⁹.

- Test no estresante:

El registro cardiotocográfico (RCT) tiene un 50% de falsos positivos para la predicción de resultado adverso, y no se ha demostrado que su uso en la gestación de alto riesgo mejore los resultados perinatales²⁰. Recientemente, el RCT computerizado ha demostrado que la variabilidad a corto plazo se correlaciona con acidosis e hipoxia

severa. Esta alteración coincide con la alteración del DV, en el 50% de los casos aparece antes la alteración del DV y en el otro 50% la alteración en la variabilidad se produce posterior a la alteración del DV¹

IMPACTO DE LA EDAD GESTACIONAL EN EL DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO DE LOS CIR:

La edad gestacional en el momento del diagnóstico tiene un importante impacto en la presentación clínica y por tanto en el diagnóstico y diagnóstico de estos casos.

- CIR precoz: <34 semanas. Los principales determinantes del pronóstico son la edad gestacional al parto y el peso neonatal. El estudio GRIT demostró que la conducta expectante mejora el pronóstico perinatal, aunque aumenta el número de óbitos fetales. Cada día que se gane *in utero* aumenta un 1-2% la supervivencia libre de enfermedad, con un mayor aumento en fetos por debajo de las 28 semanas²².
- CIR tardío: >34 semanas. En estas semanas de gestación la prematuridad no contribuye de forma importante a la morbilidad. A pesar de que el CIR tardío se calcula que contribuye al 50% de las muertes fetales no anticipadas²³, la identificación correcta de los casos de peor pronóstico es un problema todavía por resolver. Estudios recientes apuntan que el Doppler de las arterias uterinas, de la ACM, el ICP y el RCT son importantes herramientas para el diagnóstico y monitorización de estos casos^{9,14}.

CLASIFICACIÓN SEGÚN LA EVALUACIÓN DOPPLER

Para facilitar el manejo de las pacientes a las que se les diagnostica un feto con peso fetal estimado por debajo del P10, se clasificará en los siguientes grupos:

- Feto pequeño para la edad gestacional (PEG): PFE por debajo del p10 con Doppler AU y ACM normal
- CIR: Todos aquellos fetos PFE < p10 con Doppler AU patológico

CONTROL CLÍNICO:

El objetivo del control clínico es la prevención del óbito fetal y de alteraciones neurológicas irreversibles. Los intervalos de monitorización dependen de las semanas de gestación, la severidad de la restricción de crecimiento y la rapidez en la que progresa la cascada de la hipoxia.

En los fetos con CIR precoz el objetivo es prolongar la gestación hasta que las pruebas de bienestar fetal determinen riesgo de muerte intraútero o de secuelas neurológicas. En el CIR precoz, la progresión de la alteración del Doppler arterial hasta la alteración del Doppler venoso conjuntamente con la alteración del perfil biofísico ha sido bien descrito. La progresión clínica puede ser monitorizada según el Doppler de la AU y del DV. Si existe diástole en la AU, y no hay otros factores obstétricos condicionantes, la vigilancia semanal es adecuada. La ausencia del flujo diastólico en la AU, el aumento del IP del DV y/o el descenso del líquido amniótico indican aceleración de la enfermedad y por tanto, se requiere una monitorización diaria si estamos por debajo de las 32 semanas y/o se requiere mantener intraútero para realizar la maduración pulmonar.

En cambio, en los CIR tardíos, el objetivo del control clínico es el de reconocer los signos precoces de pérdida del bienestar fetal. Su control será más estricto porque en estos casos no se sigue el deterioro clásico observado en los fetos con CIR precoz y no se conoce con exactitud cuales son los determinantes de mal resultado perinatal. Así, la monitorización se recomienda cada 72h, y se utilizará el Doppler de la ACM; el ICP, el LA y el RCT para decidir el momento de la extracción fetal tanto en los casos con alteración de la AU como en los definidos como PEG. En estos casos de PEG el manejo expectante hasta las 41 semanas, como la inducción a las 36 semanas no han mostrado diferencias en cuanto a los resultados maternos, sin embargo en los casos de inducción electiva aumentó el ingreso del neonato y el peso al nacer fue menor comparado con el manejo expectante⁴⁴.

A pesar de que no hay estudios que demuestren el mejor protocolo de manejo de estos casos, especialmente en los CIR tardíos, se propone el siguiente esquema de monitorización (Figura1):

- PEG:
 - Ingreso: No
 - Biometrias: Cada 2 semanas
 - Estudio Doppler: 2 semanas <34s, Semanal ≥34s

NST: Semanal >34 semanas
Perfil biofísico \geq 34 semanas
Maduración fetal: No
Finalización: a las 40 semanas
Tipo de parto: vaginal

- CIR con AU \geq p95:

Ingreso: No necesario

Biometrias: Cada 2 semanas

1. <34 semanas: Estudio Doppler: Semanal
NST: Semanal >28 semanas
Perfil biofísico: no necesario
Maduración fetal: No

2. \geq 34 semanas: Estudio Doppler: 72h
NST: 72h
Perfil biofísico: 72h

Finalización: 37 semanas
Tipo de parto: vaginal

- CIR con AU adiestólica y/o VD cerebral:

Ingreso: ingreso para maduración fetal pulmonar y neuroprotección

Biometrias: Cada 1-2 semanas

Estudio Doppler: 48-72h

NST: 24h si \geq 28 s

Perfil biofísico: 48-72h

Maduración fetal: Si (24-34 s)

Finalización: 34 semanas

Tipo de parto: decisión individualizada

- CIR con DV \geq p95:

Ingreso: Si

Biometrias: Cada 1-2 semanas
Estudio Doppler: 24 h
NST: Diario si ≥ 28 s
Perfil biofísico: 24h
Maduración fetal: Si (24-34 s)
Finalización: 32s una vez completada la maduración fetal pulmonar y neuroprotección
Tipo de parto: cesárea electiva

- CIR con alteración hemodinámica grave (Doppler de la AU con fase diastólica revertida y/o Doppler del DV con fase atrial ausente o/y perfil biofísico $\leq 6/10$):

Ingreso: Si
Biometrias: Semanal
Estudio Doppler: 24h
NST: Cada 24 horas si ≥ 28 s
Perfil biofísico: 24h
Maduración fetal: Si (24-34 s)
Finalización: ≥ 28 s y una vez completada maduración fetal pulmonar y neuroprotección
Tipo de parto: cesárea electiva

- CIR con alteración hemodinámica muy grave (Doppler del DV con fase revertida):

Finalización inmediata si confirma
No esperar a maduración fetal
Si < 500 gr o < 26 semanas consensuar padres, neonatólogos y obstetras conducta expectante, dada alta mortalidad y morbilidad
Cesárea electiva

CRITERIOS DE FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN

Dependerá de las semanas de gestación en el momento del diagnóstico ya que es el principal determinante de la morbi-mortalidad fetal, criterios de finalización:

- 24-28 semanas:
Doppler con alteración hemodinámica muy grave:
DV revertido confirmado en dos determinaciones y/o
En este caso valorar la actitud conjuntamente con el servicio de neonatología y la familia.
Se debe considerar
Si PFE < 500 gr valorar actitud expectante vs ILE
Si DV revertido en la primera exploración Doppler del caso, probablemente acidosis con posible repercusión neurológica, valorar actitud expectante vs ILE

- 28-32 semanas, cualquiera de las siguientes:
Doppler con alteración hemodinámica grave confirmado en dos determinaciones:
Flujo reverso en la arteria umbilical y/o DV ausente
NST con deceleraciones no catalogables o DIPS tipo II. Variabilidad <5 en NST de 40 min
Perfil biofísico <6 en dos determinaciones separadas >12h

- >32 semanas:
Doppler con DV IP>P95
NST con deceleraciones no catalogables o DIPS tipo II. Variabilidad <5 en NST de 40 min
Perfil biofísico <6 en dos determinaciones separadas >12h

- 34-37 semanas, cualquiera de las siguientes:
Doppler con aumento severo de resistencias placentarias y/o VD cerebral: Flujo diastólico ausente en AU y/o IP ACM <P5
NST con deceleraciones no catalogables o DIPS tipo II. Variabilidad <5 en NST de 40 min
Perfil biofísico <6 en dos determinaciones separadas >12h

- 37 semanas, cualquiera de las siguientes:
Alteración Doppler: Aumento de resistencia en la AU y/o VD cerebral
Columna máxima <1
NST con sospecha de pérdida del bienestar fetal

Protocolo CIR

Tabla 1. Curvas de referencia de peso fetal según la edad gestacional y sexo en la población catalana (Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya. Programa de Salut Maternoinfantil, Direcció General de Salut Pública, Departament de Salut. ISBN: 978-84-8124-253-9)

Tabla 1A. Sexo masculino

■ Pes en néixer: mitjana observada, desviació estàndard i percentils puntuals empírics. Embaràs únic, sexe masculí.

Setmanes de gestació (completas)	n	Mitjana	DE	Percentils								
				3,00	5,00	10,00	25,00	50,00	75,00	90,00	95,00	97,00
26	45	873	143	527	605	664	797	885	1.000	1.061	1.088	1.103
27	49	1.030	174	604	650	783	960	1.050	1.115	1.223	1.302	1.434
28	63	1.110	245	707	729	777	939	1.110	1.250	1.397	1.493	1.678
29	98	1.261	261	800	811	880	1.070	1.310	1.431	1.550	1.670	1.737
30	141	1.413	286	866	910	997	1.243	1.405	1.580	1.798	1.845	2.006
31	209	1.581	333	867	968	1.123	1.367	1.600	1.810	1.990	2.092	2.192
32	288	1.816	356	1.100	1.149	1.321	1.600	1.840	2.060	2.268	2.378	2.460
33	470	2.006	347	1.270	1.350	1.504	1.809	2.035	2.251	2.420	2.513	2.589
34	1.075	2.259	367	1.490	1.580	1.790	2.050	2.275	2.500	2.720	2.870	2.930
35	1.845	2.544	446	1.660	1.780	2.010	2.270	2.530	2.800	3.070	3.300	3.440
36	3.954	2.770	432	1.950	2.061	2.240	2.500	2.770	3.040	3.300	3.490	3.620
37	10.037	2.972	425	2.165	2.290	2.450	2.700	2.964	3.235	3.500	3.670	3.800
38	23911	3.171	407	2.410	2.520	2.670	2.900	3.160	3.430	3.690	3.850	3.955
39	39.807	3.320	396	2.600	2.700	2.830	3.050	3.300	3.570	3.830	3.990	4.080
40	38.311	3.437	406	2.700	2.800	2.940	3.160	3.420	3.700	3.960	4.120	4.230
41	19.509	3.541	419	2.795	2.880	3.024	3.280	3.530	3.800	4.080	4.250	4.370
42	2.793	3.580	428	2.800	2.900	3.000	3.300	3.560	3.850	4.120	4.280	4.420
43	69	3.651	557	2.267	2.588	2.816	3.220	3.585	3.940	4.189	4.309	4.404

DE: Desviació estàndard.

Protocolo CIR

Tabla 1. Curvas de referencia de peso fetal según la edad gestacional y sexo en la población catalana (Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya. Programa de Salut Maternoinfantil, Direcció General de Salut Pública, Departament de Salut. ISBN: 978-84-8124-253-9)

Tabla 1B. Sexo femenino

■ Pes en néixer: mitjana observada, desviació estàndard i percentils puntuals empírics. Embaràs únic, sexe femení.

Setmanes de gestació (incompletes)	n	Mitjana	DE	Percentils								
				3,00	5,00	10,00	25,00	50,00	75,00	90,00	95,00	97,00
26	30	802	133	505	517	580	729	820	900	966	973	978
27	46	954	191	589	607	645	855	945	1.062	1.231	1.291	1.334
28	73	1.104	208	660	720	815	950	1.100	1.290	1.360	1.370	1.384
29	79	1.165	253	729	753	845	1.018	1.170	1.310	1.420	1.516	1.594
30	125	1.379	364	791	829	909	1.167	1.360	1.557	1.905	2.147	2.227
31	169	1.487	353	820	928	1.016	1.200	1.495	1.739	1.979	2.080	2.116
32	227	1.693	371	1.042	1.070	1.160	1.450	1.690	1.978	2.169	2.273	2.335
33	380	1.925	397	1.115	1.237	1.415	1.690	1.930	2.163	2.455	2.601	2.701
34	799	2.164	394	1.342	1.450	1.620	1.920	2.170	2.400	2.684	2.809	2.930
35	1.425	2.489	460	1.640	1.766	1.969	2.200	2.480	2.732	3.050	3.262	3.409
36	3.167	2.663	427	1.840	1.960	2.140	2.400	2.650	2.915	3.180	3.380	3.520
37	8.447	2.851	413	2.080	2.200	2.350	2.590	2.850	3.100	3.360	3.540	3.660
38	20.411	3.045	392	2.330	2.420	2.580	2.790	3.040	3.300	3.550	3.700	3.810
39	36.967	3.188	384	2.500	2.590	2.720	2.930	3.175	3.430	3.680	3.840	3.940
40	36.743	3.300	387	2.610	2.700	2.820	3.036	3.285	3.550	3.800	3.950	4.060
41	18.568	3.392	396	2.690	2.780	2.904	3.120	3.370	3.650	3.900	4.063	4.180
42	2.563	3.437	402	2.720	2.800	2.960	3.180	3.420	3.690	3.950	4.140	4.250
43	44	3.234	447	2.181	2.533	2.640	3.000	3.225	3.479	3.807	3.898	4.021

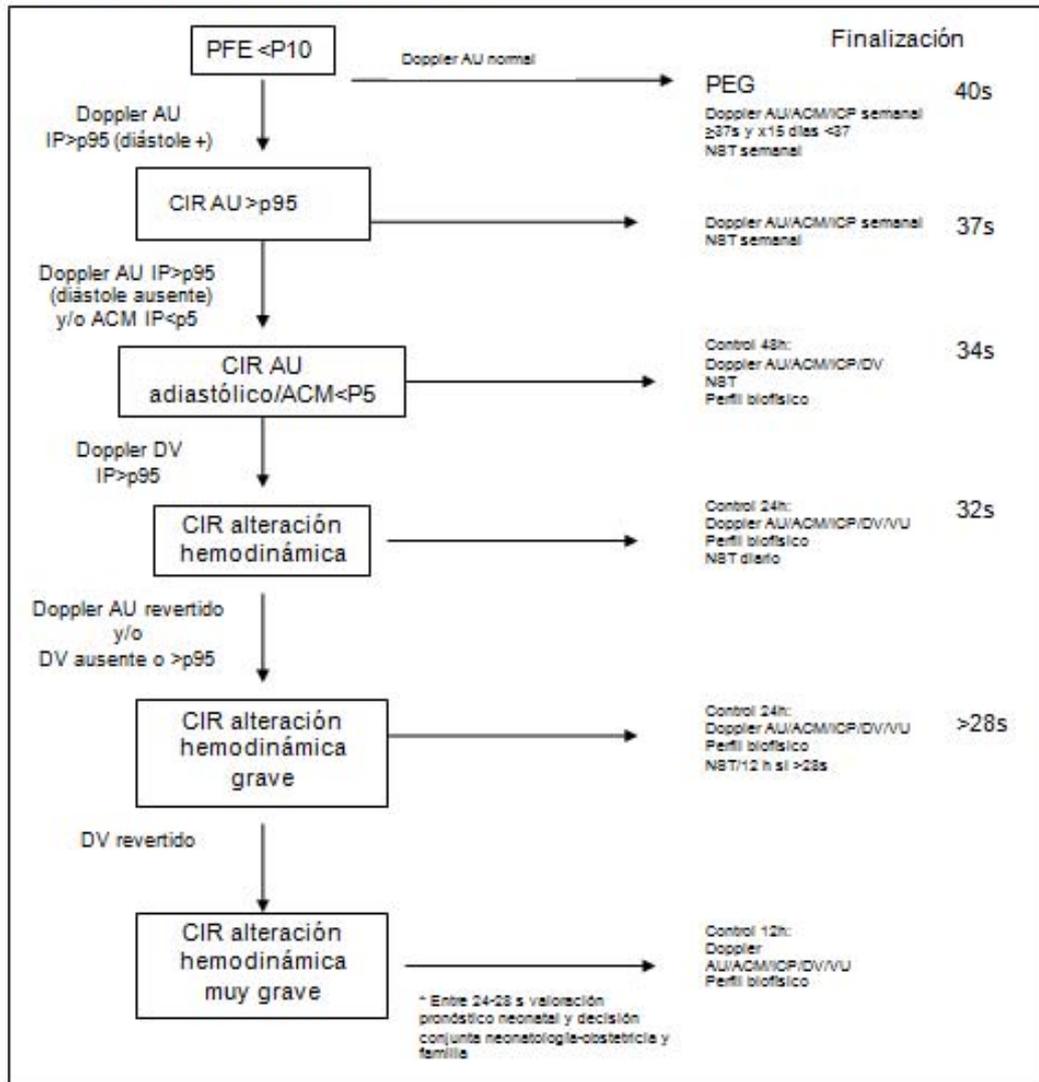
DE: Desviació estàndard.

Tabla 2. Índices de referencia Doppler según la edad gestacional

EG (s)	IPAU (p95) ¹	IPACM(p5) ¹	ICP (p5) ²	PVS (1.5MoM) ³	IPDV (p95) ⁴	IPCVCI (p95) ⁵	IPmUt (p95) ⁶
20	2.01	1.37	0.65	38	0.89	0.81	-
21	1.96	1.4	0.75	40	0.88	0.78	-
22	1.9	1.45	0.85	42	0.87	0.75	-
23	1.85	1.47	0.92	44	0.86	0.72	-
24	1.79	1.5	1	46	0.85	0.68	1.30
25	1.73	1.51	1.05	48	0.83	0.66	1.24
26	1.69	1.52	1.1	50	0.82	0.64	1.18
27	1.64	1.53	1.15	52	0.81	0.62	1.13
28	1.6	1.53	1.2	55	0.80	0.60	1.08
29	1.58	1.53	1.23	58	0.79	0.57	1.04
30	1.54	1.52	1.25	61	0.78	0.55	1.00
31	1.5	1.51	1.27	64	0.76	0.53	0.97
32	1.48	1.5	1.28	67	0.75	0.52	0.94
33	1.46	1.47	1.27	70	0.74	0.50	0.92
34	1.43	1.43	1.27	73	0.73	0.48	0.90
35	1.42	1.4	1.25	76	0.72	0.47	0.88
36	1.41	1.37	1.22	80	0.71	0.45	0.87
37	1.4	1.32	1.17	84	0.70	0.43	0.86
38	1.4	1.28	1.13	-	0.68	0.41	0.85
39	1.4	1.21	1.08	-	0.89	0.40	0.85
40	1.4	1.18	1	-	0.88	0.39	0.85

1) Arduini D J Perinat Med 1990;18:165; 2) Baschat AA UOG 2003 ;21:124; 3) Mari G N Engl J Med 2000;342:9; 4) Hecher K UOG 1994;4:381; 5) Rizzo G UOG 1996;7:401; 6) Gomez O, UOG 2008; 32: 128-32.

Figura 1. Esquema de la conducta a seguir:



REFERENCIAS

- 1 Hadlock FP et al. Am J Obstet Gynecol 1985; 151(3): 333
- 2 Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya. Programa de Salut Materno-infantil, Direcció General de Salut Pública, Departament de Salut. ISBN: 978-84-8124-253-9.
- 3 Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. Pediatrics 1988; 82:83.
- 4 Mendez H. Introduction to the study of pre- and postnatal growth in humans: a review. Am J Med Genet 1985; 20:63.
- 5 Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:547.
- 6 Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetuses: another step in the right direction. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 111-118
- 7 Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev 2010; :CD007529.
- 8 De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I, Robertson WB. The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1980; 137: 58-70
- 9 Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 138-46
- 10 Llurba E, Carreras E, Gratacós E, Juan M, Astor J, Vives A, et al. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol Int; 2009, 275613

11 Severi FM, Bocchi C, Visentin A, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstetrics and Gynecology* 2002; 19: 225-8

12 Baschat AA. Fetal growth restriction: from observation to intervention. *J Perinat Med*, 2010; 38: 239-246

13 Ghosh GS, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome in growth restricted fetuses delivered at term. *BJOG* 2009; 116: 424-30

14 Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 191-195

15 Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides KH. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocities studies. *Circulation* 1995; 91: 129-38

16 Turan OM, Turan S, Erg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. The duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 4

17 Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003, 22: 240-245

18 Alfirevic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000038.

19 Baschat AA, Galan HI, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 41-47

20 Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001068

21 Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564-70

22 Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253-61

23 Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011, 10.1016/S0140-6736(10)62233-7, published online April 14

24 Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post, JA, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ*, 2010, 341:c7087

ANEXO B. HOJA INFORMATIVA PARA EL SEGUIMIENTO A LOS 3-4 AÑOS



Información al paciente para estudio en el que se obtiene una muestra adicional de sangre

Proyecto de investigación titulado "EVOLUCIÓN POSTNATAL DE PACIENTES CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y RELACIÓN CON MARCADORES PRENATALES"

Investigador principal Dra. CANDEL

Servicio UNIDAD DE NEONATOLOGÍA, OBSTETRICIA Y BIOQUÍMICA HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRÓN (HUVH)

Promotor Dra. LLURBA, UNIDAD DE OBSTETRICIA HUVH

Objetivos:

Le solicitamos la participación de su hijo en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento del retraso de crecimiento y de los factores prenatales que pueden predisponer al desarrollo de diferentes complicaciones en la infancia y edad adulta, pudiendo repercutir en una disminución de la calidad de vida de las personas afectadas.

Beneficios:

Es posible que su hijo no obtenga un beneficio directo de su participación en este estudio. Sin embargo, el mejor conocimiento del retraso de crecimiento intrauterino y de la identificación de posibles factores relacionados con su evolución posterior podría beneficiar en un futuro a otros niños afectados y contribuir a un mejor conocimiento, prevención y tratamiento del retraso de crecimiento intrauterino y de sus posibles complicaciones.

Si decide autorizar la participación de su hijo en el estudio, es posible que en el análisis de sus muestras y de la prueba de imagen se obtenga información relevante para su salud. De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos que se obtengan en el curso del estudio.

Procedimientos del estudio:

Si decide participar, se le realizará a su hijo una historia clínica y exploración física detalladas, una evaluación cognitiva mediante el Test de Bayley (duración de 1 hora aproximadamente), una encuesta sobre desarrollo psicomotor (ASQ), una densitometría corporal (técnica de imagen) y una extracción adicional de 6 ml de sangre para análisis de marcadores bioquímicos, hormonales y hematológicos -sin estudio genético-.

Molestias y posibles riesgos:

- La densitometría corporal es una prueba sencilla que no requiere ni colocación de vía ni administración de contraste, que si el paciente se mantiene quieto dura unos 5-10 minutos y no requiere sedación. Asimismo supone una dosis de radiación ionizante mínima (menos que una décima parte de una radiografía simple).
- La toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la extracción de sangre.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por la Dra CANDEL, o

por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del Hospital Universitario Vall d'Hebrón (HUHV), designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. CANDEL del Servicio de NEONATOLOGÍA.
Tel. 635473170.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

ANEXO C. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL SEGUIMIENTO A LOS 3-4 AÑOS



Consentimiento informado para menores de 12 años

Título del estudio: "EVOLUCIÓN POSTNATAL DE PACIENTES CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y RELACIÓN CON MARCADORES PRENATALES"

Yo _____
(nombre y apellidos del padre, madre o representante legal)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He hablado con: Dra. CANDEL (nombre del investigador).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que se puede retirar del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que _____
(nombre y apellidos del participante)

de quien soy representante legal, participe en el estudio.

Fecha y firma
del representante legal

Fecha y firma
del investigador