

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA



**SENSIBILIDAD A INSULINA, INSULIN-GROWTH  
FACTOR I Y PRESIÓN ARTERIAL EN RELACIÓN  
A DESNUTRICIÓN POSTNATAL EN  
PREMATUROS.**

TESIS DOCTORAL

**Dña. Lucía María Sanguino López**

DIRECTORES:

Dr. Vicente María Bosch Giménez. Universidad de Murcia

Dr. Antonio Miguel Picó Alfonso. Universidad Miguel Hernández.

Alicante, 2016



## **AGRADECIMIENTOS**

De corazón quiero dar las gracias a todas las personas que siempre están cerca y que, de una forma u otra, me han ayudado a que el trabajo de tantos años se vea hoy plasmado en esta "Tesis Doctoral".

A mi familia, porque sé que es difícil compensaros de todo el tiempo que mi profesión "NOS quita". A Mario, mi compañero de vida, por todas las veces que ha sabido "hacerse cargo de todo" para que yo pudiera dedicarme a "La Tesis". A mis hijos, Joaquín, Martín y María, que son siempre la luz de mi vida, por haber sabido entender que "mamá ahora no puede porque tiene que trabajar".

A mis padres, que hasta ahora no me sueltan la mano para guiarme en el camino de la vida. A vosotros os debo todo lo que soy y lo que he hecho. A mi abuela por todo el cariño y tiempo que ha dedicado a sus nietos.

A mis hermanos: a Elena, que fue la primera doctoranda a la que vi defender una tesis y ha sido ejemplo para mí, en eso y otras muchas cosas. A Nacho, que intenta disimularlo, pero siempre se preocupa por todos.

A mis directores de tesis, que se han complementado perfectamente para lograr un magnífico trabajo en equipo:

Gracias Vicente por la idea original, por tu ayuda incondicional desde el primer al último minuto de trabajo, por la fuerza que transmites y por esa capacidad tuya de hacer que todo parezca fácil.

Gracias Antonio por todo el esfuerzo y el tiempo dedicado, por la profesionalidad y el interés que has demostrado en la revisión de este trabajo, por todo lo que me has enseñado.

A Miriam, mi compañera de batallas y mi amiga... sin ella esta tesis no estaría terminada y el trabajo de cada día en Neonatos no sería el mismo. Al Dr. Sánchez-Payá por su paciencia y ayuda con la estadística.

A todos mis compañeros y compañeras de Neonatos, especialmente a "la jefa", la doctora García, que siempre cuida de todos nosotros. Gracias Reme por todo el apoyo y facilidades para sacar adelante este trabajo.

A todos los niños que han participado en este proyecto y a sus familias, por su generosidad y buena voluntad de colaboración.

A mi profesión, la más maravillosa de todas, porque después de tantos años sigo teniendo ilusión de aprender y de cada día ir a trabajar dispuesta a dar lo mejor de mi misma para mejorar la vida de nuestros pequeños grandes pacientes.



# ÍNDICE

<b>Introducción</b> .....	1
1.- Teoría del origen fetal de la enfermedad.....	3
2.- La “programación fetal” y otras teorías explicativas.....	4
3.- Desnutrición fetal y riesgo de síndrome metabólico.....	7
3.1. Bajo peso al nacimiento- resistencia a insulina- D. mellitus 2.....	10
3.2. Bajo peso al nacimiento y aumento de la presión arterial.....	13
3.3. Bajo peso al nacimiento y dislipemia.....	14
3.4. Bajo peso al nacimiento y obesidad.....	14
4.- Crecimiento postnatal: catch-up y riesgo metabólico.....	16
5. - Insulin growth factor-I y riesgo metabólico.....	19
6.- Prematuridad, retraso del crecimiento extrauterino y riesgo metabólico....	21
6.1. Conceptos generales de la prematuridad.....	22
6.2. Prematuridad y Restricción extrauterina del crecimiento.....	28
6.3. Prematuridad y aumento del riesgo metabólico.....	31
<b>Justificación</b> .....	37
<b>Hipótesis</b> .....	41
<b>Objetivos</b> .....	45

<b>Material y métodos</b> .....	49
1.- Diseño y sujetos de estudio.....	51
2.- Tamaño de la muestra.....	52
3.- Método de muestreo.....	53
4.- Variables.....	54
4.1. Variables descriptivas.....	54
4.2. Variable explicativa: retraso del crecimiento extrauterino.....	64
4.3. Variables resultado: antropométricas, analíticas y presión arterial.....	64
5.- Análisis estadístico.....	68
<b>Resultados</b> .....	69
1.- Sujetos de estudio.....	71
2.- Descripción de la muestra.....	73
2.1. Comparación de prematuros y recién nacidos a término.....	73
2.2. Comparación de prematuros con y sin retraso del crecimiento extrauterino.....	75
2.3. Resumen del descriptivo de la muestra.....	84
3.- Resultados al casi-término.....	85
3.1. Variable explicativa: retraso del crecimiento extrauterino....	85
3.2. Variables antropométricas.....	85
3.3. Variables analíticas: insulinemia, HOMA e IGF-I.....	86
3.4. Aportes nutricionales y relación con variables analíticas..	89
3.5. Presión arterial sistólica y diastólica.....	89
3.6. Análisis multivariante.....	91
3.7. Resumen de resultados al casi-termino.....	99

4.- Resultados en el primer año de seguimiento.....	100
4.1. Variables antropométricas.....	100
4.2. Variables analíticas: insulinemia, HOMA e IGF-I.....	110
4.3. Relación entre variables analíticas e incrementos de peso y longitud en distintos intervalos del primer año de seguimiento.....	111
4.4 Aportes nutricionales y relación con variables analíticas al año....	113
4.5. Presión arterial durante el primer año de vida.....	118
4.6. Análisis multivariable.....	121
4.7 Resumen de resultados durante el primer año de seguimiento.....	126
5.- Resultados en el segundo año de seguimiento.....	127
5.1. Variables antropométricas.....	127
5.2. Variables analíticas: insulinemia, HOMA e IGF-I.....	141
5.3. Relación entre variables analíticas a los dos años e incrementos de peso y longitud en distintos intervalos de tiempo a lo largo de todo el seguimiento.....	147
5.4. Relación entre variables analíticas a los dos años y aportes nutricionales durante el ingreso y durante el seguimiento.....	150
5.5. Presión arterial durante el segundo año de seguimiento.....	152
5.6. Análisis multivariable.....	154
5.7. Resumen de resultados durante el segundo año de seguimiento.....	159

<b>Discusión</b> .....	161
1. – Discusión del método.....	163
1.1. Curvas de crecimiento.....	164
1.2. Definición de recién nacido pequeño para la edad gestacional y de retraso del crecimiento extrauterino.....	164
1.3. Cuantificación de la sensibilidad a la insulina.....	165
1.4. Limitaciones.....	168
1.5. Fortalezas.....	168
2.- Discusión de Resultados.....	169
2.1. Características de la muestra.....	169
2.2. Prevalencia de retraso del crecimiento extrauterino.....	170
2.3 Sensibilidad a insulina.....	170
2.4. Concentraciones de IGF-I.....	174
2.5. Presión arterial sistólica y diastólica.....	176
<b>Conclusiones</b> .....	179
<b>Bibliografía</b> .....	183
<b>Anexos</b> .....	201
1. Hoja de recogida de datos de RNPT durante ingreso en Neonatos	
2. Hoja de recogida de datos de RNT durante ingreso en maternidad	
3. Hoja de recogida de datos durante el seguimiento	

# INTRODUCCIÓN





## **1.- TEORÍA DEL ORIGEN FETAL DE LA ENFERMEDAD.**

La primera causa de muerte en el mundo occidental son las enfermedades cardiovasculares, motivo por el cual se les considera un problema mayor de Salud Pública. En adultos, estudios epidemiológicos han identificado como principales factores responsables la hipertensión arterial, la obesidad, la hipercolesterolemia, la resistencia a la insulina, la diabetes y el tabaquismo. Pero estas conocidas causas de enfermedad cardiovascular solo explican en parte las diferencias de riesgo relativo entre distintas poblaciones y distintos individuos. A finales de la década de los 80, aparecen los primeros estudios epidemiológicos que relacionan el bajo peso al nacimiento, como marcador del retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), con un aumento del riesgo cardiovascular a medio-largo plazo. Barker y colaboradores plantean una posible y en principio sorprendente relación, entre la afectación del crecimiento fetal y un aumento del riesgo de enfermedad isquémica cardíaca en la edad adulta. El punto de partida fue la apreciación de importantes diferencias en las tasas de mortalidad por enfermedad isquémica miocárdica en diferentes áreas de Gran Bretaña y el hecho de que estas diferencias geográficas se correlacionaban con las diferencias regionales en la mortalidad infantil<sup>1</sup>. Realizaron entonces un amplio estudio con 15.664 varones en el que se analizó la relación entre las distintas causas de muerte y el peso al nacimiento y al año de edad<sup>2</sup>. Los varones que pesaron al nacimiento menos de 5.5 libras (unos 2,5 Kg) tuvieron las mayores tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica. También el peso al año predecía mayor riesgo de muerte por esta patología, de manera que los adultos con un peso al año de vida menor a 18 libras (unos 8 Kg) tuvieron 3 veces más mortalidad por cardiopatía isquémica que los que pesaba más de 27 libras (unos 12Kg). Esta relación no se encontró con otras causas de muerte como la EPOC o el cáncer de pulmón, ni tampoco con la tasa de mortalidad global. Con estos datos, los autores concluyeron que procesos que afectan el crecimiento en la vida prenatal o postnatal temprana, influyen en el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en la vida adulta.

Desde entonces, han sido muchos los estudios que han relacionado el bajo peso al nacimiento con riesgos para la salud a largo plazo, incluyendo hipertensión arterial (HTA), intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y aumento de enfermedad cardiovascular<sup>3,4</sup>. Estas condiciones se englobarían en lo que hoy conocemos como síndrome metabólico y su relación con el bajo peso se ha encontrado de forma repetida en modelos animales y en numerosos estudios tanto poblacionales como experimentales, independientemente del origen étnico, la edad, el peso actual y otros posibles factores de confusión<sup>5-7</sup>.

## 2.- LA “PROGRAMACIÓN FETAL” Y OTRAS TEORÍAS EXPLICATIVAS

En relación a este posible origen fetal de la enfermedad adulta encontramos como principal modelo explicativo la llamada hipótesis del “fenotipo ahorrativo” (*thrifty phenotype*) de Barker<sup>8,9</sup>. Propone que la asociación entre el escaso crecimiento fetal y el subsecuente desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y otros factores de riesgo cardiovascular, es producto de la *plasticidad fenotípica* o capacidad de un organismo con un genotipo dado, de modificar su fenotipo en respuesta a cambios en el entorno. Es decir, el ambiente adverso que supone la subnutrición fetal genera una respuesta adaptativa que, con el objetivo de ahorrar energía y nutrientes durante la gestación para el desarrollo del cerebro y órganos principales, produce cambios en el metabolismo de la glucosa y la insulina. Pero estos cambios que resultan adaptativos intrauterinamente pueden predisponer en la vida futura al desarrollo de obesidad con su comorbilidad asociada, especialmente si el individuo se expone a una sobrecarga de nutrientes en la vida postnatal<sup>7,10</sup>.

El hecho de que acontecimientos durante la vida fetal puedan dar lugar a cambios estructurales o funcionales definitivos, lleva al importante concepto de *programación* o *imprinting* fetal, que implica que, independientemente de la herencia, eventos únicos en la vida son capaces de generar respuestas adaptativas que desembocan en cambios permanentes.

Probablemente, esta programación no se restringe a la vida fetal sino que también puede ocurrir en otros “periodo ventana” críticos, como el periodo postneonatal temprano o la pubertad<sup>11</sup>. Como un posible mecanismo etiopatogénico del *imprinting* se ha propuesto la metilación del ADN que conduciría a cambios permanentes en la expresión de genes, cambios estructurales en órganos y sistemas (masa total corporal, vascularización..) y alteraciones de la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y del eje simpático-adrenal<sup>12</sup>. En adultos con bajo peso al nacimiento se han encontrado concentraciones plasmáticas alteradas de hormonas como insulina, catecolaminas, cortisol, GH e IGF-I, lo que apoya la hipótesis de que la enfermedad en el periodo adulto pueda tener su inicio en la vida uterina, al menos en parte, como resultado de alteraciones en el desarrollo de importantes ejes endocrinos, provocadas por las condiciones nutricionales subóptimas. Así, el “*fenotipo ahorrativo*” consecuencia de la subnutrición fetal, estaría caracterizado por un aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a hormonas como la insulina y los glucocorticoides, para asegurar la supervivencia maximizando la entrega de energía y el crecimiento intraútero en estas condiciones desfavorables. Pero postnatalmente, especialmente si la disponibilidad de nutrientes excede la estimada prenatalmente, la respuesta compensatoria que ha permitido la supervivencia en un ambiente intrauterino adverso (*plasticidad fenotípica*), podría convertirse en maladaptativa, generando un sobreestímulo del crecimiento que desembocará en un importante incremento del depósito de tejido graso, con un papel fundamental en el desarrollo de resistencia insulínica en etapas más avanzadas de la vida<sup>4</sup>.

Otra teoría propuesta ha sido la del “*genotipo ahorrativo*” (*thrifty genotype*), que defiende que es una predisposición genética la que propicia la supervivencia de determinados individuos en situación de malnutrición, y después, a largo plazo, resulta en consecuencias metabólicas negativas<sup>13</sup>.

También se ha llamado la *hipótesis de la insulina fetal*, porque basándose en que la insulina es uno de los principales factores determinantes del crecimiento fetal, y en que alteraciones monogénicas que afectan la secreción y la resistencia a la insulina también alteran el crecimiento intrauterino, defiende como factor etiopatogénico central la existencia de distintas mutaciones genéticas o polimorfismos que favorecen la resistencia a la insulina y seleccionan sujetos portadores con ventaja en cuanto a supervivencia en condiciones de subnutrición (gracias a una menor tasa de crecimiento fetal), pero que en la vida futura se ven perjudicados cuando el aporte nutricional es adecuado o incluso, como ocurre en nuestras sociedades occidentales modernas, excesivo. Es decir, la determinación genética a la insulín-resistencia sería el origen de un crecimiento fetal pobre y posteriormente de todas las consecuencias metabólicas adversas asociadas a este.

Sin embargo, son varias las razones que no permiten aceptar un modelo puramente genético para explicar las consecuencias del retraso del crecimiento intrauterino: la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y el bajo a peso al nacimiento se ha demostrado en poblaciones con distinto origen étnico, lo que sugiere que ésta asociación, es independiente de que haya una predisposición genética a la diabetes tipo2 (como pasa en la India) o no la haya<sup>6</sup>; los estudios realizados en poblaciones expuestas a hambruna, que demuestran la gran importancia del ambiente nutricional desfavorable<sup>14,15</sup>; las relativamente escasas mutaciones descritas en relación a una insulín-resistencia de origen genético<sup>16,17</sup> y los trabajos realizados en gemelos, que encuentran que entre gemelos monocigotos, los que desarrollan diabetes tienen peso al nacimiento significativamente más bajos que sus hermanos genéticamente idénticos<sup>18-20</sup>. Probablemente la mejor explicación de esta asociación implique la combinación de ambos factores, genéticos y ambientales<sup>6,17,21</sup>.

### **3.- DESNUTRICIÓN FETAL Y RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO**

Se puede definir el Retraso del Crecimiento Intrauterino (RCIU) como el fallo del feto para alcanzar su potencial intrínseco de crecimiento, por alteraciones fetales anatómicas o funcionales y/o por enfermedades en la unidad feto-placenta-materna<sup>22</sup>. El RCIU puede ser simétrico, si hay afectación del peso, longitud y perímetro cefálico (lo que generalmente indica un proceso originado precozmente en la gestación); o asimétrico, cuando el peso se afecta más que la longitud y no se afecta el perímetro cefálico (lo que sugiere un proceso que ocurre en la gestación avanzada). El RCIU asimétrico suele relacionarse con alteración de la función uteroplacentaria o con un déficit de nutrientes. En estos casos, el crecimiento fetal es normal hasta que la tasa de crecimiento supera la provisión de sustratos, generalmente en el 3º trimestre. El peso fetal es el primer parámetro en afectarse porque incluso una ligera disminución en el sustrato de energía limita el glicógeno fetal, la formación de grasa y el crecimiento muscular. El crecimiento óseo y la longitud se afectan menos y el perímetro cefálico suele conservarse dentro de límites normales, gracias a fenómenos de redistribución del gasto cardíaco que dan preferencia a la entrega de sustrato al cerebro.

El síndrome metabólico se ha definido como la asociación de varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y de diabetes mellitus tipo 2. En 1988, Reaven observó que algunos factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia, la HTA y la hiperglucemia solían aparecer agrupados, y denominó a esta asociación Síndrome X<sup>23</sup>. Postuló que la insulinoresistencia desempeñaba un papel central en su fisiopatología, por lo que también se le denominó síndrome de insulinoresistencia. Hoy se prefiere el nombre de síndrome metabólico y son varias las organizaciones sanitarias internacionales que han propuesto guías clínicas para facilitar su diagnóstico y seguimiento.

La mayoría de estudios determinan la prevalencia de síndrome metabólico a partir de los criterios definidos para adultos en el NCEP- ATP III (National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III).<sup>24</sup> Según estos criterios, el síndrome metabólico en adultos viene definido por al menos 3 de los 5 criterios mayores:

- Obesidad determinada por perímetro abdominal: circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres
- Hipertensión arterial ( $\geq 130/85$  mmHg)
- Concentraciones bajas de HDL-colesterol (< 40mg/dl en hombres y < 50mg/dl en mujeres)
- Hipertrigliceridemia (TG  $\geq 150$  mg/dl)
- Intolerancia a la glucosa (glucemia en ayunas  $\geq 110$ mg/dl)

En niños no hay una definición estándar de síndrome metabólico; En niños en edad escolar (6-11 años) Boney y colaboradores<sup>25</sup> definen el síndrome metabólico cuando se cumplen al menos dos de los siguientes criterios:

- Obesidad definida como IMC >p85 para la edad y sexo
- Hipertensión arterial definida como PAS/ PAD > p95 para la edad y sexo
- Concentraciones de HDL-colesterol < p5 para la edad
- Hipertrigliceridemia : TG en ayunas > p95 para la edad
- Intolerancia a la glucosa (glucemia en ayunas > 110mg/dl o glucemia dos horas postprandial >140mg/dl)

Como la Federación Internacional de Diabetes ha recomendado no realizar el diagnóstico de síndrome metabólico como entidad en niños menores de 10 años, otros autores<sup>26</sup> han preferido utilizar en niños pequeños (2 años) el término de “componentes del síndrome metabólico”, con los siguientes criterios: z-score IMC>2, PAD o PAD  $\geq$  p90, HDL <40mg/dl, TG en ayunas > 87mg/dl, glucemia en ayudas >100mg.

En la infancia se ha descrito una prevalencia del síndrome metabólico del 2-3%, que en población obesa prepuberal alcanzaría cifras superiores, hasta del 18%<sup>27-29</sup>. Un reciente estudio en nuestro país realizado en 976 niños entre 10 y 15 años, encontró una prevalencia de síndrome metabólico del 3.8% en niños y del 5.4% en niñas, destacando como factor protector el haber recibido lactancia materna más de 6 meses<sup>30</sup>. Numerosos estudios han evidenciado una relación entre el síndrome metabólico y el bajo peso al nacimiento en recién nacidos a término y aunque menos estudiada y con más controversias, también se ha descrito esta asociación en niños prematuros y en niños grandes para la edad gestacional, especialmente en hijos de madre con diabetes gestacional<sup>25</sup>.

En la ciudad de Haguenau (Francia), Jaquet y colaboradores<sup>31</sup> estudiaron 734 adultos jóvenes nacidos "*pequeños para la edad gestacional*" (PEG, definido como peso al nacimiento <p10 para edad gestacional y sexo), con edades gestacionales entre 32 y 42 semanas, frente a 886 controles con similares edades gestacionales y peso al nacimiento "*adecuado a la edad gestacional*" (AEG, definido como peso >p10 y < p75 para la edad gestacional y sexo). Encontraron diferencias significativas en los valores medios de todos los componentes del síndrome metabólico valorado a los 22 años de edad. Basándose en los criterios NCEP- ATP III, el síndrome metabólico fue 6 veces más común en individuos PEG que en los de peso adecuado (2,3% frente a 4 por mil). Sin embargo, hay que resaltar, que exceptuando la insulinorresistencia, en el resto de componentes del síndrome metabólico (hipertrigliceridemia, tolerancia a la glucosa, relación diámetro abdominal /cadera, PAS y PAD), las diferencias fueron solo moderadas y probablemente de poca relevancia clínica a esta edad.

Dado el hecho de que entre los PEG con resistencia a la insulina no todos desarrollan síndrome metabólico, cabe especular que la evolución a partir de una situación de resistencia insulínica pueda depender de una suma de factores genéticos y ambientales (actividad física, edad, dieta...) que modifican la expresión y/o la edad de inicio del resto de parámetros del síndrome metabólico.

En este sentido, es de destacar el papel de la masa grasa, que potencia la resistencia a la insulina y los problemas metabólicos asociados a esta<sup>7,32</sup>. Además, y aunque de momento son considerados casi exclusivamente dentro del ámbito de la investigación, se han propuesto otros factores como posibles marcadores de riesgo de síndrome metabólico: aumento de la proteína C reactiva, aumento de leptina, aumento del cociente apolipoproteína B /apolipoproteína A y disminución de la adiponectina.<sup>29,33</sup>

Analizaremos ahora más detalladamente la relación entre el bajo peso al nacimiento y cada uno de los principales componentes del síndrome metabólico, comenzando por la resistencia a la insulina, que tiene un papel fisiopatológico central y en cierto grado precursor del resto de factores definitorios de este síndrome.

### ***3.1 Bajo peso al nacimiento- resistencia a insulina- diabetes mellitus 2***

La resistencia a la insulina implica la presencia de hiperinsulinemia y actualmente está bien establecido su papel central en el desarrollo del resto de condiciones definitorias del síndrome metabólico. Entre adultos jóvenes con antecedentes familiares de diabetes mellitus 2, el riesgo de desarrollar esta enfermedad se ha relacionado con la existencia de resistencia a la insulina (40% vs <5% en los insulinosensibles)<sup>34</sup>. En un estudio prospectivo realizado en 208 adultos sanos, no obesos, mayores de 30 años, a los que se dividió en percentiles según la sensibilidad a la insulina, Facchini y colaboradores encontraron que los sujetos con moderada-severa resistencia a la insulina tuvieron, a lo largo de un periodo de seguimiento de 4 a 11 años, un aumento marcado del riesgo de HTA, enfermedad coronaria, diabetes mellitus 2 y ACVA<sup>35</sup>.

En niños a término nacidos PEG, este papel crítico de la insulinoresistencia también ha sido demostrado de forma repetida en las últimas dos décadas.

Una de las dificultades a la hora de interpretar o comparar los distintos trabajos es el uso de múltiples métodos (insulinemia, test intravenoso de tolerancia a la glucosa, HOMA, índice Quicki, clamp euglicémico hiperinsulinémico...) para cuantificar la resistencia a la insulina. Además, el momento de valorar la resistencia a la insulina es muy variable en los distintos trabajos, desde la primera infancia al periodo adulto. En general, cuanto más tarde se evalúan las consecuencias del bajo peso al nacimiento, más evidentes son las alteraciones metabólicas. En este sentido, Jaquet y colaboradores encontraron que uno de cada tres sujetos nacidos PEG presentan en la tercera década de la vida resistencia a la insulina, determinada mediante el clamp euglicémico hiperinsulinémico<sup>4</sup>.

La presencia de resistencia o de disminución de la sensibilidad a la insulina en niños nacidos PEG se ha estudiado desde edades tempranas, incluyendo el periodo neonatal. De estos estudios se ha concluido que la disminución de la sensibilidad a la insulina puede aparecer de forma precoz, siendo especialmente probable en el llamado “periodo de catch-up” entre los 0 y 2 años de vida. También se ha demostrado que la resistencia a la insulina en estas edades tempranas, es en realidad solo de grado moderado<sup>32</sup>. De entre los trabajos llevados a cabo en la época neonatal destaca el realizado en Chile por Bazaes y Salazar<sup>36</sup>, que estudiaron las consecuencias del bajo peso al nacimiento sobre la tolerancia a la insulina y el metabolismo lipídico en niños de solo 2 días de edad. Los resultados de estos autores, que estudiaron 136 recién nacidos a término PEG frente a un grupo control de recién nacidos a término con peso AEG, son cuanto menos sorprendentes y algo contradictorios. Por un lado, los PEG tuvieron menor glucemia, menor insulinemia y mayor ratio glucosa/insulina (como indicador de sensibilidad a la insulina). Sin embargo, los PEG presentaron mayores concentraciones de ácidos grasos libres (AGL) y de b-OH-butirato (a pesar de que la insulina tiene efecto inhibitorio de la lipólisis y de la cetogénesis) y mayores concentraciones de IGFBP-1 (que es un sensible marcador de la acción de la insulina en el hepatocito, que inhibe su expresión).

La combinación de bajas concentraciones de insulina con una mayor sensibilidad periférica a dicha hormona parece un mecanismo adecuado a la condición de una disponibilidad de nutrientes limitada. Pero los hallazgos referidos en cuanto a los AGL y cuerpos cetónicos, parecen indicar que esta mayor sensibilidad a la acción de la insulina se da solo en lo que respecta a la disponibilidad de glucosa, pero no en la supresión de la lipólisis, cetogénesis y la formación hepática de IGFBP-1. Para explicar esta aparente contradicción se postula una posible intervención de hormonas contrainsulares, fundamentalmente de la GH, que de hecho, se ha encontrado elevada en las primeras semanas de vida en los PEG y tiene una potente acción lipolítica y cetogénica, propuesta como protectora del cerebro fetal y neonatal frente a la hipoglucemia.

Aunque son muchas las evidencias a favor de la asociación del bajo peso al nacimiento con el desarrollo futuro de diabetes mellitus 2, no hay todavía un claro acuerdo en el mecanismo subyacente a esta relación. La diabetes tipo 2 asociada al RCIU podría resultar de una disminución a la sensibilidad de insulina, de una disminución de la secreción de insulina o de una combinación de ambas. En un principio, Barker y colaboradores defendieron que la malnutrición intrauterina en un periodo crítico de la vida podía conducir a una permanente adaptación o “programación” del páncreas que resultaría en una alteración de la función de las células Beta, y consecuentemente en un déficit en la secreción de insulina<sup>37</sup>. Sin embargo, otros estudios<sup>38-40</sup> no encuentran evidencia de que haya un defecto de la secreción de insulina en jóvenes adultos nacidos PEG. Incluso, se ha encontrado que la morfología de los islotes pancreáticos de las células beta no difiere de forma significativa entre recién nacidos AEG y PEG<sup>41</sup>. En cualquier caso, no se puede descartar que exista un cierto grado de disfunción de las células Beta, que sería ampliado por la propia resistencia a la insulina, ya que se sabe que en la diabetes mellitus 2, la insulinoresistencia contribuye en si misma a la disfunción de las células beta por glucotoxicidad y lipotoxicidad<sup>10</sup>.

### **3.2. Bajo peso al nacimiento y aumento de la presión arterial**

Diversos estudios realizados tanto en pacientes pediátricos como en adultos han demostrado un aumento del riesgo de presentar cifras elevadas de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en sujetos nacidos a término pequeños para la edad gestacional<sup>5,31,42</sup>. En la patogenia de esta asociación es importante considerar, además del papel primordial del ambiente fetal-neonatal, posibles factores genéticos y biológicos implicados en la HTA. En este sentido, algunos autores han descrito un aumento del cortisol basal en recién nacidos PEG de ambos sexos<sup>43</sup> y de dihidroepiandrosterona (DHEA) en niñas con bajo peso al nacimiento<sup>44</sup> relacionándose los niveles altos de PAS con el aumento del cortisol (hombres) y de DHEA (en mujeres).

Por otro lado, varios estudios han encontrado que los individuos nacidos PEG sufren disfunción endotelial arterial, que se ha podido demostrar en lactantes<sup>45</sup>, niños<sup>46</sup> y adultos jóvenes<sup>47</sup>. Estudios ecográficos de la aorta en neonatos y estudios postmortem en fetos y niños pequeños sugieren que la afectación del crecimiento fetal, la exposición intraútero a hipercolesterolemia materna y la macrosomía en la diabetes gestacional pueden ser importantes factores de riesgo para cambios vasculares consistentes con los signos físicos precoces de aterosclerosis<sup>48</sup>. Ecográficamente destacan dos medidas muy interesantes en el ámbito de la investigación: la “*dilatación mediada por flujo*”<sup>46</sup>, que es un indicador de función arterial que mide la capacidad de la arteria a dilatarse en respuesta a un aumento del flujo sanguíneo inducido por compresión y posterior liberación (respuesta dependiente de endotelio), y el “*grosor de la íntima-media*” de la carótida, o mejor aun el grosor de la aorta abdominal (es localización preferente de las estrías grasas más precoces)<sup>49,50</sup>.

### **3.3. Bajo peso al nacimiento y dislipemia**

En muchos estudios se ha descrito una relación entre el bajo peso al nacimiento y la alteración del perfil lipídico<sup>49</sup>. La hipercolesterolemia puede ser en niños con bajo peso al nacimiento un hallazgo aislado<sup>14</sup>, pero la asociación entre el bajo peso y la dislipemia parecer ser más obvia cuando aparecen otros componentes del síndrome metabólico<sup>5,31</sup>. Algunos estudios, por el contrario, no encuentran asociación entre el bajo peso al nacimiento y alteraciones en el perfil lipídico<sup>32,51</sup>.

### **3.4. Bajo peso al nacimiento y obesidad.**

Durante los 6 primeros meses de gestación casi no existen depósitos de grasa en el feto y es durante los últimos 3 meses cuando ésta se deposita muy rápido. Los neonatos con RCIU presentan al nacimiento una disminución importante de la grasa corporal, que según Petersen, y colaboradores sería de 1/10 de la grasa de los RNT con peso adecuado a su EG<sup>52</sup>. Sin embargo, aunque el porcentaje total de masa grasa está disminuido, el tejido visceral adiposo está relativamente aumentado<sup>33</sup>. La marcada reducción del tejido grasa en los recién nacidos PEG se debe principalmente a una disminución del número de adipocitos. Pero los recién nacidos PEG que luego hacen un rápido catch-up en peso muestran un aumento en el porcentaje de masa grasa (tanto por hipertrofia como por hiperplasia de los adipocitos) con una mayor proporción de grasa de distribución central, incluso sin tener sobrepeso. Así, estudios en adultos jóvenes nacidos PEG describen mayor porcentaje de masa grasa respecto a jóvenes nacidos AEG, a pesar de tener ambos grupos de estudio índices de masa corporal similares<sup>4</sup>.

No solo se ha descrito un aumento a largo plazo del tejido adiposo en relación al peso bajo para la edad gestacional, sino también una disfuncionalidad del mismo<sup>6</sup>: aparición temprana de resistencia a la insulina en el tejido adiposo con alteración de la función anti-lipolítica, disregulación de la leptina y adiponectina, e hiperrespuesta en tejido subcutáneo abdominal de lipólisis secundaria a catecolaminas, siendo todos estos factores favorecedores de insulinoresistencia<sup>53</sup>.

Dada la importancia del tejido adiposo, entendido como órgano endocrino con papel activo en el desarrollo posterior de resistencia a la insulina y otras complicaciones metabólicas, es fundamental poder realizar una valoración precisa de la masa grasa o adiposidad. Podemos estimar la adiposidad mediante el índice de masa corporal -IMC=  $\text{Peso(kg)}/\text{Longitud(m)}^2$ - y mediante el grosor de los pliegues cutáneos, ambos con una buena correlación con la determinación de masa grasa por densitometría dual de fotones (DPA), considerada prueba de referencia<sup>52</sup>.

Un concepto a destacar en relación al aumento del tejido graso es la “*edad de rebote de adiposidad*”, que se define como la edad en la que se alcanza el IMC más bajo entre el año y los 12 años (generalmente encontramos disminución del IMC desde los 2 hasta los 6 años, para luego volver a aumentar). En un estudio amplio, aunque retrospectivo, Eriksson y colaboradores<sup>54</sup> encontraron que la incidencia de diabetes 2 en el periodo adulto en Finlandia disminuía desde un 8,6% en personas cuyo “rebote de adiposidad” ocurría antes de los 5 años, a solo un 1,8% en aquellos en que esto sucedía después de los 7 años ( $p < 0,001$ ). Además encontraron una correlación significativa entre el bajo peso al nacimiento y el desarrollo de diabetes tipo 2 en el periodo adulto y fueron los niños con menor ganancia de peso entre el nacimiento y el año, los que presentaron un “rebote de adiposidad” más precoz y por tanto mayor porcentaje de Diabetes 2 en periodo adulto. De forma similar, un estudio prospectivo realizado en la India<sup>55</sup> encontró una prevalencia de intolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus tipo 2 en población adulta joven (26-32 años) del 10,8% y 4,4% respectivamente, siendo los sujetos afectados aquellos que tenían menos IMC hasta los 2 años pero un rebote de adiposidad más precoz y un mayor aumento de IMC hasta el periodo adulto.

#### 4.- CRECIMIENTO POSTNATAL: CATCH-UP Y RIESGO METABÓLICO

Como se deduce de lo anterior, la nutrición postnatal temprana podría tener un papel importante en una posible afectación de la homeostasis de la glucosa en niños nacidos PEG, ya que parece que dentro de estos niños, aquellos que experimentan un aumento de peso posterior demasiado rápido podrían mostrar mayor riesgo de obesidad en la infancia tardía<sup>56</sup> y mayor intolerancia a la glucosa<sup>7</sup>.

El catch-up es un proceso compensatorio fisiológico observado en la mayoría de niños PEG durante los primeros años de vida para poder alcanzar su “percentil determinado genéticamente”. Se ha definido de muchas maneras, pero en general se acepta que se alcanza el catch-up de crecimiento cuando la velocidad de crecimiento (cm/año) es superior a la media para la edad cronológica y sexo<sup>57</sup>. También se puede definir con un criterio estadístico, como el momento en que el peso o la longitud superan el percentil 3, pero en este caso, no se considera la altura esperada en base a la longitud paterna. Por último, otros autores<sup>58</sup> han definido el catch-up en relación con la velocidad de aumento de peso, como el momento en el que la diferencia de z-score de peso entre el nacimiento y los dos años es mayor a 0.67 desviaciones estándar (DS), ya que este valor representa el ancho entre dos percentiles en las curvas de crecimiento. El catch-up suele ser un evento postnatal precoz: en más del 80% de los casos ocurre durante los primeros 6 meses de vida<sup>59</sup> y casi todos los que logran el catch-up lo han hecho antes de los 2- 4 años<sup>60</sup>. Dentro de este periodo, los prematuros PEG lo alcanzan algo más tardíamente que los recién nacidos a término PEG. Aproximadamente un 10% de los niños nacidos PEG, permanecerán con longitud por debajo de 2DS en la adolescencia y periodo adulto.

En los recién nacidos PEG, que nacen con una importante reducción de la masa grasa, el subsecuente catch up supone un aumento del tejido adiposo que se refleja en un notable incremento del IMC durante el primer año de vida. Este rápido aumento del tejido adiposo puede persistir más allá del momento del catch up hasta la vida adulta, favoreciendo la aparición posterior de obesidad<sup>53</sup> y el incremento significativo de masa grasa, incluso sin obesidad<sup>52</sup>. Como en los sujetos nacidos PEG la resistencia a la insulina se amplifica por la obesidad, los niños PEG que en la infancia tardía o periodo adulto desarrollan obesidad son los que tienen mayor riesgo de resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. Un estudio realizado en zona rural de Gambia<sup>61</sup> mostró que adultos nacidos con bajo peso que mantuvieron una dieta baja en grasas y permanecieron delgados, no tuvieron aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular respecto a adultos nacidos con peso adecuado. Por el contrario, muchos trabajos han relacionado un catch-up demasiado rápido en RNT PEG con un aumento del riesgo futuro de desarrollo de resistencia a la insulina<sup>32,38,62</sup>, HTA<sup>63</sup> y cardiopatía isquémica<sup>64</sup>.

Un estudio fundamental en relación a la influencia del catch-up en la resistencia a insulina en RNT es el realizado por Soto y colaboradores en Chile<sup>32</sup>. Es un trabajo prospectivo en el que se siguieron 83 RNT PEG y 23 RNT AGA como grupo control, analizando sensibilidad a la insulina y capacidad de secreción de insulina al año de vida. El grupo de PEG se subdividió en dos subrupos, según hubieran alcanzado o no el catch up en peso o longitud al año de vida. Estos investigadores no encontraron diferencias significativas en la insulinemia en ayunas como medida de sensibilidad a la insulina entre los PEG y los AEG, pero si observaron insulinemias significativamente mayores en el subgrupo de PEG que había alcanzado el catch up para peso, aunque no tuvieran sobrepeso, respecto a los que no lo habían alcanzado y respecto a los AEG ( $p < 0,05$ ). El catch up en longitud no influyó en la sensibilidad a insulina pero resultó el principal determinante en la secreción de insulina ( $p < 0,01$ ). Dado que durante los primeros meses de vida, la insulina es un importante factor de crecimiento, una mayor capacidad de secreción de misma podría llevar a mayores concentraciones de IGF-I y mayor crecimiento en altura<sup>65</sup>.

Xiong y colaboradores<sup>66</sup> han propuesto un concepto interesante, el “índice de ganancia de peso” (IGP), que muestra cuantitativamente que el bajo peso al nacimiento y la desnutrición intrauterina implican per se una susceptibilidad a un “sobrecrecimiento” posterior. El IGP del lactante se define como el aumento de peso respecto al peso al nacimiento, dividido por el peso al nacimiento y multiplicado x100. Estos autores, encontraron una relación inversa entre la categoría de peso al nacimiento y el IGP a los 12 meses de edad, que fue del 613% en lactantes con peso al nacimiento <1500 g, comparado con el 151% en lactantes con peso al nacimiento > 4000 g. Algo similar ocurría comparando a los niños según su estado nutricional al nacimiento: IGP del 221% para los AEG, 166% para los GEG y 283 % para los PEG ( $p < 0,0001$ ).

Así, planificar la nutrición del recién nacido-lactante de bajo peso se convierte en un reto complejo: la recuperación nutricional rápida de los niños PEG tiene beneficios a corto y largo plazo (menos morbimortalidad inmediata y mejor desarrollo neurológico), pero una ganancia de peso demasiado rápida durante la primera infancia puede favorecer la persistencia de cambios metabólicos que a largo plazo desemboquen en efectos deletéreos. Es el llamado “*peligroso camino del catch-up*”, por el cual algunos autores han sugerido el posible efecto perjudicial de utilizar fórmulas enriquecidas para promover una rápida ganancia de peso en RNT nacidos PEG<sup>67</sup>. Sin embargo, teniendo en consideración la gran importancia de la nutrición sobre el desarrollo psicomotor, sería más prudente y preciso afirmar que una nutrición inadecuada tanto por defecto como por exceso, puede tener consecuencias negativas. Así, la actitud más apropiada en el seguimiento precoz de los recién nacidos de bajo peso consistiría en perseguir una “*óptima ganancia de peso*” (y no un peso óptimo), para lo cual es fundamental un seguimiento antropométrico preciso a intervalos de tiempo cercanos.

## 5. –INSULIN GROWTH FACTOR-I Y RIESGO METABÓLICO.

El factor de crecimiento insulínico-I (“*insulin growth factor-I*”) es un polipéptido pequeño que se sintetiza principalmente en el hígado, aunque en cantidades menores se produce también en múltiples tejidos periféricos (riñón, hueso y músculo). El 99% del IGF-I plasmático se encuentra unido a proteínas de alta afinidad, que se encargan de su transporte y distribución. Estimula la división y el crecimiento celular, la absorción de glucosa y la síntesis proteica.

Las concentraciones de IGF-I en sangre de cordón aumentan según se incrementa la edad gestacional al nacimiento<sup>68</sup>. Postnatalmente, el comportamiento de las concentraciones de IGF-I es diferente en niños a término que en niños prematuros. En RNT, las concentraciones de IGF-I aumentan hasta las 6-8 semanas de vida, momento en el que alcanzan su máximo valor en el primer año. Posteriormente se produce un descenso mantenido hasta los 7-8 meses, cuando tiene lugar el nadir para ambos sexos<sup>69,70</sup>. Los RNPT tienen al nacimiento concentraciones menores de IGF-I, pero postnatalmente hay un aumento mantenido de las mismas, de forma que entre los 4 y 12 meses de vida se han encontrado concentraciones de IGF-I en los RNPT superiores respecto a las de los RNT<sup>69,71</sup>.

Prenatalmente, su secreción depende del control de la insulina (y por tanto de los aportes nutricionales), pero en los primeros meses de vida hay un paso gradual a un control por parte de la hormona de crecimiento, aunque el eje GH/IGF-I continua dependiendo parcialmente de la nutrición y la insulina<sup>72</sup>. Es un factor clave en el crecimiento durante la vida fetal y la primera infancia. Además, el IGF-I interviene en la homeostasis de la glucosa y la insulina: promueve la diferenciación de las células beta pancreáticas durante la vida fetal y concentraciones bajas de IGF-I en adultos predicen riesgo de diabetes mellitus tipo 2<sup>73</sup>.

Diversos trabajos tanto en RNT como en RNPT han tratado de estudiar la relación de las concentraciones de IGF-I con el estado nutricional y con la velocidad de crecimiento. Aunque los resultados son variables<sup>65,74-77</sup>, la mayoría de autores defiende un papel del IGF-I como modulador del crecimiento en los primeros meses de vida.

Un estudio en 252 niños nacidos a término encontró que las concentraciones de IGF-I medidas a los 5 años de edad correlacionaban positivamente con el aumento de longitud entre los 5 y 8 años (no con el aumento de peso) y también con la secreción de insulina a los 8 años (no con la resistencia a la insulina, que en cambio correlacionó con el aumento de peso)<sup>62</sup>. En niños más pequeños, destacan las publicaciones del grupo chileno de Íñiguez y Bazaes que realizaron un seguimiento prospectivo desde el nacimiento hasta los 3 años de una cohorte de RNT PEG frente a otra cohorte de RNT AEG. Los RNT PEG presentaron al nacimiento concentraciones menores de IGF-I, pero posteriormente el IGF-I mostró un aumento mayor en los PEG, que a los 3 años tuvieron concentraciones de IGF-I mayores que las de los AEG<sup>65</sup>. Como otros autores, encontraron que la mayoría de lactantes PEG habían logrado el catch up en peso y longitud a los 3 años de vida. Relacionaron un rápido catch up en peso con la aparición de mayor resistencia a insulina al año y tres años de edad<sup>32,78</sup>; mientras que el crecimiento en longitud hasta el año de vida, se relacionó con una mayor secreción de insulina y mayores concentraciones de IGF-I<sup>65</sup>. Esto apoyaría un posible papel de la insulina en modular el número de receptores de GH y en consecuencia las concentraciones de IGF-I y el crecimiento longitudinal del primer año de vida. En contraste, a los 3 años de vida, cuando el catch up se había completado, las concentraciones de IGF-I correlacionaron positivamente con la ganancia de peso, el IMC y la resistencia a la insulina, y no con la ganancia de longitud. Los autores plantean que sus resultados podrían interpretarse como un efecto de la resistencia periférica a la insulina, que determinaría concentraciones circulantes elevadas de insulina y aumento de la producción hepática de IGF-I.

En sentido contrario a la situación descrita en niños pequeños que han completado el catch-up, estudios en adultos nacidos a término encuentran menores concentraciones plasmáticas de IGF-I en individuos nacidos PEG respecto a controles AEG<sup>79</sup>. Estos adultos eran más pequeño y con menos peso que sus controles y las diferencias en IGF-I persistían tras ajustar por el tamaño adulto.

Como hipótesis explicativa se plantea que las altas concentraciones de IGF-I durante el catch up favorecerían una mayor tasa de crecimiento y maduración en los PEG, que finalmente conduciría a que estos niños terminen antes su crecimiento, con longitudes adultas y concentraciones de IGF-I por debajo de la media.

La posible influencia de la prematuridad en las concentraciones de IGF-I no está totalmente aclarada. En niños prepuberales (entre 5 y 10 años) con antecedente de prematuridad se han encontrado concentraciones de IGF-I menores que en niños a término, independientemente del estado nutricional de los prematuros al nacimiento<sup>80</sup>. Sin embargo, en niños de la misma edad nacidos a término, las concentraciones de IGF-I eran mayores en aquellos que habían sido PEG al nacimiento que en los AEG. La interpretación de los autores a este hecho es que la prematuridad podría asociar una resistencia parcial a GH que explicaría estas bajas concentraciones de IGF-I con concentración de GH normal.

## **6.- PREMATURIDAD, RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRAUTERINO Y RIESGO METABÓLICO.**

Como se ha descrito hasta ahora, el riesgo metabólico asociado al RCIU y al bajo peso para la edad gestacional en el recién nacido a término ha sido muy estudiado en las últimas décadas y parece claramente demostrada la mayor susceptibilidad de estos niños a una alteración de la homeostasis de la glucosa y otros factores de riesgo cardiovascular, aunque queden cuestiones por resolver en cuanto a la temporalidad en la aparición de estas alteraciones y la importancia relativa de otros factores adyuvantes, como la excesiva ganancia de peso posterior. En los últimos años, ha crecido el interés en estudiar si los prematuros también se encuentran en esta situación de mayor riesgo metabólico futuro, pero los estudios son en su mayoría retrospectivos y en población adulta, con poblaciones muy heterogéneas en cuanto a edad gestacional y al estado nutricional al nacimiento.

Aunque en general se acepta que la prematuridad se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones metabólicas, no está claro hasta el momento si éste se debe a la prematuridad en si misma o a la restricción de crecimiento extrauterino (RCEU) que gran parte de estos niños experimenta en sus primeras semanas de vida en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

### **6.1. Conceptos generales de la prematuridad**

Se habla de prematuridad en todo nacimiento antes de las 37 semanas completas de gestación o antes de 259 días desde el primer día del último periodo menstrual<sup>81</sup> Los recién nacidos prematuros o pretérmino (RNPT) pueden clasificarse según su inmadurez en:

- Pretérmino extremo (5%de RNPT): edad gestacional (EG) < 28 semanas
- Gran prematuro (10 %de RNPT): EG comprendida entre 28-31 semanas
- Pretérmino moderado (85% de RNPT): EG entre 32-36 semanas

La dificultad en algunas ocasiones de determinar inequívocamente la EG, justifica el uso del peso al nacimiento como otro parámetro de clasificación:

- RNPT con bajo peso al nacimiento: peso entre 1500- 2500 gramos
- RNPT con muy bajo peso al nacimiento: peso entre 1000 1499 gramos
- RNPT con extremo bajo peso al nacimiento:< 1000 gramos

En la mayoría de casos conocemos la EG y el peso al nacimiento y entonces hablaremos de prematuros de peso adecuado (AEG), grande (GEG) o bajo (PEG) para la edad gestacional, siendo esta última situación la que condiciona una mayor probabilidad de morbilidad postnatal. Son factores epidemiológicos de riesgo de prematuridad un nivel socioeconómico desfavorable en la madre (solo para nacimientos únicos), la raza negra materna (datos epidemiológicos de EE.UU), edades maternas extremas (< 20 años o > 40 años), las gestaciones múltiples, espontáneas o no (actualmente al menos un 25% de los prematuros son productos de gestaciones múltiples), y el antecedente de prematuridad en gestaciones anteriores.

Más de la mitad de los prematuros nacen tras un inicio de parto espontáneo o una amniorrexis espontánea prematura, y en estos casos siempre se debe sospechar una infección, que es el factor etiológico más importante de la prematuridad sin otra causa conocida. En aproximadamente un 20% de los casos, la prematuridad se relaciona con patología materno-placentaria (HTA-preeclampsia, colestasis gravídica, placenta previa) o fetal (retraso del crecimiento intrauterino, polihidramnios, fetopatía diabética, hidrops fetal...).

El nacimiento prematuro constituye en la actualidad un problema mayor de Salud Pública, tanto por su alta prevalencia como por los altos costos que implica para el gasto sanitario de un país. Al menos 15 millones de niños cada año nacen antes de tiempo. En las últimas décadas, se ha constatado en la mayoría de países con datos fiables, un aumento de la tasa de prematuridad, especialmente de los RNPT de >32 semanas EG. Según datos de la OMS del 2012<sup>81</sup>, más de un 10% de los recién nacidos vivos nacen prematuros y más de un millón de niños cada año mueren en relación a complicaciones de la prematuridad. En muchos países en vías de desarrollo la tasa de prematuridad supera el 15% de los nacimientos. En EEUU la tasa de prematuridad fue en el 2010 de un 12% de los recién nacidos vivos mientras que en España dicha tasa fue del 7.4%.

La prematuridad es la primera causa de muerte en el periodo neonatal (responsable de al menos un 50% de las muertes) y la segunda causa de mortalidad infantil en niños menores de 5 años (después de las neumonías). Además, se relaciona con importantes consecuencias adversas a largo plazo: malnutrición postnatal, enfermedad respiratoria crónica, afectación del desarrollo psicomotor, problemas de conducta o aprendizaje, daño sensorial (pérdida visual o auditiva), aumento de riesgo cardiovascular y daño sociofamiliar. La desigualdad en las tasas de supervivencia de los prematuros alrededor del mundo es muy grande. De nuevo según datos del informe global sobre prematuridad de la OMS, un 50% de los RNPT extremos nacidos con 24 semanas y hasta un 90% de los RNPT de 26-28 semanas de gestación sobreviven en países desarrollados; sin embargo en países de escasos recursos más del 90% de los RNPT extremos (<28sem) fallecen y solo el 50% de los nacidos con 32 semanas de gestación logran sobrevivir.

En los últimos años, el desarrollo de los cuidados intensivos neonatales (amplio uso de corticoides prenatales para la maduración pulmonar, empleo de surfactante exógeno para el tratamiento del distress respiratorio, la asistencia ventilatoria menos agresiva...) ha permitido un aumento de la supervivencia de los prematuros, especialmente de los más inmaduros. Pero la tasa de secuelas a largo plazo sigue siendo un problema significativo en los prematuros extremos. Son muchas las complicaciones más o menos inmediatas asociadas a la prematuridad y el riesgo de estas es, lo mismo que el riesgo de mortalidad, inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacimiento. La inmadurez de estos niños y la necesidad de tratamientos invasivos les sitúa en una posición de riesgo de complicaciones tempranas a cualquier nivel: respiratorio (enfermedad de membrana hialina, hemorragia pulmonar, neumotórax, displasia broncopulmonar), cardiocirculatorio (hipotensión arterial, ductus arteriosos persistente), digestivo (intolerancia digestiva, íleo funcional, enterocolitis necrotizante, perforación intestinal), infeccioso (sepsis bacteriana precoz o nosocomial, candidiasis invasiva), metabólico-renal (deshidratación, alteraciones de la glucemia o de los iones, acidosis metabólica e insuficiencia renal), oftalmológico (retinopatía de la prematuridad) y neurológico (hemorragia intraventricular, hidrocefalia posthemorrágica, leucomalacia periventricular).

En nuestro país, la sociedad española de neonatología tiene una base de recogida de datos de recién nacidos con muy bajo peso (peso al nacimiento menor de 1500 g) a partir de los resultados de unidades neonatales de todo el país, la red SEN 1500, que muestra un claro panorama de la situación de los RNPT en nuestro medio. En las siguientes tablas se presentan datos del informe de la SEN 1500 del año 2011 (último año del periodo de recogida de datos de nuestro trabajo) sobre 2700 RNPT <1500g de 59 unidades neonatales de España<sup>82</sup>. Las tablas 1 y 2 muestran datos de morbilidad durante el ingreso de la totalidad de hospitales participantes de la SEN 1500 (los porcentajes se expresan respecto a los niños ingresados en la Unidad Neonatal, es decir, eliminando aquellos que fallecieron en sala de partos).

**Tabla 1 Morbilidad respiratoria en recién nacidos con peso nacimiento <1500g, según edad gestacional al nacimiento. Datos totales SEN 1500, año 2011.**<sup>82</sup>

	Edad Gestacional al nacimiento en semanas					
	TOTAL NIÑOS	<24	24-25	26-27	28-29	≥ 30
	n = 2673	n= 32	n= 307	n= 457	n= 678	n= 1199
Distrés respiratorio	57.2 (42-67)	93.3 (100-100)	90.8 (96-100)	82.5 (71-100)	67 (49-86)	32.8 (18- 42)
Neumotórax	4.9 (0-7)	6.7 (0-0)	13.6 (0-17)	8.5 (0-11)	3.1 (0-4)	2.4 (0-5)
O2 los 28 días	32.7 (17-42)	100 (100-100)	87.1 (80-100)	64.7 (35-87)	31.8 (13-50)	8.3 (0-16)
O2 a las 36 SEPM	16.5 (5-22)	72.7 (50-100)	47 (0-73)	34.6 (0-50)	17.7 (0-30)	5.6 (0-9)
Alta domicilio con O2	4.1 (0-5)	33.3 (0-67)	17.6 (0-0)	9.6 (0-7)	2.7 (0-0)	1 (0-0)

Datos expresados como % (Rango intercuartílico); O2, oxígeno; SEPM: semanas de edad postmenstrual

**Tabla 2. Morbilidad no respiratoria en recién nacido con peso nacimiento <1500g, según edad gestacional al nacimiento. Datos totales SEN 1500, año 2011.**<sup>82</sup>

	Edad Gestacional al nacimiento en semanas					
	TOTAL NIÑOS	<24	24-25	26-27	28-29	≥ 30
	n= 2534	n= 21	n= 257	n= 420	n= 652	n= 1184
Ductus arterioso persistente (DAP)	33.2 (22-40)	85 (62-100)	78.4 (67-100)	58.9 (40-88)	36.7 (20-50)	11.7 (2-18)
Ligadura quirúrgica DAP (*)	20.2 (0-25)	58.8 (0-100)	30.9 (0-47)	21.7 (0-27)	14.8 (0-20)	6.7 (0-0)
Enterocolitis necrotizante (NEC)	7.8 (3-10)	25 (0-46)	17.3 (0-27)	13.6 (0-19)	8.1 (0-17)	3.1 (0-6)
Cirugía por NEC (**)	64.9 (0-100)	80 (62-100)	62 (19-100)	77.8 (50-100)	58.8 (0-100)	55.6 (0-100)
HIV grado III	3.5 (0-6)	7.7 (0-0)	10.4 (0-17)	6.4 (0-6)	2.5 (0-0)	1 (0-0)
HIV grado IV	4.9 (0-8)	15.4 (0-27)	16.8 (0-33)	7.8 (0-14)	3.8 (0-3.4)	1 (0-0)
Leucomalacia quística	3 (0-4)	----	6.1 (0)	3.9 (0)	4.2 (0-9)	1.2 (0)
Retinopatía grado 3	3 (0-5)	38.5 (0-87)	13.9 (0-17)	5.9 (0-0)	1.8 (0-0)	0.2 (0-0)
Retinopatía grado 4	0.1 (0-0)	----	0.6 (0-0)	0.6 (0-0)	----	----
Supervivencia sin morbilidad (***)	53.3 (43-69)	0	15.8 (0-17)	28.6 (0-50)	46.3 (26-67)	72.6 (62-84)

Datos expresados como % (Rango intercuartílico); HIV, hemorragia interventricular; (\*): porcentaje (%) respecto al total de pacientes con diagnóstico de DAP, (\*\*): % respecto al total de pacientes con diagnóstico de NEC, (\*\*\*) : % de pacientes sin neumotórax, NEC, sepsis tardía, leucomalacia quística, HIV grado III y IV y displasia broncopulmonar, sobre los no fallecidos al alta.

De forma similar a la morbilidad, la mortalidad en el recién nacido prematuro es inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacimiento. De nuevo según datos de la SEN 1500<sup>83</sup>, podemos observar en la tabla 3, que menos de la mitad de los prematuros extremos de  $\leq 24$  semanas de EG logran sobrevivir, mientras que la mortalidad en los prematuros tardíos es muy baja.

**Tabla 3. Mortalidad de recién nacidos con peso al nacimiento según edad gestacional, datos totales de la SEN 1500, año 2012<sup>83</sup>.**

Edad		
Gestacional	n	Fallecidos (n/%)
<24	39	35 (89.7 %)
24	112	67 (59.8 %)
25	136	61 (44.9 %)
26	172	37 (21.5 %)
27	262	39 (14.9 %)
28	301	25 (8.4 %)
29	337	18 (5.3 %)
30	306	10 (3.3 %)
31	265	4 (1.5 %)
32	245	7 (2.9 %)
33	137	0
34	99	2 (2 %)
35	43	3 (7 %)
36	17	0

Después del alta a domicilio, estos niños y sus familias siguen enfrentando un camino complicado con muchas revisiones y pruebas diagnósticas buscando el diagnóstico precoz y el mejor manejo de las posibles secuelas a largo plazo. La morbilidad a largo plazo asociada a la prematuridad, puede implicar cualquier órgano-sistema: neurológico (discapacidad motora, déficit intelectual, déficits sensoriales visuales o auditivos, dificultades de aprendizaje, trastornos conductuales..), respiratorio (hiperreactividad bronquial, infecciones respiratorias..), digestivo (reflujo gastroesofágico, fallo de medro..) o endocrino-metabólico (longitud baja, osteopenia de la prematuridad, trastornos de la función tiroidea, riesgo de síndrome metabólico).

La tabla 4 resume los distintos grados de discapacidad según la British Association of Perinatal Medicine<sup>84</sup>. La edad de valoración escogida fue los 2 años, para poder identificar con fiabilidad el diagnóstico de parálisis cerebral. Se establece la categoría de discapacidad grave en el neurodesarrollo cuando es probable que las secuelas no permitan una vida independiente del niño.

**Tabla 4. Resumen de definiciones para las categoría de discapacidad moderada y severa en la valoración de resultados a los dos años**

Domain	Severe neurodevelopmental disability	Moderate neurodevelopmental disability
<b>Motor</b>	Cerebral palsy with GMFCS level 3-5	Cerebral palsy with GMFCS level 2
<b>Cognitive function</b>	Score < -3 SD below norm (DQ<55)	Score < -2 SD to -3 SD below norm (DQ 55-70)
<b>Hearing</b>	No useful hearing even with aids (profound > 90dBHL)	Hearing loss with aids (usually moderate 40-70dBHL) or some hearing but loss not corrected by aids (usually severe 70-90 dBHL)
<b>Speech and Language</b>	No meaningful words/signs or unable to comprehend cued command	Some but fewer than 5 words or signs or unable to comprehend un-cued command but able to comprehend a cued command
<b>Visión</b>	Blind or can only perceive light or lights reflecting objects	Seems to have moderately reduced vision but better than severe visual impairment or blind in one eye with good vision in the contralateral eye
<b>Other disabilities</b>		
<b>Respiratory</b>	Continued respiratory support or oxygen	Limited exercise tolerance
<b>Gastrointestinal</b>	Requires TPN, NG or PEG feeding	On special diet or has stoma
<b>Renal</b>	Requieres dialysis or awaiting organ trasnsplant	Renal impairment requiring treatment or special diet

GMFCS, Gross Motor Function Classification System; DQ, Developemental Quotient, TPN, nutrición parenteral, NG feeding, alimentación por sonda nasogástrica; PEG feeding, alimentación por gastrostomía percutánea. Adaptación del "Report of a BAPM / RCPCH Working Group Classification of health status at 2 years as a perinatal outcome, 2008"<sup>84</sup>

En nuestro hospital, la consulta de seguimiento para los RNPT con peso al nacimiento < 1500g controla a estos niños de alto riesgo hasta al menos los 6-7 años de edad.

## **6.2. Prematuridad y Restricción extrauterina del crecimiento**

De todas las complicaciones asociadas a la prematuridad, la más frecuente es la desnutrición postnatal. Ya a finales de los años 80, la Academia Americana de Pediatría determinó como objetivo en el manejo nutricional del pretérmino de muy bajo peso lograr una tasa de crecimiento postnatal similar a la intrauterina de un feto de la misma edad gestacional<sup>85</sup>. De esta forma, para hablar de retraso o restricción del crecimiento extrauterino (RCEU) en RNPT debemos evaluar el peso en el momento del alta usando curvas de crecimiento intrauterino. Incluso habiendo nacido con un peso al nacimiento adecuado a su edad gestacional, un alto porcentaje de prematuros alcanzan la edad del término en un estado de subnutrición<sup>86</sup>. La elevada morbilidad de las primeras semanas de vida y la dificultad para lograr unos aportes nutricionales adecuados a sus altas necesidades (dificultad para lograr accesos venosos centrales adecuados, intolerancia digestiva, no disponibilidad de leche materna, preocupación por el riesgo de enterocolitis necrotizante...), explican la alta prevalencia de RCEU en los RNPT (especialmente los de muy bajo peso al nacimiento). Aunque las cifras son muy variables en las distintas publicaciones, puede afirmarse que la prevalencia de RCEU en estos niños es alta, encontrando en la bibliografía cifras superiores al 50% e incluso al 80% en los RNPT de extremo bajo peso (peso <1000 g)<sup>86,87</sup>. Para interpretar las cifras de desnutrición en el momento del alta en los distintos trabajos es importante considerar si la población de estudio incluye o no RNPT que ya tenían una situación nutricional no óptima al nacimiento, por haber estado expuestos a RCIU.

La gran variabilidad en las cifras de RCEU referidas en la literatura se relaciona con el hecho de que no hay uniformidad a la hora de determinar el momento de valoración y la definición de la “desnutrición postnatal” (distintas curvas de referencia y distintos puntos de corte: peso <p10, peso<p3, z-score- peso < -2...). Además, tampoco hay uniformidad en las poblaciones de estudio (distintos grados de prematuridad y de situación nutricional al nacimiento) ni en las políticas nutricionales de cada unidad de cuidados intensivos neonatales.

En nuestro país, un artículo publicado en 2008 a partir de datos de la SEN 1500 objetivó a las 36 semanas de EPM una tasa de restricción del crecimiento postnatal del 77% en RNPT de  $\leq 32$  semanas de EG con peso al nacimiento < 1500g<sup>88</sup>. Parece excesivamente alta en relación con otras publicaciones, pero hay que tener en cuenta que este artículo hace referencia a una cohorte de niños nacidos entre el 2002 y 2003 (cuando en gran parte de las unidades españolas aun no se iniciaban las estrategias de “nutrición intensiva” que se han generalizado en los últimos años para un mejor manejo de los prematuros extremos), que toman como punto de corte el percentil 10 para hablar de bajo peso a las 36 semanas y que en la población de estudio estaban incluidos niños con restricción del crecimiento intrauterino, que ya al nacimiento tuvieron un peso bajo para la edad gestacional (un 27,5% del total de niños). Fuera de España, un estudio sueco en 247 RNPT extremos ( 22 a 25 semanas de EG), encontró que un 75% de los niños que habían tenido un peso AEG al nacimiento, fueron dados de alta en una situación de RCEU, definida como un z-score- peso < -2<sup>89</sup>. Es interesante también, un estudio realizado en Israel que compara la tasa de RCEU en dos periodos de tiempos en una amplia población de prematuros: 13.531 RNPT de 24- 32 semanas de EG con peso al nacimiento <1500 g<sup>90</sup>. Definieron el RCEU como una disminución del z-score de peso al alta > 2 respecto al z-score de peso al nacimiento. Se encontró una disminución de la prevalencia de RCEU en los RNPT de muy bajo peso al nacimiento (<1500 g) desde el primer periodo de estudio (1995- 2000, tasa de desnutrición del 11.7%) al periodo más reciente (5.2% de RCEU, desde el 2006 al 2010). Esta mejoría se relacionó con una mejor orientación terapéutica pre y postnatal de los prematuros.

Dentro del panorama de gravedad clínica que enfrentan los prematuros en sus primeras semanas de vida en las UCI neonatales, el objetivo de cualquier neonatólogo de lograr un ritmo de crecimiento postnatal similar al que el feto llevaba intraútero se convierte en un reto difícilmente alcanzable. La desnutrición postnatal o retraso del crecimiento extrauterino es tanto más frecuente e importante cuanto mayor gravedad de curso clínico y mayor grado de prematuridad.

Desde finales del siglo pasado se defiende la práctica de una “nutrición intensiva” (en literatura anglosajona “aggressive nutrition”) con el objetivo de reducir al mínimo la afectación sobre el crecimiento por la brusca interrupción de transferencia de nutrientes que implica, al menos transitoriamente, el nacimiento de un recién nacido prematuro<sup>91,92</sup>. Las principales recomendaciones actuales en cuanto a la nutrición “intensiva” de los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento son:

- ✓ Iniciar nutrición parenteral en las primeras horas de vida con aporte de glucosa y aminoácidos y de forma ideal también lípidos.
- ✓ Empezar con un aporte de aminoácidos  $\geq 1\text{g/kg/día}$  y de forma ideal de 2-3 g/kg/día, aumentando gradualmente hasta 3.5- 4g/kg/día
- ✓ Glucosa: aportar infusión parenteral de glucosa de 6mg/kg/min inicialmente. Si hay hiperglucemia (glucosa  $>150\text{-}200\text{mg/dl}$ ) usar insulina para lograr normoglucemia
- ✓ Lípidos: deberían iniciarse en el primer día de vida a una dosis de 1g/kg/día y aumentar progresivamente hasta 3g/kg/día
- ✓ Se debe buscar un aporte de calorías de 120-130 Kcal/kg/día a los 8-10 días de vida en los RN de extremo bajo peso al nacimiento( $< 1000\text{g}$  )
- ✓ Nutrición enteral: en pequeñas cantidades debe empezarse lo más pronto posible, incluso en el primer día de vida, para estimular la maduración intestinal. La nutrición ideal es la leche materna. Se aceptan como seguros aumentos en la nutrición enteral de 20- 30 ml/kg/día.

Sin embargo, a pesar de un manejo nutricional más adecuado en los últimos años, muchas veces no se logra alcanzar los objetivos teóricos planteados y es una realidad es que la mayoría de estos niños no logran igualar la tasa de crecimiento intrauterino durante sus primeras semanas de vida en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

### **6.3. Prematuridad y aumento del riesgo metabólico**

Gran parte de los estudios que relacionan el RCIU con el desarrollo posterior de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular están realizados en recién nacidos a término. Menos se sabe sobre los niños prematuros (RNPT). Estudios en sangre de cordón han encontrado una relación inversa entre la concentración de insulina y la edad gestacional<sup>93,94</sup> y en los últimos años son varios los estudios que también han relacionado la prematuridad con un aumento del riesgo de alteraciones metabólicas y cardiovasculares en la infancia<sup>95,96</sup>, la adolescencia<sup>97</sup> o en la adultez<sup>98-100</sup>. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos son retrospectivos, los criterios utilizados para valorar el estado nutricional son heterogéneos y las poblaciones de estudio en los distintos trabajos son muchas veces poco comparables (diferencias en edades gestacionales, edades de valoración y estado nutricional). Un estudio prospectivo reciente realizado en una muestra pequeña de RNPT de muy bajo peso al nacimiento (n=32) encontró que la mayoría de estos niños (68%) presentaban a los dos años de seguimiento al menos un componente del síndrome metabólico, definido como: z-score-IMC >2, PAS o PAD >p90, triglicéridos >87mg/dl, HDL-colesterol <40 mg/dl, glucosa >100mg/dl<sup>26</sup>.

Son muchos los estudios realizados en RNPT, que defienden que los prematuros, independientemente de que tengan o no restricción intrauterina del crecimiento, tienen un aumento del riesgo de presentar a lo largo de la vida disminución de la sensibilidad a la insulina<sup>95,98,99,101,102</sup> y mayores cifras de PA<sup>98</sup> que los niños nacidos a término .

Una reciente revisión sistemática que incluyó trabajos publicados hasta enero del 2013, concluyó que parece existir una relación entre la prematuridad y la disminución de la sensibilidad a la insulina, que sería más importante en las primeras etapas de la infancia, pero menos clara en el periodo adulto<sup>103</sup>. Destaca el estudio de Hoffman<sup>95</sup> publicado en el New England Journal Medicine en el 2004, en el se cuantificó sensibilidad insulínica en 72 niños prepuberales (4-10 años), 50 de ellos RNPT de  $\leq 32$  semanas de gestación y 22 RNT con peso adecuado. Se encontró una disminución de la sensibilidad a la insulina en niños pretérmino, sin diferencias significativas entre los que habían sido AEG o PEG al nacimiento.

Otros autores, sin embargo, no encuentran relación entre la prematuridad y la sensibilidad a la insulina<sup>104,105</sup> o las cifras de PA<sup>106</sup>. Gray y colaboradores<sup>105</sup> estudiaron la sensibilidad insulínica medida por índice HOMA en 100 RNPT con peso al nacimiento  $< 1500\text{g}$ , sin encontrar correlación entre la edad gestacional al nacimiento y la sensibilidad a insulina. Willemsen y colaboradores<sup>104</sup> se plantearon como objetivo analizar si la prematuridad era un factor de riesgo cardiovascular independiente añadido al RCIU. Estudiaron casi 500 niños en edad escolar (edad media 6.8 años) nacidos PEG, comparando los que habían nacido pretérmino frente a los nacidos a término. Aunque encontraron que los prematuros presentaban mayores cifras de PAS y PAD, no hubo diferencias significativas en la sensibilidad insulínica medida por HOMA. De forma similar, una revisión sistemática- metanálisis publicada en Pediatrics en 2013, que incluyó 27 estudios que valoraban la presencia de síndrome metabólico en adultos nacidos pretérmino, no encontró diferencias respecto a adultos nacidos a término en ninguno de los componentes del síndrome metabólico, excepto la PAS y la PAD<sup>107</sup>.

Algunos de estos estudios en prematuros consideran el estado nutricional al nacimiento (clasificando a los niños como PEG o AEG), pero no tienen en cuenta lo que a nivel nutricional ocurre posteriormente. Por el contrario, Hovi y colaboradores<sup>99</sup> trataron de relacionar la sensibilidad a la insulina con la desnutrición intrauterina pero también con el estado nutricional en el momento del término. Su población de estudio fueron 166 RNPT de muy bajo peso (<1500 g), de los cuales 64 (34.5%) fueron PEG (definido como peso al nacimiento <-2 DS respecto a la media) y el 65.5% restante tuvieron un peso al nacimiento AEG. Observaron una disminución del z-score-peso desde el nacimiento (-1.29±1.51) hasta las 40 semanas postmenstruales (-2,6±1.15). Es decir, al llegar a la edad del término los RNPT estaban peor nutridos que al nacimiento, lo que quiere decir que al RCIU ya presente al nacimiento, se había añadido una desnutrición extrauterina (RCEU) que también se trató de relacionar con la sensibilidad a insulina medida a partir de la segunda década de la vida. Ni el z-score en peso a la edad del término ni la diferencia en el z-score desde el nacimiento al término influyeron de forma independiente en la sensibilidad a insulina medida por HOMA en adultos jóvenes (18-27 años). Pero al comparar los RNPT con 169 sujetos de la misma edad nacidos a término con peso AEG, los RNPT de muy bajo peso al nacimiento, independientemente de que fueran AEG o PEG al nacimiento, mostraron un incremento del 18% en la resistencia a la insulina medida por HOMA y de 4.8mmHg en la TAS. Otros estudios en RNPT han analizado el riesgo metabólico en relación al crecimiento postnatal a largo plazo, habiéndose descrito una relación entre los menores cuartiles de sensibilidad a la insulina y las mayores desviaciones estándar en peso y longitud en distintos momentos de las dos primeras décadas de la vida<sup>98</sup>.

Como en los RNT PEG, en los RNPT, también se ha relacionado un catch-up acelerado con un peor perfil metabólico futuro. Este hecho parece lógico si consideramos que el ambiente adverso de la UCI neonatal en las primeras semanas de vida de los grandes RNPT puede afectar su crecimiento de una forma comparable a lo que ocurre en los RNT con RCIU en el tercer trimestre.

Por consiguiente, parece razonable tratar de evitar en los RNPT una “excesiva” ganancia de peso que favorezca la adiposidad y complicaciones metabólicas futuras, pero la dificultad estriba en valorar cuando el catch-up es excesivamente rápido y sobre todo cuales son las mejores recomendaciones nutricionales para estos niños en las distintas etapas de su crecimiento desde que nacen, para balancear los riesgos de la subnutrición (mayor morbimortalidad y peores resultados en neurodesarrollo) frente a los de la sobrenutrición (adiposidad con o sin obesidad, mayor resistencia a la insulina y riesgo de síndrome metabólico). En este sentido, destaca un trabajo del grupo de Regan y Hofman<sup>108</sup> que trata de evaluar la influencia de la nutrición en los primeros 3 meses de vida sobre la sensibilidad a la insulina y el crecimiento postnatal en RNPT de  $\leq$  32 semanas de EG. Como limitaciones, señalar el pequeño tamaño muestral (37 RNPT y 19 controles a término AEG) y que es un estudio retrospectivo en niños de 4 a 10 años de cuyas historias clínicas se obtuvieron datos de somatometría y nutricionales (nutrición enteral y parenteral hasta las 12 semanas de vida). Los niños prematuros presentaron una disminución en la sensibilidad a la insulina respecto al grupo control de niños nacidos a término. Aunque no se demostró una influencia independiente de los aportes de los diferentes macronutrientes estudiados en la sensibilidad a la insulina, sí se encontró una correlación positiva entre los aportes de hidratos de carbono en el primer mes de vida y el peso en el momento de realizar el estudio. Y los RNPT con mayores z-score de peso e índice de masa corporal al año de vida y en el momento de hacer el estudio, fueron los que menos sensibilidad insulínica tuvieron (en cambio no hubo correlación entre el z-score de peso a las 40 semanas de EPM y la sensibilidad a la insulina).

Singhal y colaboradores, también analizaron la posible relación de la nutrición postnatal temprana con consecuencias metabólicas adversas, con una conclusión que resulta, cuanto menos, algo controvertida. Sugieren, tras estudiar la resistencia a insulina en niños de 13-16 años en relación a los aportes nutricionales en las primeras semanas de vida, que una “relativamente escasa nutrición” en las primeras etapas de la infancia de niños nacidos prematuros, podría llevar a efectos beneficiosos a largo plazo<sup>109</sup>.

El hecho de que los lactantes alimentados con pecho, que crecen más lentamente que los alimentados con fórmula, tengan una disminución del riesgo relativo de factores de patología cardiovascular: dislipemia, HTA, obesidad y resistencia a la insulina, podría relacionarse con esta hipótesis<sup>110</sup>. Sin embargo, hemos de ser cautelosos a la hora de interpretar estos estudios porque no evalúan posibles secuelas neurológicas en relación a un desarrollo subóptimo y una adecuada nutrición es fundamental en los primeros meses de vida, cuando se completa el desarrollo de sistema nervioso central.



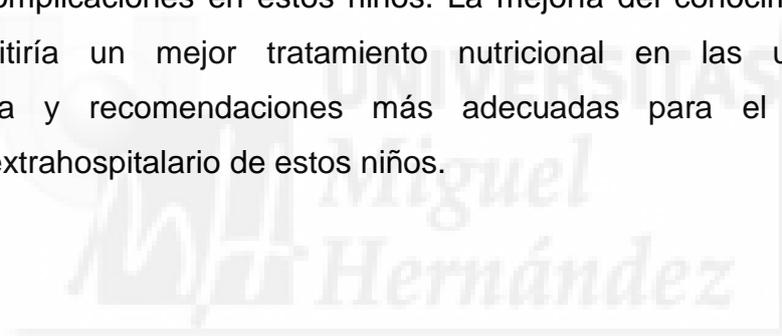


# JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO





Aunque se ha investigado mucho sobre el síndrome metabólico en los sujetos nacidos a término pequeños para la edad gestacional, los conocimientos sobre este tema en la población de prematuros son limitados y confusos. Por otro lado, debido al gran avance de la neonatología, la población actual de pacientes prematuros tiene poco que ver con la población de estudio de muchos de los trabajos de los últimos años, que en su gran mayoría se han hecho de forma retrospectiva con niños o adultos nacidos hace al menos una década. Existen muy pocos estudios prospectivos recientes en prematuros, y hasta nuestro conocimiento ninguno en nuestro país, en el que se estudie la sensibilidad a la insulina en relación con la prematuridad y con la desnutrición postnatal. Además, todavía existen muchas incertidumbres en relación a la magnitud de la influencia de la nutrición postnatal temprana sobre el desarrollo futuro de complicaciones en estos niños. La mejoría del conocimiento a este nivel permitiría un mejor tratamiento nutricional en las unidades de neonatología y recomendaciones más adecuadas para el seguimiento nutricional extrahospitalario de estos niños.





# HIPÓTESIS





Planteamos como hipótesis de trabajo que la prematuridad no es en sí misma un factor de riesgo para complicaciones metabólicas futuras, sino que este riesgo se relaciona con la desnutrición extrauterina que sufren gran parte de los prematuros. De esta forma, los niños prematuros nacidos con peso adecuado a la edad gestacional que al llegar al término presenten un peso bajo para la edad gestacional por un soporte nutricional insuficiente para sus necesidades durante las primeras semanas de vida en la UCI neonatal, tendrán un riesgo metabólico incrementado, tal y como ocurre en los recién nacidos a término con retraso del crecimiento intrauterino o pequeños para la edad gestacional.





# OBJETIVOS





En el actual proyecto de investigación se ha introducido el concepto de “casi-término” para referirse a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM) en todos los prematuros que alcanzaron dicha edad ingresados en la unidad de Neonatología, o a la fecha de alta en los niños que antes de las 36 semanas de EPM eran trasladados a sus hospitales de origen o dados de alta a domicilio.

#### **4.1. Objetivo principal**

- Cuantificar el grado de sensibilidad a la insulina al “casi-término”, al año y dos años de edad corregida (EC) en prematuros con y sin retraso del crecimiento extrauterino (RCEU), comparando con la sensibilidad a insulina al término y a los dos años en una cohorte de recién nacidos a término (RNT) sanos con peso adecuado a la edad gestacional (AEG).

#### **4.2. Objetivos secundarios**

- Cuantificar la concentración media de insulina al “casi-término”, al año y dos años de EC en prematuros con y sin RCEU, comparando con la concentración de insulina al término y a los dos años en una cohorte de RNT sanos con peso AEG.
- Cuantificar la concentración de IGF-I al “casi-término”, al año y dos años de EC en prematuros con y sin RCEU, comparando con la concentración de IGF-I al término y a los dos años en una cohorte de RNT sanos con peso AEG.
- Comparar en las tres cohortes de estudio las cifras de presión arterial sistólica y diastólica al “casi-término” (en RNPT) o al nacimiento (RNT), al año y a los dos años de edad corregida (en RNPT) o cronológica (en RNT).

- Analizar la posible relación entre los aportes nutricionales (Kcal, proteínas, hidratos de carbono y grasas) durante el ingreso hospitalario de los RNPT y las variables analíticas medidas al “casi-término”, al año y dos años de EC.
- Analizar la posible relación entre los aportes nutricionales (Kcal, proteínas, hidratos de carbono y grasas) al mes y a los tres meses de seguimiento postalta en RNPT y RNT y las variables analíticas medidas al año y dos años de edad corregida o cronológica.
- Analizar la posible relación entre los incremento de peso y de longitud en distintos intervalos de tiempo y las variables analíticas estudiadas.



# MATERIAL Y MÉTODO





## 1.-DISEÑO Y SUJETOS DE ESTUDIO:

Se diseñó un estudio prospectivo observacional y longitudinal a dos años de seguimiento. En la inclusión de los sujetos de estudio, se consideraron los siguientes criterios:

- ***Criterios de inclusión***

*Recién nacidos pretérmino (RNPT)*

- ✓ RNPT de  $\leq 32+6$  semanas de gestación
- ✓ Ingreso en UCI neonatal del Hospital General Universitario de Alicante con menos de 12 horas de vida
- ✓ Peso al nacimiento adecuado a la edad gestacional, definido como  $\geq p3$  y  $\leq 97$  para su edad gestacional y sexo, según las curvas de crecimiento intrauterino de Olsen<sup>111</sup>
- ✓ Consentimiento informado de los padres o representantes legales

*Recién nacidos a término (RNT)*

Como población de referencia, se incluyó una cohorte de recién nacidos a término sanos, nacidos en nuestra maternidad durante los cuatro últimos meses del periodo de inclusión de pacientes prematuros. Los criterios de inclusión para esta cohorte fueron:

- ✓ Recién nacidos a término (37-42 semanas de edad gestacional)
- ✓ Peso al nacimiento adecuado a la edad gestacional, definido como  $\geq p3$  y  $\leq 97$  para su edad gestacional y sexo, según las curvas de crecimiento intrauterino de Olsen<sup>111</sup>
- ✓ Consentimiento informado de los padres o representantes legales

- **Criterios de exclusión:**

- ✓ Síndromes polimalformativos.
- ✓ Hijos de madre con diabetes pregestacional o gestacional insulinizada
- ✓ Patología quirúrgica, excepto ligadura del ductus arterioso persistente
- ✓ Patología crónica grave (por posible afectación nutricional): cardiopatías congénitas cianosantes, displasia broncopulmonar (DBP) grave (definida como: necesidad de ventilación mecánica, CPAP o  $FiO_2 > 30\%$  después de las 36 semanas de EPM), asfixia neonatal grave o parálisis cerebral infantil grave (definida como: tetraparesia espástica y/o retraso mental severo con coeficiente intelectual (CI)  $< 40$  a los 2 años), fibrosis Quística, VIH, reflujo gastroesofágico con necesidad de tratamiento médico.
- ✓ Imposibilidad de seguimiento en consulta
- ✓ Traslado al hospital de origen o alta antes de las tres semanas de vida o de 33 semanas de EPM

## **2.-TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Para la estimación del tamaño muestral se consideraron, según datos de publicaciones en niños a término, diferencias del 30-40% en la sensibilidad a la insulina entre RN pequeños para la edad gestacional (PEG) y RN con peso adecuado a la edad gestacional (AEG). Además, se consideró en los RNPT un porcentaje de desnutrición postnatal o retraso del crecimiento extrauterino (RCEU) del 33%, según datos de la unidad de Neonatología del HGUA del año anterior a iniciar el estudio.

Asumiendo un error alfa del 5% y un error B del 20%, se estimó que el número de niños a estudiar era de 31 niños “expuestos” (RNPT  $\leq$ 32 semanas que a las 36 semanas tienen peso  $<$ p3) y 93 niños “no expuestos” (RNPT  $\leq$ 32 semanas que a las 36 semanas tienen peso  $\geq$  p3). En consecuencia, el número de controles, RNT con peso AEG, debía ser al menos de 31 niños. Se estimó un tiempo de recogida de 18-24 meses en función de las tasas de prematuridad de nuestro hospital.

### **3.- MÉTODO DE MUESTREO**

Se incluyeron todos los recién nacidos de  $\leq$  32+6 semanas de gestación que cumplieron los criterios de inclusión y no tuvieron criterios de exclusión. El periodo de reclutamiento de RNPT comenzó en septiembre 2009 y terminó en diciembre del 2011. Desde septiembre del 2011 hasta diciembre del mismo año, se ofreció participar en el estudio a aquellos RNT nacidos en nuestra maternidad que cumplían criterios de inclusión y no tuvieran ningún criterio de exclusión, obteniéndose una cohorte de 50 niños a término sanos.

#### **4.-VARIABLES** (Hojas de recogida de datos en los anexos 1 - 3)

De todos los sujetos incluidos en el estudio se recogieron antecedentes familiares y perinatales (obtenidos a través de entrevista directa a los padres en el momento de la inclusión del paciente en el estudio), variables antropométricas, variables nutricionales, variables analíticas y presión arterial. Además, en los RNPT se recogieron también variables en relación al curso clínico durante el ingreso.

##### **4.1. Variables Descriptivas**

- Antecedentes familiares de interés:
  - ✓ Edad materna: edad materna en años en el momento del parto
  - ✓ Peso materno: peso materno en Kg al inicio de la gestación
  - ✓ Talla materna y paterna en cm
  - ✓ Raza caucásica: variable cualitativa dicotómica. Se considera afirmativo si ambos padres son de raza caucásica
  - ✓ HTA materna con medicación antes de la gestación
  - ✓ Hijos previos con peso bajo para la edad gestacional (PEG): Se consideró PEG en hijo previo si el peso al nacimiento fue < percentil 3 según las curvas de Olsen<sup>111</sup>
  - ✓ Historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 (DM2): Se consideró en familiares de primer y segundo grado, cuando había diagnóstico de DM2 con tratamiento médico.
  - ✓ Historia familiar de HTA: Se consideró en familiares de primer y segundo grado con diagnóstico de HTA con tratamiento médico.

- Antecedentes gestacionales:

- ✓ Diabetes gestacional no insulinizada: Se consideró afirmativo con diagnóstico de diabetes gestacional controlada con dieta y ejercicio. La diabetes gestacional con necesidad de insulina fue criterio de exclusión.

Se definió la diabetes gestacional según los criterios de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO):

Despistaje de Diabetes Gestacional: Prueba de O'Sullivan: se realizó en diferentes momentos según el riesgo:

- ✓ 1º trimestre en gestantes de alto riesgo: edad  $\geq 35$  años, obesidad (índice masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), antecedentes personales de diabetes gestacional u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa, resultados obstétricos previos que hicieran sospechar una diabetes gestacional no diagnosticada (p.ej. macrosomía) o historia de diabetes mellitus en familiares de primer grado.
- ✓ 2º trimestre (semanas 24<sup>a</sup>-28<sup>a</sup> gestación): en todas las gestantes no diagnosticadas previamente.
- ✓ 3º trimestre: en gestantes que no habían sido estudiadas en el segundo trimestre y en aquellas en las que el estudio resultó negativo pero posteriormente desarrollaron complicaciones que característicamente se asocian a la diabetes gestacional (macrosomía fetal o polihidramnios); en estos casos se obvió la prueba de despistaje, y se acudió directamente a la realización de una sobrecarga oral de glucosa (SOG)

Prueba de O'Sullivan consiste en la determinación de glucemia en plasma venoso una hora después de la ingesta de 50 g de glucosa, en cualquier momento del día e independientemente de la ingesta previa de alimentos.

Se aceptó como resultado positivo una cifra de glucemia  $\geq$  140 mg/dl. Cuando la prueba de O'Sullivan resultó positiva se procedió a la confirmación diagnóstica mediante la práctica de una sobrecarga oral de glucosa (SOG).

Si dos glucemias basales resultaron  $\geq$  126 mg/dl, en días diferentes, o una al azar  $\geq$  200 mg/dl, se confirmó el diagnóstico de diabetes gestacional sin ser realizar una SOG.

Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG): Los tres días anteriores a su realización se recomendó la ingesta de una dieta no restrictiva en carbohidratos con un aporte diario de carbohidratos superior a 150 g. El día de la prueba, tras ayuno previo de 8 a 14 horas, se practicó extracción de sangre y posteriormente se administró por vía oral 100 g de glucosa en un vehículo acuoso de 300 ml en el transcurso de cinco minutos. Se tomaron muestras de sangre venosa tras 1, 2 y 3 horas para determinar glucemia venosa, debiendo permanecer la paciente sentada y sin fumar. Se utilizaron los criterios diagnósticos del "5th Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus"<sup>112</sup>. Se consideró diagnóstico de diabetes gestacional el hallazgo de dos o más determinaciones  $\geq$  a los siguientes valores: Basal 105 mg/dl; 1 h: 190 mg/dl; 2 h: 165 mg/dl; 3 h: 145 mg/dl.

- ✓ HTA durante la gestación: se consideró afirmativo si las madres precisaron tratamiento médico para el control de la presión arterial. Se han utilizado los criterios definitorios de la SEGO: HTA leve ( $<$  160/110); HTA moderada/severa ( $\geq$  de 160/110).
- ✓ Preeclampsia materna: definida como la aparición de HTA y proteinuria después de la semana 20 del embarazo
- ✓ Eclampsia materna: se consideró afirmativo en toda paciente con HTA inducida por el embarazo mal controlada, con convulsiones.
- ✓ Madre con nefropatía grave (función renal afectada)
- ✓ Madre con colagenopatía
- ✓ Madre con enfermedad hipóxica.

- ✓ Ganancia de peso durante la gestación, en Kg
  - ✓ Consumo de tabaco o alcohol en el embarazo: cualquier cantidad se consideró afirmativo
  - ✓ Consumo de drogas de abuso o de fármacos con posible relación con RCIU (warfarina, antiepilépticos, quimioterapia, antagonistas del ácido fólico)
  - ✓ Infección congénita con posible relación con RCIU: se consideró afirmativo con diagnóstico serológico (Ig M positiva) de toxoplasmosis, rubeola, herpes, CMV, paludismo, sífilis, VIH u otras. A todas las gestantes se les realizó serología a Toxoplasmosis, Rubeola, Herpes y VIH. En casos concretos, si se consideró población de riesgo, se amplió el estudio con serología a sífilis, paludismo, CMV o Chagas.
  - ✓ Corticoides prenatales: al menos una dosis
  - ✓ Gestación múltiple: variable cualitativa dicotómica (SI/NO)
  - ✓ Factores uteroplacentarios patológicos: variable cualitativa dicotómica. Se consideró afirmativo con la presencia de placenta previa, desprendimiento de placenta normoinserta, infarto placentario, hemangioma placentario o cordón velamentoso
- *Variables de procedimientos durante el ingreso hospitalario de RNPT*
    - ✓ Antibióticos: número de días completos de tratamiento antibiótico. Según los protocolos de nuestra unidad se pautó tratamiento con Ampicilina y Gentamicina en la sospecha de sepsis precoz y Cefotaxima junto a Vancomicina en la sospecha de sepsis tardía. El tiempo de duración fue variable según la circunstancia de cada paciente y el criterio del médico responsable, aunque en general se intentó suspender de forma precoz los antibióticos, siempre con hemocultivo negativo y evolución clínico-analítica favorable.

- ✓ Fármacos inotrópicos: horas de fármacos Inotrópicos
- ✓ Transfusión de concentrado de Hematíes: variable cualitativa dicotómica (si/no). Los criterios generales para considerar indicar una transfusión de hematíes dependieron de la situación clínica de cada paciente:
  - Paciente con ventilación mecánica invasiva: con menos de 28 días de vida se transfundió con Hb  $\leq$  12g/dl / Htco  $\leq$ 40% si la FiO2 era  $\geq$  0,3 y con Hb  $\leq$  11g/dl / Htco  $\leq$ 35% si la FiO2 < 0.3; con más de 28 días de vida se transfundió con Hb <10 gr/dl ó Htco < 30%.
  - Paciente con ventilación mecánica no invasiva (CPAP, gafas nasales de alto flujo): con menos de 28 días de vida se transfundió con Hb  $\leq$  10 g/dl / Htco  $\leq$ 30%; a partir de los 28 días de vida se transfundió con Hb <8 g/dl ó Htco < 25%.
  - Paciente en respiración espontánea: con menos de 28 días de vida se transfundió con Hb  $\leq$  8 g/dl / Htco  $\leq$ 25%; a partir de los 28 días de vida se transfundió con Hb < 7g/dl ó Htco < 20%.
- ✓ Transfusión plaquetaria. Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se indicó en pacientes con cifras de plaquetas <50.000 con clínica hemorrágica o necesidad de algún procedimiento invasivo y en pacientes con < 20.000-30.000 plaquetas aunque estuvieran asintomáticos.
- ✓ Transfusión de plasma fresco congelado: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se indicó transfusión de plasma fresco congelado cuando hubo alteración de la coagulación a nivel analítico junto con clínica hemorrágica o en casos de clínica hemorrágica grave aunque no se dispusiera de analítica.
- ✓ Ventilación Mecánica: número de días con ventilación mecánica invasiva (convencional o alta frecuencia) aunque no completara 24 horas.
- ✓ CPAP: Número de días con CPAP binasal, aunque no completara 24horas.

- ✓ Días de FiO<sub>2</sub>: Días que recibió O<sub>2</sub> suplementario (FiO<sub>2</sub>>21%), aunque no completara las 24 horas, tanto en respiración espontánea como con ventilación mecánica no invasiva o invasiva.
- ✓ Diagnóstico de ductus arterioso persistente (DAP): variable cualitativa dicotómica (si/no). Se consideró afirmativo con diagnóstico confirmado por ecocardiografía. Durante el periodo de recogida de pacientes se realizaba una primera ecocardiografía a partir de las 72 horas de vida para valorar la presencia de DAP en todos los prematuros con peso al nacimiento <1500g. Por encima de ese peso solo se indicaba el estudio cardiológico si había sospecha clínica
- ✓ Tratamiento con Ibuprofeno: variable cualitativa dicotómica (si/no), se consideró afirmativo en caso ductus arterioso tratado con ibuprofeno (aunque no completara un ciclo). Se indicó tratamiento médico con ibuprofeno, siempre que no hubiera contraindicaciones (hemorragia activa o reciente, trombocitopenia reciente o alteración de la coagulación, sepsis activa, enterocolitis necrotizante, insuficiencia renal significativa con oliguria <1ml/kg/h o creatinina >1.8mg/dl, hiperbilirrubinemia próxima a rango de exanginotransfusión), cuando el DAP tuvo repercusión importante a nivel hemodinámico según criterios clínicos o ecocardiográficos por parte de cardiólogo infantil. Se administraron vía endovenosa 3 dosis de Ibuprofeno (una cada 24h), la primera a 10mg/kg y las siguientes a 5mg/kg. Tras completar las 3 dosis se realizó nuevo control ecográfico (cerebral y cardíaco) y según de los resultados y la situación clínica del niño, se valoró un segundo ciclo de 3 dosis más de Ibuprofeno (todas a 5mg/kg/día).
- ✓ Ligadura quirúrgica del DAP: se indicó tratamiento quirúrgico del DAP en presencia de DAP con repercusión hemodinámica y fracaso del tratamiento médico con Ibuprofeno o presencia de contraindicaciones para el mismo.
- ✓ Diagnóstico de Displasia broncopulmonar (DBP): se consideró con necesidad de O<sub>2</sub> o cualquier modalidad de ventilación asistida a las 36 semanas de EPM.

- ✓ Tratamiento para la DBP: variable cualitativa dicotómica. Se consideró afirmativo cuando se administró cualquier tratamiento médico, excepto la restricción hídrica.
- ✓ Tipo de tratamiento para la DBP: variable que definió los distintos tipos de tratamiento usados para la displasia broncopulmonar: corticoides inhalados, corticoides sistémicos, diuréticos o broncodilatadores
- ✓ Índice de gravedad: para cuantificar la gravedad clínica durante el ingreso en UCI neonatal, se usó el Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS). El NTISS, con una máxima puntuación de 130, es un índice basado en acciones terapéuticas que ha demostrado ser un buen indicador de gravedad en neonatos independientemente del peso al nacimiento<sup>113</sup>.
- ✓ Días de ingreso: número de días desde el ingreso hasta el alta de nuestra unidad.
- Variables nutricionales durante el ingreso hospitalario:
  - ✓ Días de dieta absoluta: número de días en los que no se administró nutrición vía enteral. Se incluyeron los días de dieta al ingreso y también si se volvió a quedar a dieta por problemas digestivos o curso clínico grave.
  - ✓ Nutrición enteral completa: días de vida al alcanzar nutrición enteral completa.
  - ✓ Días de nutrición parenteral exclusiva: número de días con nutrición parenteral (NPT) sin nutrición enteral.
  - ✓ Días totales de nutrición parenteral: número de días en los que se administró NPT, con o sin nutrición enteral acompañante.
  - ✓ Máxima pérdida de peso desde el nacimiento: se expresó en % respecto al peso al nacimiento.

- ✓ Días de vida en el momento de recuperar el peso al nacimiento.
- ✓ Lactancia materna exclusiva al alta: % de niños alimentados con lactancia materna exclusiva (con pecho o administrada con biberón) en el momento del alta de la unidad.
- ✓ Aporte energético (Kcal /kg/día) durante ingreso
- ✓ Aporte proteico (g/kg/día) durante ingreso
- ✓ Aporte de grasas (g/Kg/día) durante ingreso
- ✓ Aporte de hidratos de Carbono (g/kg/día)

Para calcular los aportes medios de energía, proteínas, grasas e hidratos de carbono durante el ingreso se tuvo en cuenta tanto la nutrición parenteral (NPT) como la enteral. Los aportes parenterales diarios de Kcal, proteínas, grasas e hidratos de carbono se calcularon a partir de los datos de las hojas de solicitud de NPT a farmacia. Los aportes enterales se calcularon a partir del registro de la ingesta diaria de leche materna (con o sin fortificar) o de leche adaptada para pretérmino. En la tabla 5 se presentan los aportes que se consideraron de los principales principios activos según el tipo de leche. Para el cálculo de aportes de las leches adaptadas para pretérmino se empleó una media de los aportes reales de las distintas leches para pretérmino empleadas en el servicio (según el protocolo del servicio, en un momento dado eran dos las marcas de leche para pretérmino que se usaban de forma aleatoria en los niños y cada 3 meses se cambiaban a otras dos marcas comerciales, aunque en un mismo niño siempre se usaba el mismo tipo de leche, salvo indicación médica). Para el cálculo de aportes de la leche materna se utilizaron las medias de los datos de composición de la leche materna de madres de prematuros citados en el “protocolo de alimentación del recién nacido sano” de la Asociación Española de Pediatría<sup>114,115</sup>, añadiendo, en el caso de la leche materna fortificada, los aportes del fortificante usado en nuestra unidad durante la realización del estudio: Enfamil Human Milk Fortifier Powder, ® asumiendo el nivel de fortificación “estándar” que era el usado en la mayoría de los niños (un sobre de fortificante cada 25 ml de leche materna).

Con una hoja de Excel se calculó la media de aportes (parenterales y enterales) de los siete días previos en cuatro momentos durante el ingreso: a la semana de vida, a los 14 y 28 días de vida y a las 36 semanas de edad corregida. Los aportes nutricionales medios “durante el ingreso” se obtuvieron de calcular la media de estas cuatro determinaciones.

**Tabla 5. Aportes enterales según el tipo de leche durante el ingreso hospitalario.**

Aportes cada 100 ml de Leche	Leche Pretérmino 15%	Leche Materna pretérmino	Leche Materna fortificada (*)
Energía (Kcal)	80	70	84
Proteínas (g)	2.3	2.1	3.2
Hidratos Carbono(g)	8.5	6	6.2
Grasas (g)	4.1	4.5	5.5

(\*) Fortificación con un sobre de Enfamil® cada 25 ml de leche materna

- Variables nutricionales durante el seguimiento:
  - ✓ Tipo alimentación al mes y tres meses de seguimiento: 1. LM mayoritaria (> 50% de las tomas eran de Leche materna); 2. Lactancia mixta; 3. Lactancia artificial; 4. Beikost introducido
  - ✓ Volumen de leche ingerido (ml/Kg/día) al mes y tres meses de edad
  - ✓ Aporte energético (Kcal /kg/día) al mes y tres meses de edad
  - ✓ Aporte proteico (g/kg/día) al mes y tres meses de edad
  - ✓ Aporte de grasas (g/Kg/día) al mes y tres meses de edad
  - ✓ Aporte de hidratos de carbono (g/kg/día) al mes y tres meses de edad

Los aportes nutricionales durante el seguimiento se calcularon en aquellos niños alimentados con leche adaptada o materna administrada en biberón, para poder conocer el volumen ingerido por el lactante. Se calcularon mientras que la alimentación era exclusivamente leche materna o adaptada, es decir antes de introducir la alimentación complementaria o beikost. De nuevo basándonos en protocolo de alimentación del recién nacido sano de la Asociación Española de Pediatría, se obtuvieron los datos de composición de leche materna para poder calcular los aportes en los lactantes alimentados con leche materna en biberón. Para los cálculos de aportes de las leches de bajo peso o de inicio según el caso, se realizó una media de los aportes de las leches adaptadas de bajo peso y de inicio de mayor uso (tabla 6).

Utilizando una hoja de cálculo de Excel y a partir del registro diario del volumen de leche de los 7 días previos a la visita en consulta, se obtuvieron los aportes nutricionales medios al mes y tres meses de edad corregida (en la cita de los 6 meses el 100% de los niños habían comenzado el beikost).

**Tabla 6. Aportes enterales según el tipo de leche durante el seguimiento postalta.**

Aportes cada 100 ml de Leche	Leche Pretérmino	Leche adaptada tipo 1	Leche Materna
Energía (Kcal)	80	75	70
Proteínas (g)	2.3	2.1	2.1
Hidratos Carbono(g)	8.5	8.2	6
Grasas (g)	4.1	4	4.5

#### **4.2. Variable explicativa: Desnutrición postnatal o retraso del crecimiento extrauterino (RCEU)**

Variable cualitativa dicotómica (SI/NO). Se consideró afirmativa, es decir, presencia de RCEU en los RNPT que al casi-término tuvieron un peso inferior al percentil 3 para su edad postmenstrual y sexo, según las curvas de crecimiento de Olsen <sup>111</sup>. En función de esta variable se clasificó a los RNPT en dos grupos: el grupo “de riesgo” (con RCEU) y el grupo “control” (sin RCEU) que logra llegar al término con un mejor estado nutricional.

#### **4.3. Variables resultado:**

- Variables antropométricas:

Las variables antropométricas se recogieron al nacimiento, 14 días de vida, 1 mes de vida y al “casi-término” durante el ingreso hospitalario en los RNPT. Después, en el seguimiento de todos los niños, a los, 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses de edad cronológica (en RNT) o corregida (en RNPT). Para todas las variables antropométricas se calculó el z-score según el método LMS a partir de los valores ofrecidos en las curvas de crecimiento de referencia, que fueron las curvas de Olsen <sup>111,116</sup> al nacimiento y durante el ingreso y las de la OMS en el seguimiento<sup>117</sup>. El z-score es una cantidad adimensional que representa el número de desviaciones estándar que un dato está por encima o por debajo de la media para la edad y el sexo. El LMS responde a un modelo matemático que posibilita ajustar datos antropométricos y obtener estándares de percentiles normalizados a partir de la fórmula de Cole:  $z\text{-score} = [(X/M)^L - 1]/LS$ . Donde X representa el dato antropométrico del que queremos calcular el z-score; M la mediana; S el coeficiente de variación y L la potencia de Box-Cox, de las tablas de referencia. Las variables antropométricas recogidas fueron:

- ✓ Peso: en gramos (g) con balanza digital SECA modelo 335.
- ✓ Longitud: en centímetros (cm), aproximando a 0,5 cm con tallímetro horizontal.
- ✓ Perímetro cefálico: medido en cm, con cinta métrica no extensible, aproximando a 0,5 cm.

- ✓ Índice de Masa Corporal (IMC): calculado mediante fórmula:  

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Longitud (m)}^2$$
- ✓ Diferencias de peso entre los 0-3 meses, 3-6 meses, 6-12 meses, 12-18 meses y 18-24 meses (con sus respectivos z-scores)
- ✓ Diferencia del z-score peso entre los 0- 12 meses; 12-24 meses y 0-24 meses
- ✓ Diferencias de longitud entre los 0-6 meses, 6-12 meses, 12-18 meses y 18-24 meses
- ✓ Diferencia de z-score longitud entre los 0- 12 meses; 12-24 meses y 0-24 meses

- Variables analíticas

En los RNPT se determinaron al “casi-término”, 1 y 2 años de edad corregida; en los RNT, al nacimiento y 2 años de edad cronológica (para limitar procedimientos agresivos en niños sanos, solo se hicieron dos determinaciones, una al nacimiento, coincidiendo con la extracción habitual para el screening de pruebas metabólicas y otra al final del seguimiento).

- ✓ Glucosa: determinada en suero, en ayuno (en periodo neonatal 3 horas desde última toma, posteriormente al menos 6 horas de ayuno), mediante colorimetría en un autoanalizador Hitachi modelo Cobas c 711 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) por el método de rutina del laboratorio. Se expresó en mg/dl. Valor de referencia de normalidad para niños de más de 24 horas de vida: 50- 120 mg/dl.
- ✓ Insulina: la concentración de Insulina se determinó por un inmunoanálisis de quimioluminiscencia en fase sólida, tipo sandwich, que emplea un anticuerpo monoclonal de ratón y un anticuerpo policlonal de oveja en el analizador IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. UK). El estándar está calibrado frente al WHO NIBSC 1st IRP 66/304. La imprecisión intraserial e interserial fue de 5.5 % y 7.3 % respectivamente. El límite de detección del método fue de 2 mUI/L. Valores de referencia: periodo neonatal: 3-20 mUI/L, luego 7-24 mUI/L.

- ✓ Resistencia a la insulina determinada por índice HOMA (Homeostasis Model Assessment): se calculó según la fórmula de Matthews<sup>118</sup>:

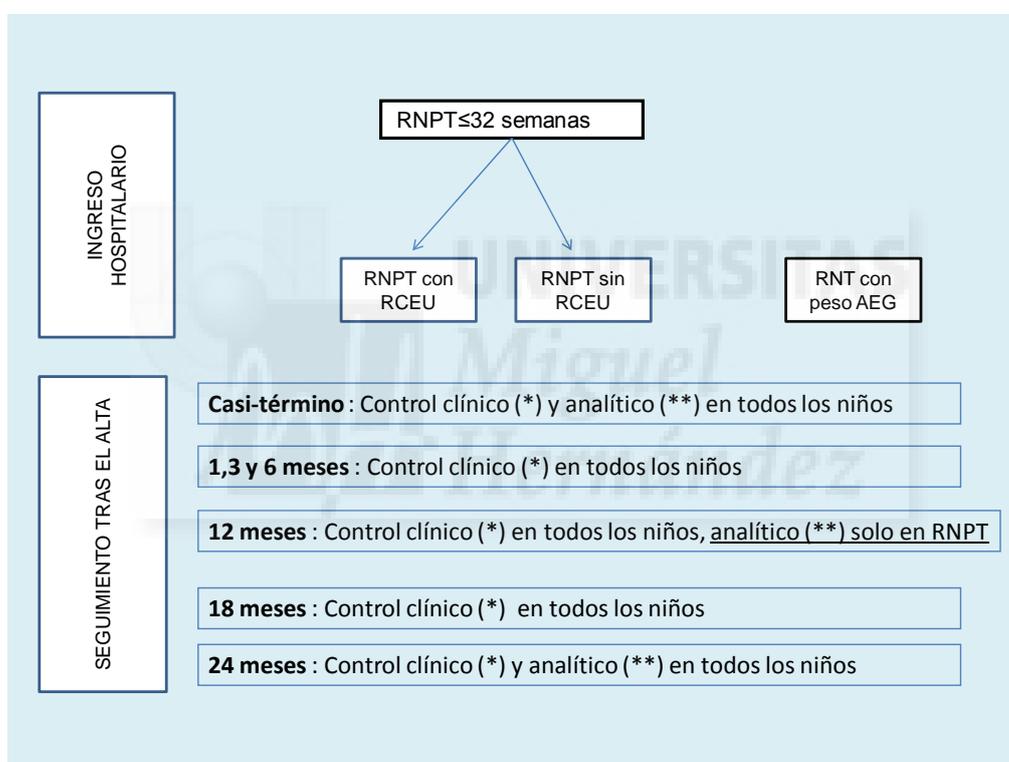
$$\text{HOMA} = \text{insulina (mU/L)} \times \text{glucosa (mg/dl)} / 405$$

- ✓ IGF-I (Insulin Growth Factor I): los niveles plasmáticos de IGF-I se cuantificaron utilizando un método inmunoradiométrico (IGF-I IRMA, Immunotech, Marsella, Francia) que emplea dos anticuerpos monoclonales de ratón frente a distintos epítomos del IGF-I. Previamente al IRMA se realizó una separación de las proteínas transportadoras mediante dilución en un buffer apropiado. El estándar está calibrado frente a la IRP 87/518. La sensibilidad del método fue de 2 µg/L. La imprecisión intraserie e interserie fue inferior al 10 %.

- Presión arterial

Presión arterial sistólica (PAS) y Presión arterial diastólica (PAD): determinadas con tensiómetro digital Welch Allyn (Vital Signs Monitor. 300 Series). Se expresa en mm Hg como valor absoluto (media de tres medidas). Se registró al nacimiento y en el momento de “casi-término” durante el ingreso hospitalario. Después, en el seguimiento a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses de edad cronológica (en RNT) o corregida (en RNPT).

En la figura 1 se esquematiza el diseño del protocolo de investigación. Se observa que en el momento del “casi-término” se clasificaron a los prematuros en dos grupos: prematuros con desnutrición o retraso del crecimiento extrauterino (RCEU) y prematuros sin RCEU, según su peso en ese momento se situara por encima o por debajo del percentil 3, según las curvas de Olsen<sup>111</sup>. De esta forma, a partir de las 36 semanas de EPM se analizaron resultados en tres cohortes de niños: RNPT con y sin RCEU y RNT.



**Figura 1. Esquema del protocolo de investigación**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; (\*) Control clínico: recogida de variables antropométricas y registro de presión arterial; (\*\*) Control analítico: concentración de glucosa, insulina e IGF-I.

## 5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las variables cualitativas, se calculó la frecuencia absoluta y relativa de cada uno de los valores de las variables. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar (media +/- DS) en el caso de que siguieran una distribución normal, o la mediana (Me) y los percentiles 25 y 75 en el caso contrario. Para el estudio de asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la prueba “T-Student” o “U de Mann Whitney” según las variables siguieran una distribución normal o no, respectivamente.

Para la comparación de variables cuantitativas entre tres o más grupos, se utilizó el Análisis de la varianza (ANOVA) si las variables siguieron una distribución normal y cuando no fue así, se empleó el test de “Kruskal Wallis”; posteriormente se aplicó un sistema de comparaciones múltiples post hoc mediante el test de “Scheffé” para valorar diferencias entre grupos dos a dos. Para el estudio de asociación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de “Pearson” en todos los casos (cuando fue preciso, se normalizaron previamente las variables, aplicando logaritmo neperiano de las mismas). Se realizó análisis multivariable mediante regresión lineal múltiple ajustando por todas las variables que mostraron asociación con la variable explicativa (RCEU) y además con la variable resultado en estudio (Insulina, HOMA, IGF-I, PAS y PAD). También se incluyeron en el análisis multivariable algunas variables que se consideraron relevantes desde el punto de vista clínico, aunque no hubieran demostrado en el análisis bivariable asociación con la variable explicativa y con la variable resultado en estudio. En todos los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ . El programa utilizado para el estudio de análisis estadístico de los datos fue el SPSS v.20.

# RESULTADOS





## 1.-SUJETOS DE ESTUDIO

Desde septiembre del 2009 a diciembre del 2011, 156 RNPT de  $\leq 32+6$  semanas de gestación ingresaron con menos de 12 horas de vida en la UCI neonatal del Hospital General Universitario de Alicante. Solo 6 niños (3.8%) fueron neonatos trasladados desde otros hospitales de la provincia, mientras que los 150 restantes (96.2%), fueron niños nacidos en nuestro hospital. No se incluyeron en el estudio 6 niños pequeños para la edad gestacional (con peso al nacimiento < percentil 3, según las curvas de Olsen), 3 niños con antecedente de diabetes gestacional insulinizada, 2 hijos de madres con diabetes mellitus tipo 1, 3 niños con síndromes polimalformativos (un síndrome de Patau, un síndrome polimalformativo complejo con cardiopatía congénita cianógena+ criptoftalmía+ agenesia diafragmática bilateral+ hendidura laríngeoesofágica y un recién nacido con lisencefalia, criptorquidia y rasgos dismórficos múltiples) y 18 niños con imposibilidad de seguimiento en nuestra consulta. De los 124 recién nacidos incluidos inicialmente, 12 fallecieron durante el ingreso, 1 se excluyó por displasia broncopulmonar grave y 8 se trasladaron precozmente a sus hospitales de origen (antes de las 3 semanas de ingreso o de una edad postmenstrual de 33 semanas), quedando finalmente una muestra de 103 prematuros para el análisis de resultados (Figura 2). La muestra de 50 niños a término sanos, se obtuvo durante los últimos cuatro meses de recogida de casos del estudio.

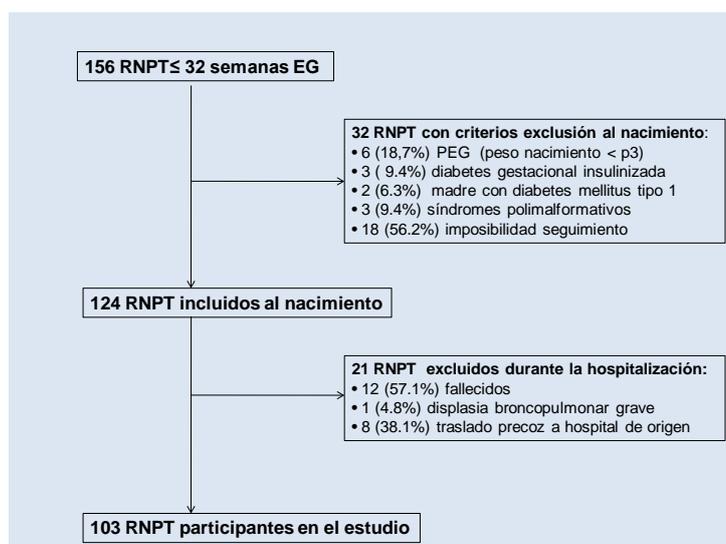


Figura 2. Recién nacidos pretérmino (RNPT) participantes en el estudio

A lo largo del seguimiento después del alta hospitalaria, se produjeron pérdidas de sujetos tanto en el grupo de niños a término (el motivo fundamental fue el deseo paterno de no continuar en el estudio) como en el de niños pretérmino (en estos, la causa fundamental de abandono fue la imposibilidad de acudir a la consulta por motivos socioeconómicos o cambio de lugar de residencia). En la figura 3, se esquematizan las pérdidas en cada grupo de estudio, mostrando el número de niños que quedaron en cada visita, tras las pérdidas de seguimiento. Así, para el análisis de resultados a los 12 meses de edad cronológica o corregida quedaron 14 RNPT con RCEU (% de pérdidas  $1/15=6.6\%$ ), 77 RNPT sin RCEU (% de pérdidas  $11/88=12.5\%$ ) y 46 RNT (% de pérdidas =  $4/50=8\%$ ). Al final del seguimiento, para el análisis de resultados a los 24 meses de edad cronológica o corregida, quedaron 13 RNPT con RCEU (pérdidas =  $2/15=13.2\%$ ), 74 RNPT sin RCEU (pérdidas =  $14/88=15.9\%$ ) y 39 RNT (pérdidas =  $11/50=22\%$ ).



**Figura 3. Número de sujetos de estudio, en función de pérdidas de seguimiento**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término

## **2.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

### ***2.1. Comparación de prematuros y recién nacidos a término.***

En las tablas 7-9 se describen las características de prematuros y niños a término, en cuanto a antecedentes familiares, gestacionales y neonatales. No se observaron diferencias significativas en los antecedentes familiares entre los RNPT y los RNT.

Los RNPT presentaron más patología gestacional que los RNT, destacando el antecedente de hipertensión arterial gestacional, que no presentó ninguna de las madres de RNT y se encontró en un 20% de las madres de RNPT (cumpliendo criterios de preeclampsia en algo más de la mitad de los casos). De forma similar, en las gestaciones de los RNPT hubo una frecuencia mayor de diabetes gestacional no insulinizada y de factores útero-placentarios patológicos (fundamentalmente placenta previa y desprendimiento de placenta), que probablemente contribuyeron como factores etiológicos de la prematuridad. Casi la mitad de los RNPT (48%) fueron producto de gestaciones múltiples, mientras que el 100% de las gestaciones de los RNT fueron gestaciones únicas. De las 28 gestaciones múltiples, 3 (10.7%) fueron triples y las 25 restantes (89.3%) fueron gestaciones dobles. La mayoría de las gestaciones múltiples ( $24/28 = 85.7\%$ ), fueron resultado de técnicas de reproducción asistida. La tasa de madres fumadoras fue similar en ambos grupos de niños.

En cuanto a las características al nacimiento de ambas poblaciones de recién nacidos, destacar que no hubo diferencias entre RNPT y RNT en la distribución por sexos ni en las medias de los z-score del índice de masa corporal (IMC).

**Tabla 7. Antecedentes familiares en RNPT y RNT**

	RNPT	RNT	p
ANTECEDENTES FAMILIARES	n = 103	n = 50	
Edad Materna (años) (X ± DS)	30.89 ± 5.64	31.78 ± 3.99	0.272
Peso materno previo (kg) (X ± DS)	61.41 ± 10.49	65.12 ± 13.13	0.086
Longitud materna (cm) (Me, [p25-p75])	164.00 [160-167]	163.00 [159-168]	0.436
Longitud paterna (cm) (X ± DS)	177.22 ± 7.15	175.81 ± 6.78	0.252
Raza caucásica padres (%/ n)	85.40 % (88)	94.00% (47)	0.145
HTA materna pregestacional (%/ n)	0.00% (0)	0.00% (0)	--
Historia familiar DM tipo 2 (%/ n)	40.80% (42)	40.00% (20)	0.777
Historia familiar HTA (%/ n)	41.74% (43)	52.00% (26)	0.322
Antecedente de hijo previo PEG (%/ n)	0.97% (1)	0.00% (0)	1.000

RNPT, recién nacido pretérmino; RNT, recién nacido a término; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; PEG, pequeño para la edad gestacional (definido como peso al nacimiento <p3 según curvas de Olsen); n, frecuencia absoluta; X, media aritmética; DS, desviación estándar; Me, mediana.

**Tabla 8. Antecedentes durante la gestación en RNPT y RNT**

	RNPT	RNT	p
ANTECEDENTES DURANTE GESTACIÓN	n = 103	n = 50	
Ganancia peso durante gestación (kg) (X ± DS)	10.45 ± 5.41	10.60±4.56	0.860
Diabetes Gestacional no insulinizada (%/ n)	12.60% (13)	2.00% (1)	<b>0.040</b>
HTA gestacional (%/ n)	20.40% (21)	0.00% (0)	<b>&lt;0.001</b>
Preeclampsia (%/ n)	12.60% (13)	0.00% (0)	<b>0.005</b>
Eclampsia (%/ n)	0.00% (0)	0.00% (0)	----
Tabaco durante la gestación (%/ n)	15.50% (16)	16.00% (8)	0.941
Alcohol durante gestación (%/ n)	0.97% (1)	0.00% (0)	1.000
Consumo otras drogas (%/ n)	0.00% (0)	0.00% (0)	----
Infección congénita (%/ n)	0.00% (0)	0.00% (0)	----
Factores uteroplacentarios patológicos (%/ n)	8.70% (9)	0.00% (0)	<b>0.031</b>
Gestación múltiple (%/ n)	48.00% (50)	0.00% (0)	<b>&lt;0.001</b>

RNPT, recién nacido pretérmino; RNT, recién nacido a término; n, frecuencia absoluta X, media aritmética; DS, desviación estándar.

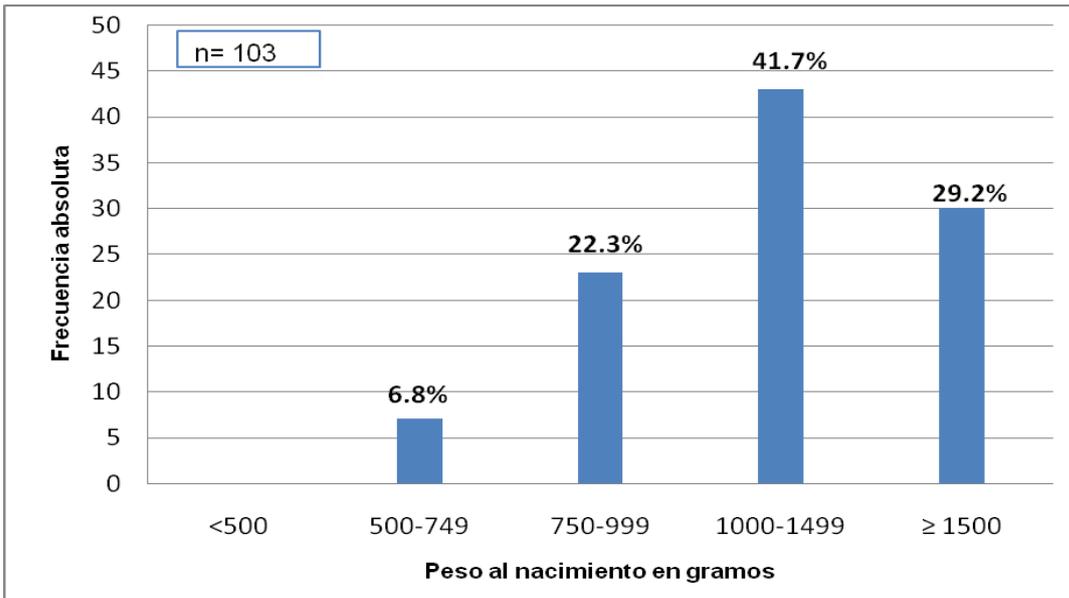
**Tabla 9. Características físicas al nacimiento en RNPT y RNT**

	RNPT	RNT	p
CARACTERÍSTICAS NEONATALES	n = 103	n = 50	
EG (semanas) (Me, [p25-p75])	30 [27-31]	39 [39-40]	<0.001
Peso nacimiento (g) (X ± DS)	1259.37 ± 342.98	3264.50 ± 298.07	<0.001
z-score peso nacimiento (X ± DS)	-0.09 ± 0.80	-0.37 ± 0.54	0.025
Longitud nacimiento (cm) (X ± DS)	38.15 ± 3.58	49.57 ± 1.45	<0.001
z-score longitud nacimiento (X ± DS)	-0.04 ± 0.75	-0.49 ± 0.49	<0.001
P. craneal nacimiento (cm) (X ± DS)	26.78 ± 2.56	34.62 ± 0.99	<0.001
z-score P. craneal al nacimiento (X ± DS)	0.03 ± 0.76	0.12 ± 0.61	0.424
Índice de masa corporal (IMC) (X ± DS)	8.44 ± 1.07	13.27 ± 0.91	<0.001
z-score IMC nacimiento (X ± DS)	-0.06 ± 0.75	-0.01 ± 0.64	0.653
Sexo (masculino/femenino) (%/ n)	53.4%(55) /46.6%(48)	58.0%(29)/42%(21)	0.592

RNPT, recién nacido pretérmino; RNT, recién nacido a término; EG, edad gestacional; n, frecuencia absoluta; X, media aritmética; DS, desviación estándar; Me, mediana.

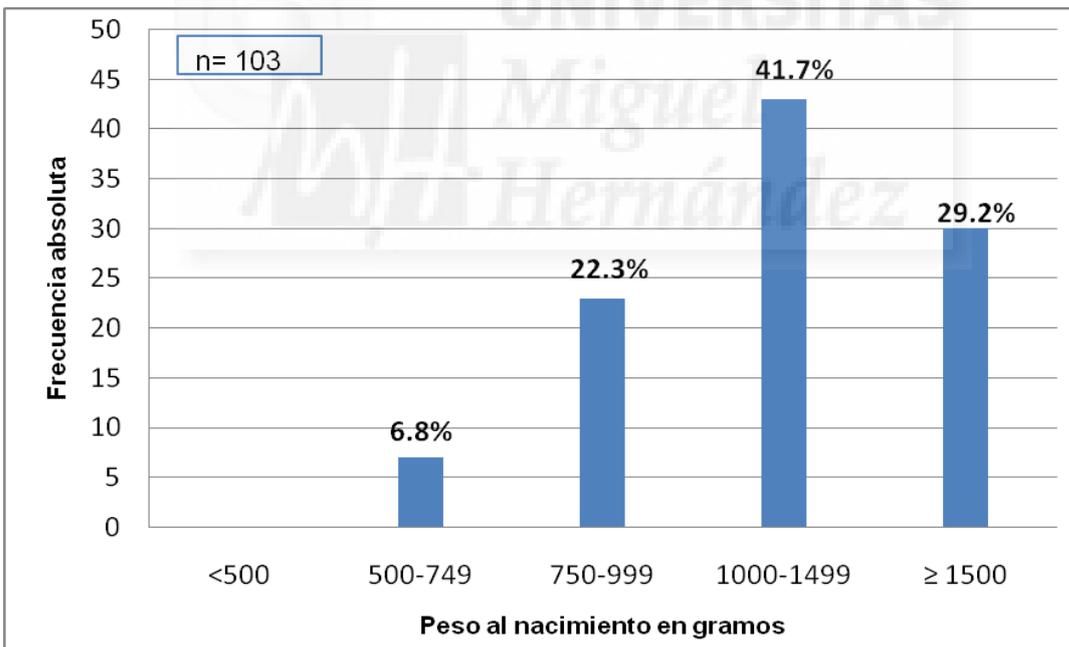
## **2.2. Comparación de prematuros con y sin retraso del crecimiento extrauterino.**

A continuación, se expondrán las principales características de los RNPT como grupo (distribución según edad gestacional y peso al nacimiento) y después, se comparará la evolución durante el ingreso en la unidad de Neonatos de los RNPT que alcanzaron el “casi-término” con RCEU respecto a los que en ese momento mantuvieron un peso superior al percentil 3 para su sexo y edad gestacional (RNPT sin RCEU). Las figuras 4 y 5 muestran la distribución de los RNPT en cuanto al peso y la edad gestacional al nacimiento. No se logró la supervivencia de ningún RNPT con EG <24 semanas o peso al nacimiento <500 g. Aproximadamente 2/3 de los niños tuvieron pesos al nacimiento < 1500 g y casi 1/3 del total fueron menores de 1000 g. El máximo peso al nacimiento fue de 1850 g. En cuanto a la EG, aproximadamente 1/4 de los niños fueron RNPT extremos con una EG <28 semanas.



**Figura 4. Histograma de frecuencias de RNPT según peso al nacimiento**

Sobre cada barra se indica el % de niños en cada intervalo de pesos al nacimiento, respecto al total de RNPT (n=103).



**Figura 5. Histograma de frecuencias de RNPT según edad gestacional al nacimiento**

Sobre cada barra se indica el % de niños en cada intervalo de pesos al nacimiento, respecto al total de RNPT (n=103).

Como se ha explicado previamente, en el momento de ser incluidos en el estudio, todos los RNPT tenían un peso al nacimiento AEG. En el momento definido como “casi-término” se valoró a los niños y se les clasificó como con o sin RCEU según el peso estuviera por encima o debajo del percentil 3 para la EG y sexo. Se consideró como “casi-término” las 36 semanas de EPM en todos los niños que alcanzaron dicha EPM ingresados en neonatos, pero en el caso de los niños que habían sido dados de alta de la unidad antes de las 36 semanas de EPM, se consideró como “casi-término” la fecha de alta, siempre que esta ocurriera después de las 3 semanas de vida y de las 33 semanas de EPM (en caso contrario fueron excluidos del estudio). De los 103 RNPT incluidos en el estudio, solo 3 niños (2.9%) fueron dados de alta con 33 semanas EPM, 13 (12.6%) con 34 semanas EPM y 23 (22.3%) con 35 semanas. En los 64 (62.2%) restantes los resultados al “casi-término” fueron recogidos a las 36 semanas EPM. De 103 niños pretérmino con peso al nacimiento adecuado a la EG, 15 niños (14.6 %) llegaron al casi-término con RCEU.

- Antecedentes familiares y personales en RNPT con y sin RCEU

En las tablas 10-14 comparamos ambas subpoblaciones de RNPT (con y sin RCEU) en cuanto a antecedentes familiares y personales y también en cuanto a las principales variables recogidas durante su ingreso en la unidad de neonatología, tanto en relación con procedimientos que precisaron según su situación clínica, como en relación a los aportes nutricionales en el periodo de hospitalización. Las características epidemiológicas de los padres y los principales antecedentes familiares patológicos fueron similares en RNPT con y sin RCEU. Entre los antecedentes patológicos durante la gestación, solo la HTA y la preeclampsia fueron más prevalentes en los RNPT que experimentaron RCEU.

Además, los RNPT que llegaron al casi-término con RCEU fueron significativamente más inmaduros (menor EG) y tuvieron pesos, longitudes, índices de masa corporal y perímetros craneales al nacimiento significativamente menores que los RNPT sin RCEU. Ajustando por la EG y el sexo, los z-scores de peso, longitud, IMC y PC al nacimiento de los RNPT con RCEU también fueron significativamente menores que los de los RNPT sin RCEU.

Durante la hospitalización, los RNPT con RCEU, tuvieron cursos clínicos más complicados, con mayor prevalencia de ductus arterioso permeable y de displasia broncopulmonar y mayor necesidad de procedimientos terapéuticos, excepto la antibioterapia y los corticoides sistémicos. Así, los prematuros con RCEU tuvieron índices de gravedad significativamente mayores (NITSS con mediana de 28 frente a 19 puntos) e ingresos más prolongados (mediana de 77 frente a 43 días) que los prematuros sin RCEU. De las variables nutricionales (tabla 14), destaca que la máxima pérdida de peso y los días de vida en recuperar el peso al nacimiento fueron similares en los RNPT con y sin RCEU. Sin embargo, los RNPT que llegaron al casi-término con RCEU estuvieron más días a dieta enteral, tardaron más en alcanzar una nutrición enteral completa y precisaron NPT durante un tiempo significativamente mayor que los RNPT sin RCEU (mediana de 19 frente a 9 días). El aporte medio de energía, hidratos de carbono y grasas durante la hospitalización, fue similar en ambos grupos de RNPT, pero los RNPT con RCEU recibieron aportes proteicos significativamente mayores. En el momento del alta, un 66.7% de RNPT con RCEU eran alimentados con lactancia materna exclusiva, frente a solo un 31.8% de los RNPT sin RCEU ( $p=0.010$ ).

**Tabla 10. Antecedentes familiares en RNPT con y sin RCEU**

ANTECEDENTES FAMILIARES	RNPT CON RCEU	RNPT SIN RCEU	<i>p</i>
	n= 15	n=88	
Edad Materna (años) (X ± DS)	30.80 ± 4.66	30.91 ± 5.82	0.939
Peso materno previo (kg) (X ± DS)	62.14 ± 12.68	61.29 ± 10.16	0.813
Longitud materna (cm) (Me, [p25-p75])	163.00 [163-167.5]	164.00 [160-167.5]	0.720
Longitud paterna (cm) (X ± DS)	174.31 ± 5.05	177.67 ± 7.34	0.050
Raza caucásica padres (%/ n)	93.30% (14)	84.09% (74)	0.846
HTA materna pregestacional (%/ n)	0.00% (0)	0.00% (0)	----
Historia familiar DM tipo 2 (%/ n)	46.70% (7)	41.70% (35)	0.718
Historia familiar HTA (%/ n)	33.00% (5)	45.20% (38)	0.392
Antecedente de hijo previo PEG (%/ n)	0.00% (0)	1.10% (1)	1.000

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso crecimiento extrauterino; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; PEG, pequeño para la edad gestacional (definido como peso al nacimiento <p3 según curvas de Olsen); n, frecuencia absoluta X, media aritmética; DS, desviación estándar; Me, mediana.

**Tabla 11. Antecedentes durante la gestación en RNPT con y sin RCEU**

ANTECEDENTES GESTACIÓN	RNPT CON RCEU	RNPT SIN RCEU	<i>p</i>
	n= 15	n=88	
Ganancia peso en gestación (kg) (X ± DS)	11.11 ± 6.97	10.34 ± 5.13	0.698
Diabetes Gestacional no insulinizada (%/ n)	6.70% (1)	13.6 % (12)	0.686
HTA gestacional (%/ n)	46.70% (7)	15.90% (14)	<b>0.012</b>
Preeclampsia (%/ n)	33.30% (5)	9.10% (8)	<b>0.021</b>
Eclampsia (%/ n)	0.00% (0)	0.00% (0)	----
Tabaco durante la gestación (%/ n)	6.70% (1)	17.00% (15)	0.456
Alcohol durante gestación (%/ n)	0.00% (0)	1.10% (1)	1.000
Consumo otras drogas (%/ n)	0.00% (0)	0.00% (0)	----
Infección congénita (%/ n)	0.00% (0)	0.00% (0)	----
Factores uteroplacentarios patológicos (%/ n)	0.00% (0)	10.30% (9)	0.432
Gestación múltiple (%/ n)	33.3% (5)	51.10% (45)	0.202
Glucocorticoides prenatales (%/ n)	80.00% (12)	90.9% (80)	0.1999

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU: retraso del crecimiento extrauterino; n, frecuencia absoluta X, media aritmética; DS, desviación estándar.

**Tabla 12 .Características físicas al nacimiento en RNPT con y sin RCEU**

	RNPT CON RCEU	RNPT SIN RCEU	p
DATOS PERINATALES	n= 15	n=88	
EG (semanas) (Me, [p25-p75])	27 [25-30]	29 [28-31]	0.014
Peso nacimiento (g) (X ± DS)	895.67 ± 247.18	1321.36 ± 318.42	<0.001
z-score peso (X ± DS)	-0.90 ± 0.74	0.05 ± 0.73	<0.001
Longitud nacimiento (cm) (X ± DS)	34.21 ± 2.94	38.8 2± 3.24	<0.001
z-score longitud (X ± DS)	-0.79 ± 0.84	0.08 ± 0.6 5	<0.001
P. craneal nacimiento (cm) (X ± DS)	24.64 ± 2.57	27.15 ± 2.38	0.002
z-score P.craneal (X ± DS)	-0.51 ± 0.45	0.12 ± 0.76	<0.001
IMC nacimiento (X ± DS)	7.49 ± 0.83	8.60 ± 1.02	<0.001
z-score IMC (X ± DS)	-0.55 ± 0.55	0.02 ± 0.75	0.002
Sexo (masculino/femenino) (%/ n)	53.30%(8) /46.7%(7)	53.41%(47) /46.59%(41)	0.966

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU retraso del crecimiento extrauterino; EG, edad gestacional; n, frecuencia absoluta X, media aritmética; DS, desviación estándar; Me, mediana.

**Tabla 13. Características durante hospitalización en RNPT con y sin RCEU**

CARACTERÍSTICAS HOSPITALIZACIÓN	RNPT CON RCEU	RNPT SIN RCEU	p
	n= 15	n=88	
NTISS (Me, [p25-p75])	28 [21-33]	19 [17-24]	0.001
Días de antibiótico (Me, [p25-p75])	7 [0-14]	6 [4-8]	0.727
Tratamiento con inotrópicos (%/ n)	46.66% (7)	13.64% (12)	0.006
Transfusión de Hematíes (%/ n)	53.33% (8)	22.73% (20)	0.025
Transfusión de Plaquetas (%/ n)	20.00% (3)	2.27% (2)	0.021
Transfusión de Plasma Fresco Congelado (%/ n)	13.33% (2)	6.82% (6)	0.329
Días de ventilación mecánica (Me, [p25-p75])	20 [2-27]	1 [0-3]	<0.001
Días de CPAP nasal (Me, [p25-p75])	21 [7-39]	5 [2-16]	0.001
Días de oxigenoterapia (Me, [p25-p75])	32 [1-60]	1 [0-12]	0.010
Presencia de DAP (%/ n)	80.00% (12)	47.70% (42)	0.021
Tratamiento DAP con Ibuprofeno (%/ n)	80.00% (12)	31.80% (28)	<0.001
Ligadura quirúrgica de DAP (%/ n)	46.70% (7)	10.20% (9)	0.002
Diagnóstico de DBP (%/ n)	40.00% (6)	9.10% (8)	0.005
DBP que recibe algún tratamiento (%/ n)	33.33% (5)	10.20% (9)	0.030
Tratamiento con corticoide sistémico (n/%)	20.00% (3)	5.70% (5)	0.090
Días de ingreso (Me, [p25-p75])	77 [38-101]	43 [31-63]	0.002

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU: retraso del crecimiento extrauterino; NITSS, neonatal intervention therapeutic score system; CPAP, presión positiva continua en la vía aérea; DAP, ductus arterioso persistente, DBP, displasia broncopulmonar; n, frecuencia absoluta; Me, mediana.

**Tabla 14. Variables nutricionales durante el ingreso en RNPT con y sin RCEU**

VARIABLES NUTRICIONALES	RNPT CON RCEU	RNPT SIN RCEU	<i>p</i>
	n= 15	n=88	
Días de dieta enteral (Me, [p25-p75])	3 [2-4]	2 [1-3]	0.005
Días de NPT (Me, [p25-p75])	19 [9-26]	9 [7-14]	0.004
Días de vida hasta NE completa (Me, [p25-p75])	20 [11-27]	12 [9-17]	0.004
Pérdida de peso máxima (%) (Me, [p25-p75])	12.50% [10.5-18]	12.50% [9.5-14.6]	0.108
Días de vida recupera peso nac. (Me, [p25-p75])	11 [8-19]	11 [9-14]	0.714
Aporte energía (Kcal/kg/día) (X ± DS)	99.9 4± 8.65	99.93 ± 6.89	0.997
Aporte proteico (g/kg/día) (X ± DS)	3.65± 0.27	3.31 ± 0.39	<0.001
Aporte grasas (g/kg/día) (X ± DS)	5.47 ± 0.73	5.23 ± 0.70	0.252
Aporte hidratos carbono (g/kg/día) (X ± DS)	10.11± 0.71	10.5 ± 0.9	0.051
Lactancia materna al alta (%/ n)	66.70%(10)	31.80%(28)	0.010

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso crecimiento extrauterino; NPT, nutrición parenteral; NE, nutrición vía enteral; peso nac., peso al nacimiento; n, frecuencia absoluta X, media aritmética; DS, desviación estándar; Me, mediana.

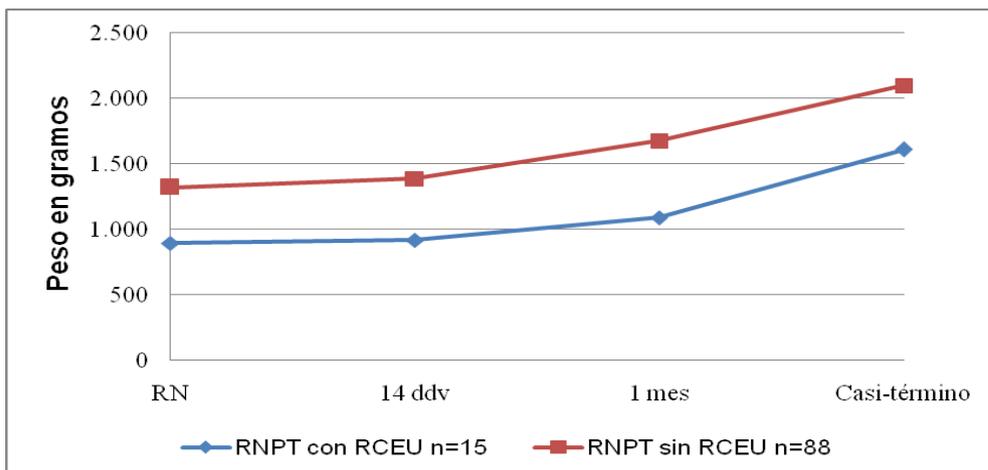
- Evolución somatométrica durante el ingreso hospitalario de los RNPT con y sin RCEU

En las figuras 6- 8 y tablas 15-17, se muestra la evolución del peso, longitud y perímetro craneal durante la hospitalización de los RNPT. La evolución somatométrica de ambas subpoblaciones de prematuros fue bastante paralela durante el primer mes de vida. Posteriormente se observó una tendencia de los RNPT con RCEU a aproximarse a los RNPT sin RCEU, aunque al casi-término seguían presentando pesos, longitudes y perímetros craneales medios significativamente menores que los RNPT sin RCEU.

**Tabla 15. Evolución del peso durante el ingreso en RNPT con y sin RCEU**

PESO EN GRAMOS	RNPT con RCEU	RNPT sin RCEU	<i>p</i>
	n=15	n=88	
Peso nacimiento (X ± DS)	895.67 ± 247.18	1321.36 ± 318.42	<0.001
Peso 14 días de vida (X ± DS)	917.33 ± 271.32	1388.64 ± 350.37	<0.001
Peso al mes (X ± DS)	1091.33 ± 348.40	1677.84 ± 466.79	<0.001
Peso casi-término (X ± DS)	1612.33 ± 141.48	2100.40 ± 245.87	<0.001

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; X, media aritmética; DS, desviación estándar.



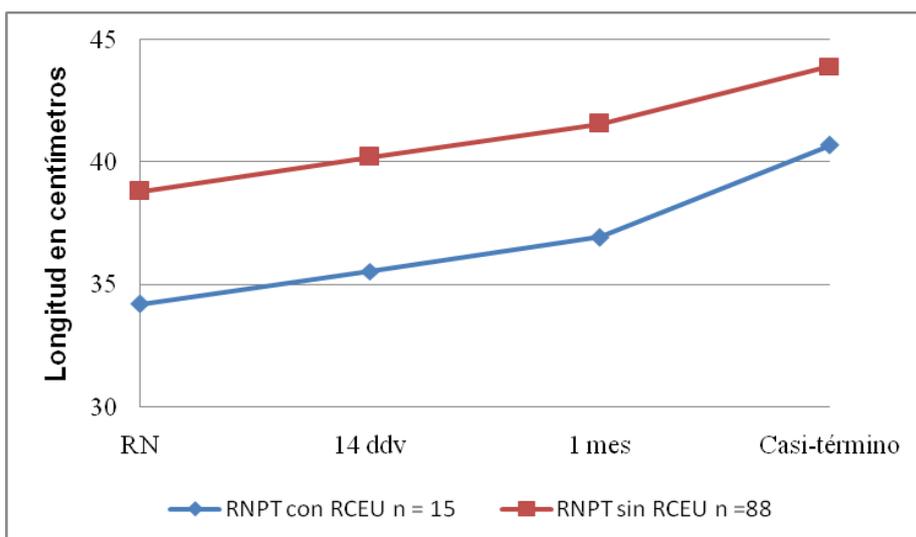
**Figura 6. Evolución del peso durante el ingreso en RNPT con y sin RCEU**

RN, recién nacido; ddv, días de vida; RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino.

**Tabla 16. Evolución de la longitud durante el ingreso en RNPT con y sin RCEU.**

	RNPT con RCEU n = 15	RNPT sin RCEU n =88	<i>p</i>
LONGITUD EN CM			
Longitud al nacimiento (X ± DS)	34.21 ± 2.94	38.82 ± 3.24	<0.001
Longitud 14 días de vida (X ± DS)	35.54 ± 2.59	40.22 ± 3.56	<0.001
Longitud al mes (X ± DS)	36.94 ± 2.93	41.58 ± 3.39	<0.001
Longitud al casi-término (X ± DS)	40.70 ± 2.72	43.93 ± 2.04	<0.001

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; X, media aritmética; DS, desviación estándar.



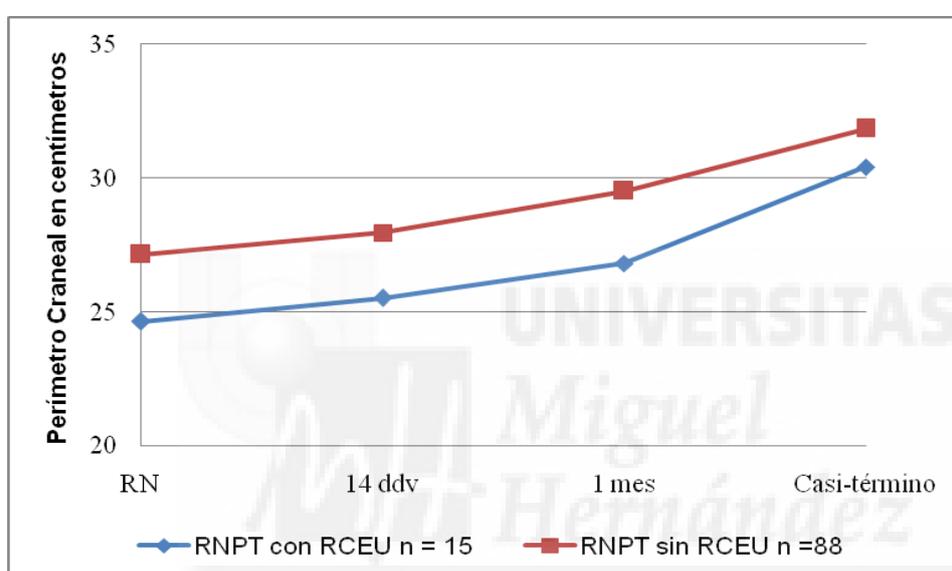
**Figura 7. Evolución de la longitud durante el ingreso en RNPT con y sin RCEU**

RN, recién nacido; ddv, días de vida; RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino

**Tabla 17. Evolución del perímetro craneal durante el ingreso en RNPT con y sin RCEU**

PERÍMETRO CRANEAL EN CM	RNPT con RCEU n = 15	RNPT sin RCEU n =88	p
P.Craneal al nacimiento (X ± DS)	24.65±2.57	27.15±2.38	<0.002
P.Craneal 14 días de vida (X ± DS)	25.52±2.59	27.97±2.55	<0.003
P. Craneal al mes (X ± DS)	26.83±3.04	29.53±2.80	<0.005
P. Craneal al casi-término (X ± DS)	30.43±1.15	31.85±1.39	<0.001

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; PC, perímetro craneal; X, media aritmética; DS, desviación estándar.



**Figura 8. Evolución del perímetro craneal durante el ingreso en RNPT con y sin RCEU**

RN, recién nacido; ddv, días de vida; RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino

### **2.3. Resumen del descriptivo de la muestra**

- Los antecedentes familiares de interés de los RNPT y los RNT no mostraron diferencias.
- Entre los RNPT, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a patología gestacional, excepto en el antecedente de hipertensión gestacional- preeclampsia que se presentó más frecuentemente en los niños con RCEU.
- Los z-score de IMC al nacimiento fueron similares en RNPT y RNT.
- La menor edad gestacional y el menor peso al nacimiento, fueron los principales factores determinantes de RCEU
- El RCEU en RNPT se relacionó además con cursos clínicos más graves y mayor necesidad de procedimientos terapéuticos, incluyendo más días de nutrición parenteral.
- La única diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de RNPT en cuanto a aportes nutricionales, fue un mayor aporte proteico y un mayor porcentaje de lactancia materna exclusiva o mayoritaria al alta en los RNPT con RCEU.
- No hubo diferencias entre RNPT con y sin desnutrición postnatal en la máxima pérdida de peso ni en los días que necesitaron para recuperar el peso al nacimiento.
- A partir del mes de vida, los RNPT con RCEU mostraron una tendencia a aproximarse a los RNPT sin RCEU en peso, talla y perímetro craneal, a pesar de lo cual, mantuvieron en el momento del casi término medias significativamente menores de las tres variables antropométricas.

### 3. RESULTADOS AL CASI-TÉRMINO

#### 3.1. Variable explicativa: Retraso del Crecimiento Extrauterino

La tasa de retraso del crecimiento extrauterino (RCEU) fue del 14.6% (15/103). En los 73 RNPT con peso al nacimiento menor a 1500 g el porcentaje de RCEU ascendió a un 20.5 % y hasta un 60% de estos niños tuvieron en el momento del “casi-término” un peso por debajo del p10.

#### 3.2. Variables antropométricas.

En el momento del casi-término, los valores medios de todas las variables antropométricas fueron menores en los RNPT con RCEU, siendo las diferencias entre los tres grupos de niños estadísticamente significativas (tabla 18). Comparando solo los dos grupos de RNPT entre sí, las diferencias entre los niños con y sin RCEU, también fueron estadísticamente significativa en todas las variables ( $p < 0.001$ ). En los 88 niños (84.5% de los RNPT) con peso al casi-término  $>$  percentil 3 para la EG y sexo, se consideró ausencia de desnutrición postnatal significativa. Sin embargo, en la comparación dos a dos con los RNT, los RNPT sin RCEU presentaron un deficiente estado nutricional, con medias y z-scores de peso, longitud, IMC y PC significativamente menores ( $p < 0.001$ ).

Tabla 18. Somatometría al casi-término en RNPT (con y sin RCEU) y RNT.

	RNPT CON RCEU	RNPT SIN RCEU	RNT	p
	n=15	n=88	n=50	
Peso (g)	1612.33±141.48	2100.40±245.87	3264.50±298.07	<0.001
Z-score peso	- 2.15±0.27	-1.04±0.55	-0.37±0.54	<0.001
Longitud (cm)	40.70±2.72	43.93±2.04	49.57±1.45	<0.001
Z-score longitud	-2.35±1.01	-1.10±0.76	-0.49±0.49	<0.001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	9.64±1.18	10.84±0.84	13.27±0.92	<0.001
Z-score IMC	-1.62±0.92	-0.57±0.59	-0.01±0.64	<0.001
PC (cm)	30.43±1.15	31.85±1.39	34.62±0.99	<0.001
Z-score PC	-1.33±0.61	-0.38±0.73	0.12±0.60	<0.001

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; IMC; índice de masa corporal; PC, perímetro craneal. Datos expresados como media  $\pm$  desviación estándar; p, nivel de significación al comparar diferencias de medias entre los tres grupos mediante el ANOVA de un factor.

### 3.3. Variables analíticas: insulinemia, HOMA e IGF-I

En la tabla 19 se muestran los resultados analíticos al “casi-término” comparando todo el grupo de prematuros con los RNT sanos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas: insulinemia, índice HOMA como medida de sensibilidad a la insulina y concentraciones plasmáticas de IGF-I. En la tabla 20 se muestran estos mismos resultados pero subdividiendo a los RNPT según presentaran o no RCEU. Los RNPT con RCEU presentaron valores medios de insulinemia, HOMA e IGF-I de aproximadamente la mitad respecto a los de los RNPT sin RCEU y a los RNT, aunque las diferencias entre los tres grupos de niños solo alcanzaron significación estadística en el caso de las concentraciones de IGF-I. En las figuras 9-11 se muestran las comparaciones dos a dos entre los distintos grupos de niños y de nuevo las diferencias solo alcanzaron significación estadística para las concentraciones de IGF-I, que fueron significativamente menores en los RNPT con RCEU comparados con los RNPT sin RCEU y comparados con los RNT. No hubo diferencias entre los RNPT sin RCEU y los RNT.

Finalmente, destacar que la correlación entre la concentración de insulina y el índice HOMA al casi-término fue muy alta;  $r=0.984$ ,  $p < 0.001$  (datos no representados).

**Tabla 19. Variables analíticas al casi-término en todos los RNPT frente a los RNT**

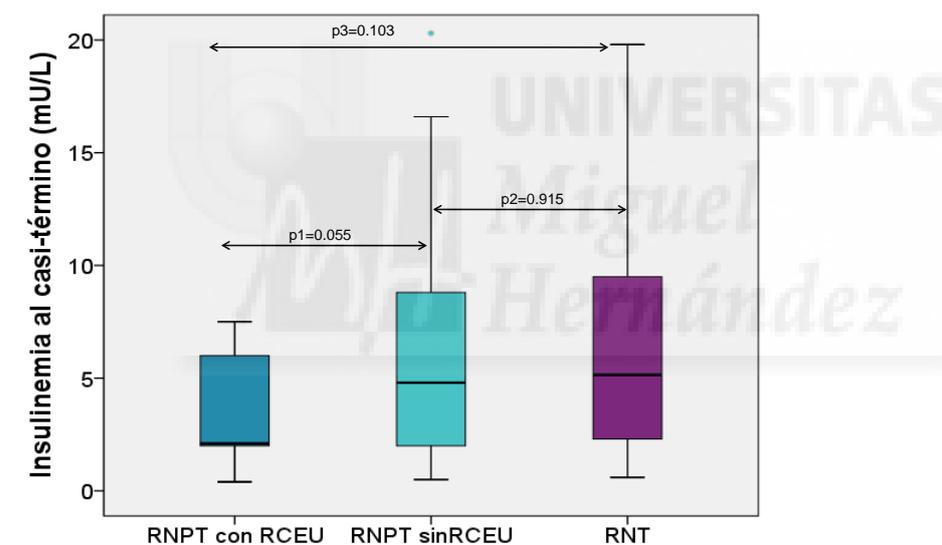
Variables analíticas	RNPT		RNT		p
	n	Me [p25,p75]	n	Me [p25,p75]	
Insulinemia (mU/L)	85	4.60 [2.00,8.05]	49	4.90 [2.27,9.70]	0.622
HOMA	85	0.77 [0.36,1.61]	49	0.92 [0.40,1.78]	0.679
IGF-I (µg/L)	85	40.50[24.00,56.00]	49	55.00[34.00,77.50]	0.054

Datos expresados como mediana (Me) y Percentiles 25 y 75 [p25, p75]; p, nivel de significación comparando medias con test de U de Mann-Whitney

**Tabla 20. Variables analíticas en RNPT con y sin RCEU y RNT de peso AEG**

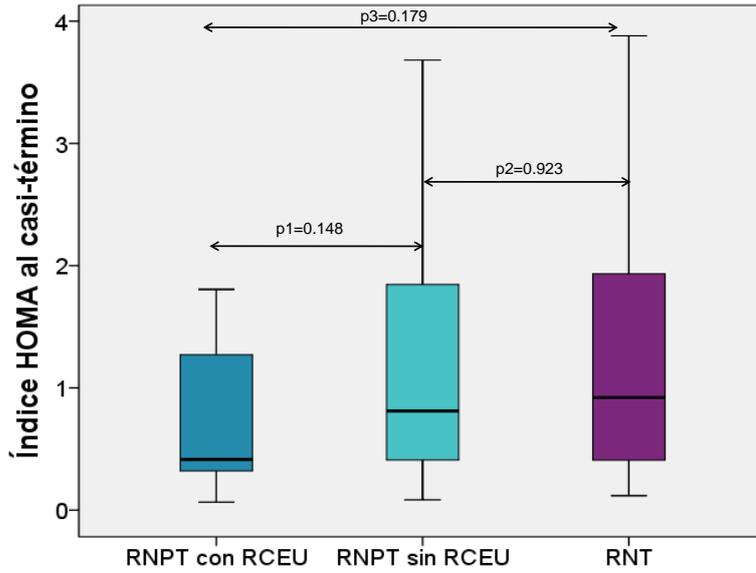
Variables Analíticas	RNPT con RCEU		RNPT sin RCEU		RNT		p
	n	Me [p25,p75]	n	Me [p25,p75]	n	Me [p25,p75]	
Insulinemia (mU/L)	13	2.10 [1.95,6.20]	72	4.70 [2.00,8.67]	30	4.90 [2.27,9.7]	0.158
HOMA	13	0.41 [0.31,1.36]	72	0.79 [0.38,1.84]	30	0.92 [0.40,1.78]	0.328
IGF-I (µg/L)	13	20.00 [12.50,38.00]	72	43.00 [28.50,56.75]	30	55.00 [34.00,77.50]	<b>0.005</b>

RNPT, recién nacido pretermo; RCEU, retraso crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; HOMA: homeostasis model assessment, IGF-I, insulin growth factor-I. Datos expresados como mediana (Me) y Percentiles 25 y 75 [p25, p75]; p: nivel de significación estadística comparando diferencias de medias entre los tres grupos (Kruskal-Wallis)



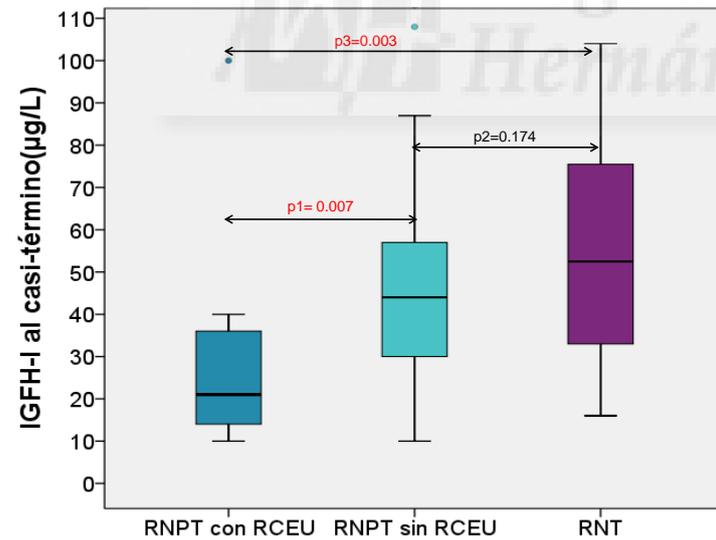
**Figura 9. Insulinemia al casi término en RNPT (con y sin RCEU) y RNT**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar diferencias entre RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar diferencias entre RNPT sin RCEU y RNT; p3= nivel de significación al comparar diferencias entre RNPT con RCEU y RNT.



**Figura 10. Sensibilidad insulínica (HOMA) al casi término en RNPT (con y sin RCEU) y RNT**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar diferencias entre RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar diferencias entre RNPT sin RCEU y RNT; p3= nivel de significación al comparar diferencias entre RNPT con RCEU y RNT.



**Figura 11. Concentración IGF-I al casi término en RNPT (con y sin RCEU) y RNT**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar diferencias entre RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar diferencias entre RNPT sin RCEU y RNT; p3= nivel de significación al comparar diferencias entre RNPT con RCEU y RNT.

### 3.4 Aportes nutricionales y relación con variables analíticas

Se analizó la posible relación entre los aportes nutricionales medios durante la hospitalización de los RNPT y las variables analíticas medidas al casi-término, normalizadas mediante logaritmo neperiano (tabla 21). El aporte proteico y el aporte de grasas se relacionaron significativamente de forma negativa con todas las variables analíticas. Por el contrario, mayores aportes de hidratos de carbono durante el ingreso se relacionaron con mayores concentraciones de IGF-I y de insulina al casi-término y también con índices HOMA mayores, es decir con menor sensibilidad a insulina ( $r=0.25$ ,  $p=0.019$ ).

**Tabla 21. Variables analíticas en relación a aportes nutricionales**

		Ln-Insulina	Ln-HOMA	Ln-IGF-I
Calorías (Kcal/kg/día)	r	-0.042	-0.040	-0.054
	p	0.701	0.717	0.614
	n	86	86	89
Proteínas (g/kg/día)	r	-0.280	-0.245	-0.242
	p	0.009	0.023	0.023
	n	86	86	89
Grasas (g/kg/día)	r	-0.242	-0.206	-0.318
	p	0.024	0.057	0.002
	n	86	86	89
H.Carbono (g/Kg/día)	r	0.289	0.252	0.241
	p	0.007	0.019	0.023
	n	86	86	89

r, coeficiente de correlación de Pearson; p nivel de significación estadística; n: número de individuos ; HOMA: homeostasis model assessment (índice sensibilidad a insulina), IGF-I, insulin growth factor-I

### 3.5. Presión Arterial Sistólica y Diastólica

Las medias de presión arterial sistólica (PAS) al casi-término fueron significativamente mayores en los RNT respecto a los RNPT considerados globalmente (tabla 22). Los RNPT con RCEU presentaron cifras de PAS significativamente menores que los RNPT sin RCEU y que los RNT (tabla 23).

**Tabla 22. Presión arterial al casi-término en todos los RNPT frente a los RNT**

	RNPT		RNT		p
	n	X ± DS	n	X ± DS	
PA sistólica (mmHg)	81	72.14±11.25	49	76.24±0.035	0.035
PA diastólica (mmHg)	81	43.67±9.00	49	45.96±0.67	0.153

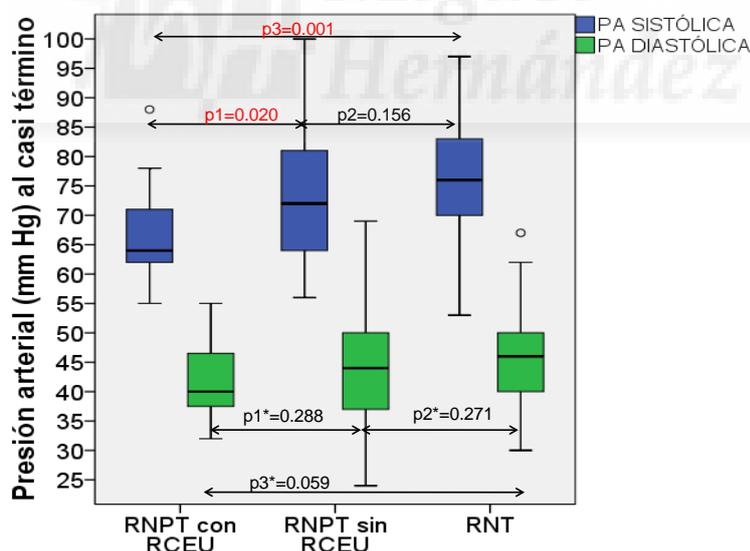
RNPT, recién nacido pretérmino; RNT, recién nacido a término; PA presión arterial; X, media aritmética; DS, desviación estándar; p, nivel de significación al comparar medias con la prueba t de student.

**Tabla 23. Presión arterial al casi-término en RNPT con y sin RCEU y RNT**

	RNPT con RCEU		RNPT sin RCEU		RNT		p
	n	X ± DS	n	X ± DS	n	X ± DS	
PA sistólica (mmHg)	15	66.87±8.53	66	73.33±11.50	49	76.24±10.27	0.014
PA diastólica (mmHg)	15	41.87±6.49	66	44.08±9.47	49	45.96±1.24	0.252

RNPT, recién nacido pretermo; RCEU, retraso crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; PA presión arterial; X, media aritmética; DS, desviación estándar; p: nivel de significación en la comparación de medias de los tres grupos de niños (ANOVA de un factor).

En el análisis de los distintos grupos de niños dos a dos, solo fueron estadísticamente significativas las diferencias en la PAS entre los RNPT con RCEU y los otros dos grupos de niños (Figura 12).



**Figura 12. Presión arterial sistólica y diastólica al casi término en RNPT (con y sin RCEU) y en RNT**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; Niveles de significación para PAS: p1= al comparar diferencias entre RNPT con y sin RCE; p2= al comparar diferencias entre RNPT sin RCEU y RNT; p3= al comparar RNPT con RCEU y RNT; Niveles de significación para PAD: p1\*= al comparar diferencias entre RNPT con y sin RCE; p2\*= al comparar diferencias entre RNPT sin RCEU y RNT; p3\*= al comparar RNPT con RCEU y RNT.

### **3.6. Análisis multivariable al casi-término. Regresión lineal múltiple.**

Se aplicaron modelos de regresión lineal múltiple para analizar la posible influencia de otros factores, además de la desnutrición postnatal, sobre las variables resultado en estudio. Se consideraron como posibles factores de confusión aquellas variables que en el análisis bivariado habían mostrado relación con la variable explicativa “desnutrición postnatal” (presencia o ausencia de RCEU) y con la variable resultado en estudio. También se incluyeron variables clínicamente relevantes, aunque no hubieran demostrado lo anterior. En el momento del casi término, se realizaron dos regresiones múltiples para cada variable resultado, una considerando posibles factores de confusión comunes a todos los niños (variables de antecedentes y características al nacimiento) y otra considerando posibles factores de confusión solo presentes en los RNPT (variables durante la hospitalización).

Se empleó el logaritmo neperiano para normalizar las variables insulinemia, HOMA e IGF-I. Las variables que mostraron relación con el RCEU en RNPT fueron: EG al nacimiento, peso y z-score de peso al nacimiento, longitud y z-score de longitud al nacimiento, HTA durante la gestación, preeclampsia, gestación múltiple, índice de gravedad durante el ingreso (NTISS), aporte de hidratos de carbono, aporte de proteínas y lactancia materna exclusiva al alta. En las siguientes tablas se exponen los modelos de regresión lineal múltiple para cada variable resultado.

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: Insulinemia

De todas las variables que se habían relacionado con el RCEU, solo demostraron en el análisis bivariado una relación independiente con la insulinemia al casi-término las siguientes variables: “aporte de proteínas”, “aporte de hidratos de carbono” y “lactancia materna al alta”. En el análisis multivariable se incluyeron además de las anteriores, las variables: “EG al nacimiento”, “z-score-peso al nacimiento”, “sexo” e “índice NITSS” por su relevancia clínica.

La tabla 24 muestra que la insulinemia al término solo se relacionó con el estado nutricional al término cuando se estudió la población completa de niños. En el modelo de regresión lineal múltiple incluyendo únicamente a los RNPT (tabla 25), también se observó una tendencia de la insulinemia a relacionarse con el estado nutricional al término, pero sin alcanzar significación estadística.

**Tabla 24. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: insulinemia al casi-término en todos los niños.**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel de Significación	Intervalo de confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	0.57	0.048	0.01	1.15
EG nacimiento	-0.05	0.128	-0.12	0.01
Zs- peso nacimiento	-0.10	0.451	-0.36	0.16
Sexo	-0.17	0.330	-0.51	-0.17

Estado nutricional al término: 1, RNPT con RCEU; 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional; Zs, Z-score; Sexo: 0 mujer, 1 varón. *R cuadrado: 0.042*

**Tabla 25. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: insulinemia al casi-término en RNPT.**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel de significación	Intervalo de confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	-0.61	0.068	-1.27	0.05
EG al nacimiento	-0.12	0.094	-0.26	0.02
Zs_ peso nacimiento	-0.27	0.059	-0.57	0.011
Sexo	0.07	0.738	-0.34	0.48
NTISS	-0.02	0.361	-0.07	0.03
Aporte proteínas (g/Kg/día)	-0.24	0.486	-0.93	0.44
Aporte H. Carbono (g/Kg/día)	0.16	0.275	-0.13	0.44
Lactancia materna al alta	-0.31	0.281	-0.89	0.26

Estado nutricional al término: 0, RNPT sin retraso del crecimiento extrauterino (RCEU); 1, RNPT con RCEU; EG, edad gestacional; Zs, z-score; Sexo: 0 mujer, 1 varón; NTISS, neonatal therapeutic intervention score system; Lactancia materna al alta: 0, RNPT sin LM exclusiva o mayoritaria al alta; 1, RNPT con LM exclusiva o mayoritaria al alta. *R cuadrado: 0.196*

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: índice HOMA

En los modelos de regresión lineal múltiple para la sensibilidad a insulina (índice HOMA) como variable dependiente, se incluyeron las mismas variables que para la insulinemia. Se observó una tendencia de la sensibilidad a insulina a relacionarse con el estado nutricional al término cercana a la significación estadística solo en el análisis de la población completa de niños (tabla 26).

**Tabla 26. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: HOMA al casi-término en todos los niños;**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados B	Nivel de Significación p	Intervalo de confianza de 95% para B	
			Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	0.58	<b>0.079</b>	-0.07	1.24
EG al nacimiento	-0.06	0.140	-0.13	0.02
Zs_peso_nacimiento	-0.10	0.486	-0.39	0.19
Sexo	-0.127	0.507	-0.51	0.25

Estado nutricional al término: 1, RNPT con RCEU; 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional; Zs, z-score; Sexo: 0 mujer, 1 varón. *R cuadrado: 0.032*

Cuando solo se analizaron los RNPT, no se encontró relación de la sensibilidad a la insulina al casi-término con ninguna de las variables incluidas en la regresión lineal múltiple (tabla 27).

**Tabla 27. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: HOMA al casi-término en RNPT.**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel de Significación p	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
			Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	-0.60	0.120	-1.37	0.16
EG al nacimiento	-0.14	0.085	-0.30	0.02
Zs_peso_nacimiento	-0.29	0.092	-0.63	0.05
Sexo	0.18	0.458	-0.30	0.67
NTISS	-0.03	0.344	-0.08	0.03
Aporte proteínas (g/Kg/día)	-0.19	0.642	-0.98	0.61
Aporte H. Carbono (g/Kg/día)	0.15	0.359	-0.18	0.49
Lactancia materna al alta	-0.39	0.257	-1.05	0.28

Estado nutricional al término: 0, RNPT sin retraso del crecimiento extrauterino (RCEU); 1, RNPT con RCEU; EG, edad gestacional; Zs, z-score; Sexo: 0 mujer, 1 varón; NTISS, neonatal therapeutic intervention score system; Lactancia materna al alta: 0, RNPT sin LM exclusiva o mayoritaria al alta; 1, RNPT con LM exclusiva o mayoritaria al alta. *R cuadrado: 0.165*

- Regresión lineal múltiple, variable dependiente: IGF-I

De todas las variables que se habían relacionado con el RCEU, solo demostraron en el análisis bivariable una relación independiente con las concentraciones de IGF-I al casi-término las siguientes variables: “EG al nacimiento”, “z-score-peso al nacimiento” “z-score-longitud al nacimiento”, “aporte de proteínas”, “aporte de hidratos de carbono”, “lactancia materna al alta” e “índice de gravedad NTISS”. En el análisis multivariable se incluyó, además de las anteriores, la variable sexo por su relevancia clínica. La relación que se había observado en el análisis bivariable entre las concentraciones de IGF-I al casi-término y el estado nutricional en ese momento, perdió significación estadística tanto en el modelo de regresión lineal múltiple aplicado en la población completa de niños (tabla 28) como en el realizado únicamente en RNPT (tabla 29).

**Tabla 28. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: IGF-I al casi-término en todos los niños;**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel de Significación	Intervalo de confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	0.19	0.316	-0.18	0.56
EG al nacimiento	0.02	0.448	-0.03	0.06
Zs_peso_nacimiento	0.01	0.959	-0.24	0.26
Zs_longitud_nacimiento	0.07	0.611	-0.19	0.32
Sexo	-0.12	0.295	-0.35	0.11

Estado nutricional al término: 1, RNPT con retraso del crecimiento extrauterino (RCEU); 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional; Zs, z-score; Sexo: 0 mujer, 1 varón. *R cuadrado: 0.098*

**Tabla 29. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: IGF-1 al casi-término en RNPT.**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel de Significación	Intervalo de confianza de 95,% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	-0.40	0.094	-0.86	0.07
EG al nacimiento	0.06	0.205	-0.03	0.16
zs_peso_nacimiento	-0.03	0.850	-0.35	0.29
zs_longitud_nacimiento	0.02	0.893	-0.30	0.35
Sexo	-0.09	0.553	-0.38	0.20
NTISS	0.01	0.470	-0.02	0.04
Aporte proteínas (g/Kg/día)	-0.19	0.431	-0.67	0.29
Aporte H. Carbono (g/Kg/día)	0.10	0.312	-0.10	0.31
Lactancia materna al alta	0.02	0.934	-0.39	0.42

Estado nutricional al término: 0, RNPT sin retraso del crecimiento extrauterino (RCEU); 1, RNPT con RCEU; EG, edad gestacional; Zs, z-score; Sexo: 0 mujer, 1 varón; NTISS, neonatal therapeutic intervention score system; Lactancia materna al alta: 0, RNPT sin LM exclusiva o mayoritaria al alta; 1, RNPT con LM exclusiva o mayoritaria al alta. *R cuadrado: 0.15*

- Regresión lineal múltiple, variables resultado: Presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD)

De todas las variables que se habían relacionado con el RCEU, solo la EG al nacimiento demostró en el análisis bivariante una relación independiente con la PAS y PAD al término. En la regresión lineal múltiple se incluyeron además por su relevancia clínica las siguientes variables: “sexo”, “z-score de peso al nacimiento”, “z-score de longitud al casi-término”, “preeclampsia” y “lactancia materna al alta”. Cuando se analizó la población completa de niños (tabla 30), la PAS al término solo se relacionó con el estado nutricional al término.

**Tabla 30. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: PAS al casi-término en todos los niños.**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados		Intervalo de confianza de 95% para B	
	B	Nivel de Significación p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	7.51	0.021	1.16	13.87
EG nacimiento	-0.22	0.606	-1.08	0.633
Zs_peso_nacimiento	3.09	0.112	-0.732	6.92
Zs_longitud_termino	-2.29	0.153	-5.44	0.86
Sexo	0.21	0.910	-3.56	3.99

Leyenda: Estado nutricional al término: 1, RNPT con retraso del crecimiento extrauterino (RCEU); 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional; Zs, z-score; Sexo: 0 mujer, 1 varón. *R cuadrado*: 0.113

Cuando la regresión lineal múltiple se aplicó exclusivamente en los RNPT (tabla 31), se mantuvo una tendencia de la PAS a relacionarse con el estado nutricional al término, pero sin alcanzar significación estadística. Además, se observó una tendencia, cercana a la significación estadística a presentar mayores cifras de PAS cuanto menor EG al nacimiento (B= -1.39, p=0.057).

**Tabla 31. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: PAS al casi-término en RNPT.**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel de Significación	Intervalo de confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	-7.36	0.078	-15.57	0.85
EG nacimiento	-1.39	<b>0.057</b>	-2.83	0.043
Zs_peso_nacimiento	-0.35	0.888	-5.39	4.67
Zs_talla_termino	0.83	0.684	-3.23	4.90
Sexo	1.62	0.526	-3.45	6.69
Preeclampsia	-1.55	0.676	-8.93	5.82
Lactancia materna al alta	-0.75	0.779	-6.03	4,54

Estado nutricional al término: 0, RNPT sin retraso del crecimiento extrauterino (RCEU); 1, RNPT con RCEU; EG, edad gestacional; Zs, z-score; Sexo: 0 mujer, 1 varón; Lactancia materna al alta: 0, RNPT sin LM exclusiva o mayoritaria al alta; 1, RNPT con LM exclusiva o mayoritaria al alta. *R cuadrado: 0.150*

Las tablas 32-33 muestran que ninguna de las variables incluidas en los modelos de regresión lineal múltiple se relacionó de forma independiente con la PAD.

**Tabla 32. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: PAD al casi-término en todos los niños;**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel de significación	Intervalo de confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	4.14	0.122	-1.12	9.41
EG nacimiento	-0.08	0.830	-0.79	0.63
Zs_peso_nacimiento	1.93	0.231	-1.24	5.10
Zs_talla_termino	-2.10	0.115	-4.71	0.51
Sexo	2.37	0.137	-0.76	5.50

Estado nutricional al término: 1, RNPT con retraso del crecimiento extrauterino (RCEU); 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional; Zs, z-score; Sexo: 0 mujer, 1 varón. *R cuadrado: 0.068*

**Tabla 33. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: PAD al casi-termino en RNPT.**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel significación	Intervalo de confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	-2.37	0.491	-9.19	4.46
EG nacimiento	-0.55	0.365	-1.17	0.65
Zs_peso_nacimiento	1.18	0.596	-3.06	5.30
Zs_talla_termino	-0.48	0.778	-3.86	2.90
Sexo	1.83	0.390	-2.38	6.04
Preeclampsia	-1.28	0.677	-7.41	4.84
Lactancia materna al alta	0.22	0.491	-4.31	4,76

Estado nutricional al término: 0, RNPT sin retraso del crecimiento extrauterino (RCEU); 1, RNPT con RCEU; EG, edad gestacional; zs, z-score; Sexo: 0 mujer, 1 varón; Lactancia materna al alta: 0, RNPT sin LM exclusiva al alta; 1, RNPT con LM exclusiva al alta. *R cuadrado: 0.057*



### **3.7. Resumen de resultados al casi-término**

- Los RNPT globalmente presentaron valores medios de insulinemia, sensibilidad a Insulina e IGF-I al casi-término, similares a la cohorte de referencia de RNT.
- El análisis de regresión lineal múltiple confirmó la ausencia de una relación independiente de la edad gestacional al nacimiento con la insulinemia, con la sensibilidad a la insulina y con las concentraciones plasmáticas de IGF-I al casi-término.
- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los RNPT sin RCEU y los RNT sanos en ninguna de las variables analíticas medidas al casi-término.
- En el análisis bivariable, los RNPT con RCEU presentaron valores medios de insulinemia, HOMA e IGF-I al casi-término un 50% menores que los otros dos grupos de niños, pero estas diferencias solo fueron estadísticamente significativas para el IGF-I.
- Tras el análisis multivariable por regresión lineal múltiple, se perdió la relación entre el estado nutricional al término y las concentraciones de IGF-I, pero se encontró una relación independiente entre el estado nutricional al término y la insulinemia (para el HOMA la tendencia fue similar y próxima a la significación estadística).
- No se demostró relación independiente entre los aportes nutricionales durante el ingreso de los RNPT y las variables analíticas estudiadas.
- Los RNPT presentaron PAS medias al casi-término significativamente menores que los RNT, y esto fue más acusado en los RNPT con RCEU.
- Estas diferencias en la PAS media se relacionaron en el análisis multivariable de toda la población de estudio con el estado nutricional al término, pero no con la edad gestacional al nacimiento.

## 4.-RESULTADOS EN EL PRIMER AÑO DE SEGUIMIENTO

### 4.1. Variables antropométricas

- Somatometría al mes de edad corregida o cronológica:

Como en la valoración al casi-término, las diferencias intergrupos en peso y longitud continuaron siendo estadísticamente significativas entre las tres cohortes estudiadas; sin embargo, los IMC y perímetros craneales medios fueron similares en todos los niños (tabla 34). En las comparaciones de grupos dos a dos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los prematuros con RCEU y los otros dos grupos de niños tanto en el peso ( $p=0.003$  respecto a los RNPT sin RCEU,  $p=0.002$  respecto a los RNT) como en la longitud ( $p=0.001$  respecto a los RNPT sin RCEU,  $p<0.001$  respecto a los RNT), pero no hubo diferencias entre los RNPT sin RCEU y los niños nacidos a término.

Tabla 34. Somatometría al mes de seguimiento en RNPT (con y sin RCEU) y RNT

	RNPT con RCEU	RNPT sin RCEU	RNT	p
	n= 15	n= 88	n= 46	
	X ± DS	X ± DS	X ± DS	
Peso (g)	3592.33 ± 577.17	4140.30 ± 570.21	4182.39 ± 530.97	0.001
z-score-peso	-1.26 ± 0.89	-0.39 ± 0.93	-0.33 ± 0.95	0.003
Longitud (cm)	49.78 ± 2.51	53.12 ± 3.64	53.68 ± 1.77	< 0.001
z-score-longitud	-2.06 ± 1.12	-0.57 ± 1.85	-0.30 ± 0.87	0.001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	14.44 ± 1.33	14.72 ± 1.76	14.49 ± 1.47	0.666
z-score-IMC	-0.22 ± 0.86	-0.09 ± 1.31	-0.26 ± 1.15	0.725
PC (cm)	36.83 ± 1.33	37.64 ± 1.68	37.33 ± 1.02	0.112
z-score-PC	0.20 ± 0.89	0.60 ± 1.31	0.32 ± 0.88	0.249

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término; IMC, índice de masa corporal; PC, perímetro craneal; X, media aritmética; DS, desviación estándar; p, nivel de significación al comparar diferencias intergrupos (ANOVA)

- Somatometría a los 3 meses de edad corregida o cronológica:

A los 3 meses de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT) se encontraron resultados similares a los del mes, con diferencias intergrupo en peso y longitud estadísticamente significativas entre las tres cohortes estudiadas. Los IMC y perímetros craneales medios continuaron siendo similares en todos los niños (tabla 35). En las comparaciones de grupos dos a dos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los prematuros con RCEU y los otros dos grupos de niños, tanto en peso ( $p=0.001$  respecto a RNPT sin RCEU,  $p<0.001$  respecto a los RNT) como en longitud ( $p<0.001$  respecto a los RNPT sin RCEU y respecto a los RNT). No hubo diferencias entre los RNPT sin RCEU y los recién nacidos a término.

**Tabla 35. Somatometría a los 3 meses de seguimiento en RNPT (con y sin RCEU) y RNT**

	RNPT con RCEU n = 15 X ± DS	RNPT sin RCEU n= 86 X ± DS	RNT n =46 X ± DS	p
Peso (g)	5039.67 ± 698.72	5750.93 ± 706.77	5920.87 ± 594.17	<0.001
Z-score-peso	-1.45 ± 0.88	-0.57 ± 0.94	-0.34 ± 0.77	<0.001
Longitud (cm)	56.80 ± 2.71	59.85 ± 2.70	60.52 ± 1.78	<0.001
Z-score-longitud	-1.73 ± 1.16	-0.39 ± 1.19	-0.10 ± 0.79	<0.001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	15.56 ± 1.28	16.07 ± 1.45	16.14 ± 1.15	0.338
Z-score-IMC	-0.63 ± 0.82	-0.44 ± 1.02	-0.39 ± 0.81	0.712
PC (cm)	39.94 ± 1.32	40.61 ± 1.55	40.60 ± 0.98	0.209
Z-score-PC	0.01 ± 1.01	0.46 ± 1.11	0.42 ± 0.70	0.302

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término; IMC, índice de masa corporal; PC, perímetro craneal; X, media aritmética; DS, desviación estándar; p: nivel de significación al comparar diferencias intergrupos (ANOVA)

- Somatometría a los 6 meses de edad corregida o cronológica:

A los 6 meses de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT) las diferencias intergrupos en el peso, la longitud y el IMC fueron estadísticamente significativas entre las tres cohortes de niños (Tabla 36). En las comparaciones de grupos dos a dos, los RNPT con RCEU presentaron pesos significativamente menores que los RNPT sin RCEU ( $p=0.023$ ) y que los RNT ( $p=0.002$ ). En cuanto a la longitud, solo fueron estadísticamente significativas las diferencias entre los dos grupos de RNPT, con y sin RCEU ( $p=0.029$ ), pero no hubo diferencia entre prematuros y RNT. Ambos grupos de RNPT mostraron a los 6 meses de edad corregida menores IMC que la cohorte de RNT ( $p<0.001$ ), pero las diferencias entre ambos grupos de prematuros no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 36. Somatometría a los 6 meses de seguimiento en RNPT (con y sin RCEU) y RNT**

	RNPT con RCEU n= 14 X ± DS	RNPT sin RCEU n= 80 X ± DS	RNT n=46 X ± DS	p
Peso (g)	6762.71 ± 786.85	7442.56 ± 842.11	7686.09 ± 855.38	0.002
Z-score-peso	-1.07 ± 0.85	-0.26 ± 0.92	-0.02 ± 0.95	0.001
Longitud (cm)	65.394 ± 2.20	67.53 ± 3.05	66.39 ± 2.25	0.008
Z-score-longitud	-0.58 ± 0.81	0.37 ± 1.25	-0.18 ± 0.91	0.002
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	15.78 ± 1.35	16.29 ± 1.21	17.41 ± 1.41	<0.001
Z-score-IMC	-0.99 ± 0.94	-0.63 ± 0.88	0.12 ± 0.96	<0.001
PC (cm)	43.21 ± 1.51	43.63 ± 1.60	43.47 ± 1.44	0.599
Z-score-PC	0.35 ± 1.15	0.67 ± 1.09	0.50 ± 1.05	0.480

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término; IMC, índice de masa corporal; PC, perímetro craneal; X, media aritmética; DS, desviación estándar; p: nivel de significación al comparar diferencias intergrupos (ANOVA)

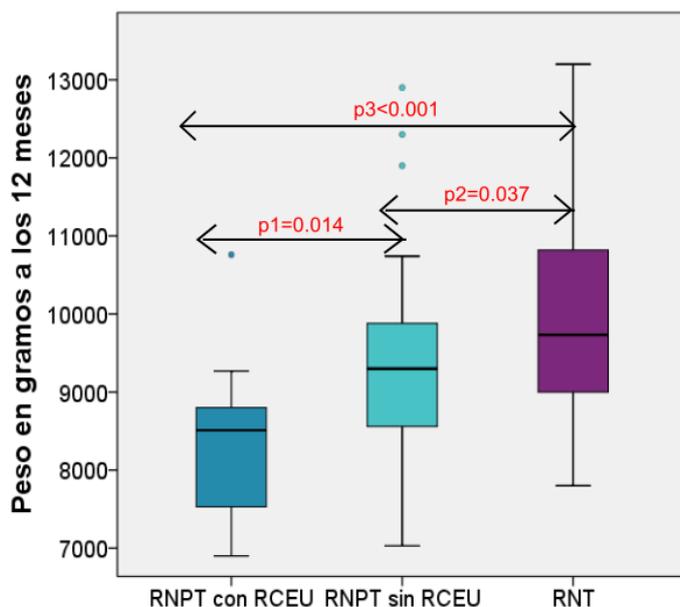
- Somatometría a los doce meses de edad corregida o cronológica:

Al año de seguimiento se observó una mejoría en las longitudes medias de los RNPT respecto a los RNT y por primera vez desde el alta, las diferencias entre los tres grupos de niños no alcanzaron significación estadística. Las diferencias intergrupos en peso e IMC continuaron siendo estadísticamente significativas entre las tres cohortes de niños. Así, al año de seguimiento, los RNT tuvieron medias de peso de más de 1 Kg y medias de IMC de más de 2 puntos respecto a los RNPT que sufrieron RCEU durante la hospitalización (tabla 37). En las comparaciones de grupos dos a dos, las medias de peso e IMC de ambos grupos de RNPT fueron significativamente menores que las de los RNT. En cuanto a la longitud y al perímetro craneal, no hubo diferencias en ninguna de las comparaciones dos a dos. (Figuras 13-16).

**Tabla 37. Somatometría a los 12 meses de seguimiento en RNPT (con y sin RCEU) y RNT**

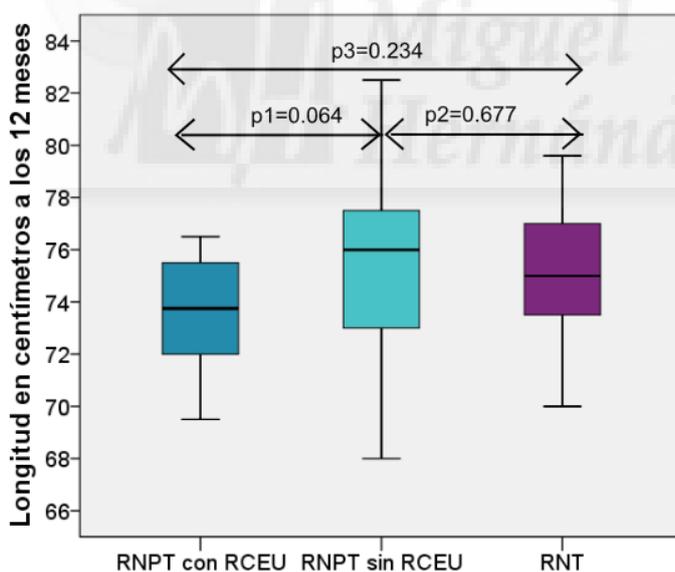
	RNPT con RCEU n= 14 X ± DS	RNPT sin RCEU n= 77 X ± DS	RNT n=46 X ± DS	p
Peso (g)	8360.00 ± 104.71	9307.34 ± 108.82	9841.74 ± 114.21	<0.001
z-score-peso	-0.97 ± 0.95	-0.08 ± 0.94	0.38 ± 0.99	<0.001
Longitud (cm)	73.64± 2.06	75.54 ± 2.98	75.08 ± 2.51	0.061
z-score-longitud	-0.50 ± 0.73	0.23 ± 1.12	0.04 ± 0.95	0.050
IMC (Kg/m2)	15.38 ± 1.49	16.26 ± 1.12	17.42 ± 1.45	<0.001
z-score-IMC	-0.96 ± 1.07	-0.28 ± 0.82	0.50 ± 0.99	<0.001
PC (cm)	45.63 ± 1.44	46.19 ± 1.72	46.49 ± 1.39	0.197
z-score-PC	0.11 ± 0.99	0.49 ± 1.17	0.71 ± 0.96	0.183

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término; IMC, índice de masa corporal; PC, perímetro craneal; X, media aritmética; DS, desviación estándar; p: nivel de significación al comparar diferencias intergrupos (ANOVA)



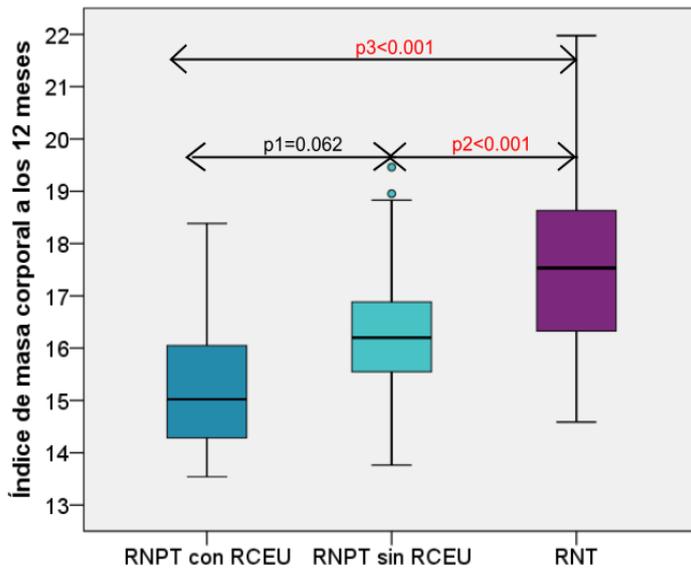
**Figura 13. Diagrama de cajas para el peso a los 12 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT



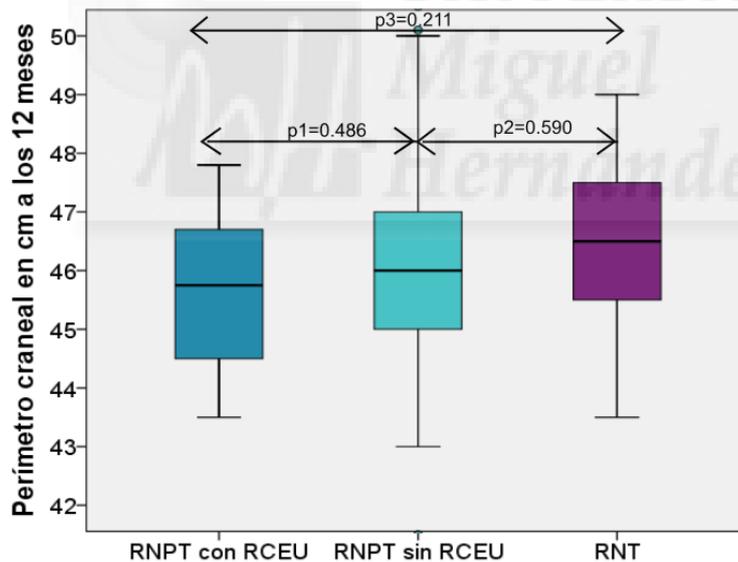
**Figura 14. Diagrama de cajas para la longitud a los 12 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT



**Figura 15. Diagrama de cajas para el IMC a los 12 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT



**Figura 16. Diagrama de cajas para el Perímetro craneal a los 12 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT

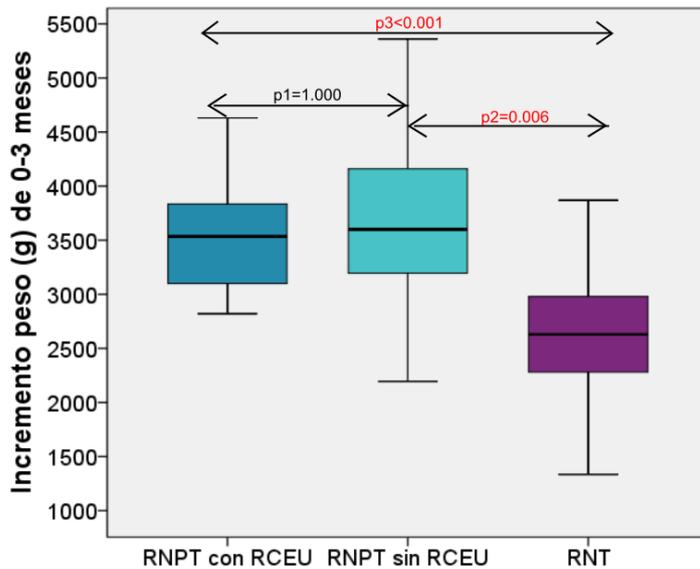
- Valoración del incremento de peso por intervalos de tiempo en el primer año de seguimiento

Se analizó la ganancia de peso en los tres grupos de niños en tres periodos a lo largo del primer año de seguimiento: del término (“0 meses”) a los 3 meses, de los 3 a los 6 meses y de los 6 a los 12 meses de edad corregida (RNPT) o de edad cronológica (RNT). Como muestra la tabla 38, las diferencias entre los tres grupos de niños en el incremento de peso fueron estadísticamente significativas en los periodos de 0-3 meses y de 6-12 meses, pero no en el periodo intermedio entre los 3 a 6 meses. Los RNT fueron el grupo de niños con menor aumento de peso en el primer trimestre de seguimiento y con mayor incremento de peso en el último semestre del primer año. En las comparaciones de grupos dos a dos, se observó un aumento de peso similar entre los dos grupos de RNPT en los tres periodos de tiempo analizados. En el primer trimestre después del término, ambos grupos de RNPT presentaron mayor incremento de peso que los RNT; por el contrario, de los 6 a los 12 meses los RNT tuvieron mayor aumento de peso que los dos grupos de RNPT (Figuras 17-19).

**Tabla 38. Incremento de peso en el primer año de seguimiento, por intervalos.**

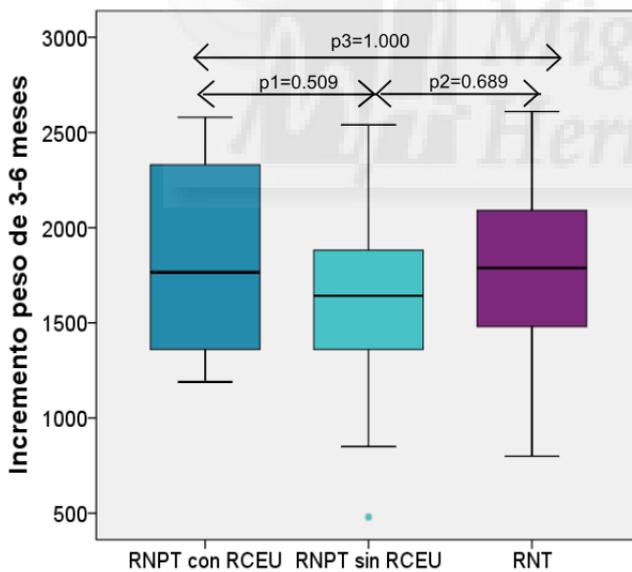
	RNPT con RCEU		RNPT sin RCEU		RNT		p
	n	X± DS	n	X± DS	n	X± DS	
Δ peso 0-3 m (g)	13	3584.61±579.52	86	3644.24±656.18	46	2638.48±542.23	<0.001
z-score Δ peso 0-3 m	13	0.36±0.96	86	0.15±1.11	46	-1.80±1.14	<0.001
Δ peso 3-6 m (g)	12	1857.75±524.20	80	1664.06±452.67	46	1765.22±423.44	0.254
z-score Δ peso 3-6 m	12	-1.19±1.56	80	-1.76±1.48	46	-1.41±1.34	0.268
Δ peso 6-12 m (g)	14	1597.28±547.98	75	1744.40±519.28	46	2155.65±670.18	<0.001
z-score Δ peso 6-12 m	14	-0.99±1.15	75	-0.67±1.06	46	0.12±1.11	0.007

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; Δ peso 0-3 m: incremento de peso desde el término a los 3 meses. Datos expresados como media aritmética (X) ± desviación estándar (DS); p, nivel de significación al comparar diferencias entre los tres grupos de niños con ANOVA.



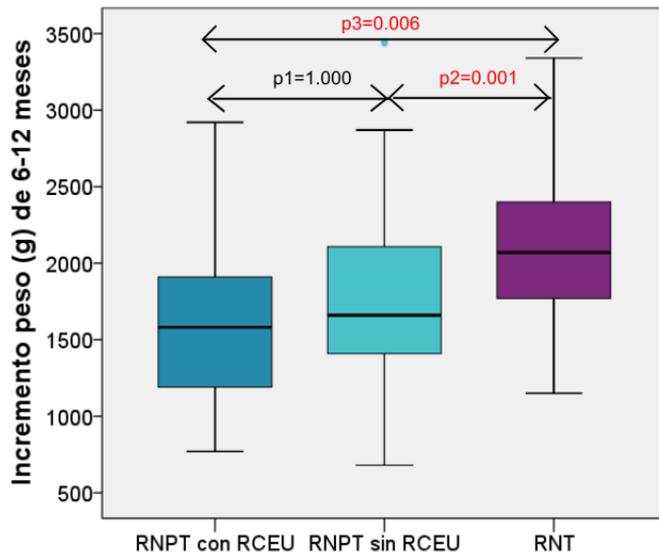
**Figura 17. Diagrama de cajas para incremento de peso entre el término y los 3 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT



**Figura 18. Diagrama de cajas para incremento de peso entre los 3 y 6 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT



**Figura 19. Diagrama de cajas para incremento de peso entre los 6 y 12 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT

- Valoración del incremento de longitud por intervalos de tiempo en el primer año de seguimiento

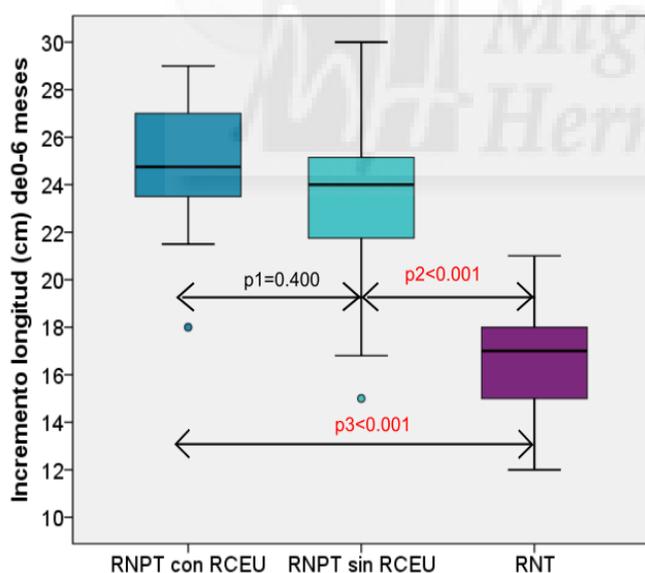
Se analizaron también las diferencias en el incremento de longitud en el primer año de seguimiento en dos intervalos, del término (“0 meses”) a los 6 meses y de los 6 a los 12 meses de edad cronológica (RNT) o corregida (RNPT). En el primer periodo, de 0-6 meses, ambos grupos de RNPT tuvieron un aumento medio de longitud de más de 5 cm respecto a los RNT, mientras que entre los 6-12 meses, el grupo con mayor aumento de longitud fue el de los RNT. Las diferencias intergrupo en la comparación de las tres cohortes de niños fueron estadísticamente significativas en ambos periodos (tabla 39).

**Tabla 39. Incremento de longitud en el primer año de seguimiento, por intervalos.**

	RNPT con RCEU		RNPT sin RCEU		RNT		p
	n	X± DS	n	X± DS	n	X± DS	
Δ longitud 0-6 meses (cm)	14	24.71±2.97	80	23.55±2.89	46	16.80±2.07	<0.001
Δ longitud 6-12 meses (cm)	14	8.25±1.77	75	7.71±1.78	46	8.61±1.23	0.013

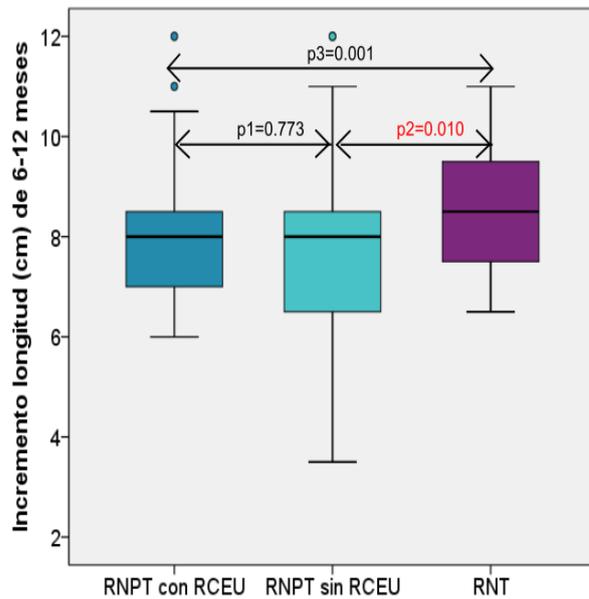
RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; longitud 0 meses, longitud al término; Datos expresados como media aritmética (X) ± desviación estándar (DS); p, nivel de significación al comparar diferencias entre los tres grupos de niños con ANOVA

En las comparaciones de grupos dos a dos, se observó que en el periodo de 0-6 meses, ambos grupos de RNPT tuvieron un aumento de longitud significativamente mayor que los RNT; sin embargo, en el periodo de 6-12 meses, las diferencias solo fueron estadísticamente significativas entre RNPT sin RCEU y los RNT, con una mayor aumento de longitud en los RNT. (Figuras 20 y 21).



**Figura 20. Diagrama de cajas para incremento de longitud entre el término y los 6 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT



**Figura 21. Diagrama de cajas para incremento de longitud entre los 6 y 12 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT



**4.2. Variables analíticas al año de edad corregida en RNPT: insulinemia, HOMA e IGF-I.**

Al año de edad corregida se realizó analítica sanguínea solo en los RNPT. Al contrario que al casi-término, al año de edad corregida se encontraron concentraciones de IGF-I en los RNPT con RCEU significativamente mayores a las de los RNPT sin RCEU. Las concentraciones de insulina y la sensibilidad a insulina (índice HOMA) fueron similares en ambos grupos de RNPT (tabla 40). La correlación entre la insulinemia y el índice HOMA al año fue muy alta ( $r=0.991$ ,  $p < 0.001$ ).

**Tabla 40. Variables analíticas al año de edad corregida en RNPT con y sin RCEU**

Variables analíticas	RNPT con RCEU		RNPT sin RCEU		p
	n		n		
Insulinemia (mU/L) (Me [p25,p75])	8	2.05 [1.65,16.67]	51	2.40 [1.3,8.7]	0.790
HOMA (Me [p25,p75])	8	0.40 [0.32,2.95]	51	0.45 [0.20,1.80]	0.960
IGF-I (µg/L) (X± DS)	12	112.67± 52.71	65	78.66 ± 39.13	<b>0.011</b>

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso crecimiento extrauterino; HOMA: homeostasis model assessment (índice de sensibilidad a insulina), IGF-I, insulin growth factor I; X, media aritmética; DS, desviación estándar; Me, mediana; p= nivel de significación al comparar diferencia de medias entre RNPT con y sin RCEU con test U de Mann Withney (insulinemia y HOMA) o t-student (IGF-I).

#### **4.3. Relación entre variables analíticas e incrementos de peso y longitud por intervalos de tiempo en el primer año de seguimiento**

Se analizó la posible relación entre los incrementos de peso y longitud en distintos intervalos de tiempo y las variables analíticas medidas al año de edad corregida en RNPT. Se empleó el logaritmo neperiano para normalizar las variables insulinemia y HOMA. Tanto la insulinemia como el índice HOMA al año se relacionaron de forma negativa con el incremento de peso en el periodo de 0-3 meses (tabla 41). El HOMA y la insulinemia se relacionaron además de forma negativa con el incremento de longitud de 0-6 meses pero de forma positiva con el incremento de longitud en el periodo de 6-12 meses (tabla 42). En cuanto a las concentraciones de IGF-I a año de edad corregida, se relacionaron de forma positiva con el aumento de peso en el periodo de 6-12 meses (tabla 41), pero de forma negativa con la diferencia de z-score de longitud entre el término y los 12 meses de edad corregida (tabla 42).

**Tabla 41. Variables analíticas al año de edad corregida en RNPT en relación al incremento de peso en varios intervalos del primer año de edad corregida.**

		Ln-Insulinemia	Ln-HOMA	IGF-I
Incremento peso 0-3 meses	r	-0.396	-0.395	-0.193
	p	0.002	0.002	0.092
	n	61	59	77
Incremento peso 3-6 meses	r	0.005	0.014	0.139
	p	0.971	0.918	0.237
	n	58	56	74
Incremento peso 6-12 meses	r	0.165	0.152	0.287
	p	0.216	0.264	0.013
	n	58	56	74
Zs- peso 12meses - Zs-peso 0 meses	r	0.111	0.126	0.213
	p	0.398	0.344	0.064
	n	60	58	76

r, coeficiente de correlación de Pearson, p nivel de significación estadística; n: número de individuos para cada determinación analítica; peso 0 meses, peso al término; Zs, z-score; HOMA: homeostasis model assessment (índice sensibilidad a insulina), IGF-I, Insulin growth factor-I

**Tabla 42 Variables analíticas al años de edad corregida en RNPT en relación al incremento de longitud en varios intervalos del primer año de edad corregida.**

		Ln-Insulinemia.	Ln-HOMA	IGF-I
Incremento longitud 0-6 meses	r	-0.328	-0.337	0.000
	p	0.012	0.011	0.999
	n	58	56	74
Incremento longitud 6-12 meses	r	0,392	0.404	0.199
	p	0.002	0.002	0.089
	n	58	56	74
Zs-longitud 12meses - Zs-longitud 0 meses	r	0.056	0.071	-0.374
	p	0.668	0.598	<0.001
	p	0.60	58	113

r, coeficiente de correlación de Pearson, p nivel de significación estadística; n: número de individuos para cada determinación analítica; longitud 0 meses, longitud al término; Zs, z-score; HOMA: homeostasis model assessment (índice sensibilidad a insulina), IGF-I, Insulin growth factor-I

#### **4.4. Aportes nutricionales y su relación con variables analíticas al año de edad corregida en RNPT**

Durante el seguimiento, se realizó un cálculo de los aportes nutricionales que recibían los niños, siempre que la alimentación fue administrada en biberón y por tanto se conocía el volumen real de leche que los niños ingerían. Los niños alimentados con lactancia mixta (pecho + leche adaptada) se excluyeron, excepto si ingerían un volumen de leche adaptada en biberón  $\geq 120$  ml/Kg/día.

La mayoría de niños alimentados con biberón recibían leche adaptada exclusivamente, excepto 4 niños al mes de seguimiento (ninguno a los 3 meses), que fueron alimentados con leche materna administrada en biberón. Se calculó el volumen de ingesta diario como una media de la ingesta de los siete días previos a la consulta. La tabla 43 muestra el tipo de alimentación en los RNPT globalmente, respecto a los RNT. El porcentaje de niños alimentados con lactancia materna exclusiva fue muy superior en el grupo de los RNT, tanto al mes (70 % vs 20 %) como a los tres meses de seguimiento (55 % vs 9.7%).

**Tabla 43 Tipo de alimentación al mes y tres meses de seguimiento en RNPT y RNT**

	RNPT	RNT
1 MES	% (n)	% (n)
Lactancia materna exclusiva	20.4% (21)	70% (35)
Lactancia mixta	6.8 % (7)	10% (5)
Lactancia artificial	68.9% (71)	16% (8)
Beikost	0% (0)	0% (0)
Desconocida	3.9%(4)	4%(2)
3 MESES		
Lactancia materna exclusiva	9.7% (10)	55% (26)
Lactancia mixta	5.8%(6)	36% (17)
Lactancia artificial	74.8% (77)	9% (4)
Beikost	1.9% (2)	0% (0)
Desconocida	7.8%(8)	6%(3)

RNPT, recién nacido pretérmino; RNT, recién nacido a término.

Cuando se analizó el tipo de alimentación en los dos grupos de RNPT, se encontró un mayor porcentaje de lactancia materna exclusiva en los RNPT con RCEU tanto al mes (47% vs 16%) como a los 3 meses de edad corregida (13.3% vs 9.1%) (Tabla 44).

**Tabla 44. Tipo de alimentación al mes y tres meses de seguimiento en RNPT.**

	RNPT con RCEU	RNPT sin RCEU
1 MES	% (n)	%(n)
Lactancia materna exclusiva	47% (7)	16% (14)
Lactancia mixta	6% (1)	6.8% (6)
Lactancia artificial	47% (7)	72.7% (64)
Beikost	0%(0)	0%(0)
Desconocida	0%(0)	4.5% (4)
3 MESES		
Lactancia materna exclusiva	13.3% (2)	9.1% (8)
Lactancia mixta	6.7%(1)	5.7% (5)
Lactancia artificial	66.7% (10)	76.1% (67)
Beikost	13.3% (2)	0%(0)
Desconocida	0%(0)	9.1% (8)

RNPT, recién nacido pretérmino; RNT, recién nacido a término.

En la tabla 45 se comparan los aportes energéticos y de macronutrientes recibidos en RNPT frente a los que recibieron los RNT, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en los aportes nutricionales que recibieron ambos grupos ni al mes ni a los 3 meses de seguimiento. La tabla 46 muestra que al comparar los dos grupos de RNPT (con y sin RCEU) también fueron similares tanto el volumen de leche ingerida como los aportes de energía y macronutrientes.

**Tabla 45. Aportes nutricionales en RNPT y RNT**

		RNPT		RNT		
		n	X±DS	n	X±DS	p
1 mes	Vol. (ml/kg/día)	74	181.66±35.15	8	177.49±28.77	0.729
	Energía (Kcal/kg/día)	74	140.68±27.25	8	135.06±17.02	0.452
	Proteínas (g/kg/día)	74	3.84±0.75	8	3.71±0.61	0.631
	Lípidos (g/kg/día)	74	7.39±1.45	8	7.33±1.53	0.926
	H.Carbono (g/kg/día)	74	14.87±2.93	8	12.23±4.71	0.169
		n	X±DS	n	X±DS	p
3 meses	Vol. (ml/kg/día)	65	144.26±31.46	14	140.26±22.98	0.588
	Energía (Kcal/kg/día)	65	110.27±27.33	14	107.96±18.44	0.702
	Proteínas (g/kg/día)	65	3.03±0.66	14	2.95±0.47	0.583
	Lípidos (g/kg/día)	65	5.84±1.27	14	5.76±0.91	0.784
	H.Carbono (g/kg/día)	65	11.89±2.59	14	11.31±2.20	0.397

RNPT, recién nacido pretérmino; RNT, recién nacido a término; Vol: volumen de leche ingerida diariamente. Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar (X±DS).

**Tabla 46. Aportes nutricionales en RNPT con y sin RCEU.**

		RNPT con RCEU		RNPT sin RCEU		
		n	X±DS	n	X±DS	p
1 mes	Vol. (ml/kg/día)	10	181.95±32.95	64	181.62±35.73	0.977
	Energía (Kcal/kg/día)	10	139.28±26.68	64	140.90±27.54	0.862
	Proteínas (g/kg/día)	10	3.89±0.69	64	3.83±0.76	0.805
	Lípidos (g/kg/día)	10	7.54±1.32	64	7.36±1.48	0.703
	H.Carbono (g/kg/día)	10	14.31±3.27	64	14.95±2.89	0.566
		n	X±DS	n	X±DS	p
3 meses	Vol. (ml/kg/día)	8	147.59±16.28	57	143.79±13.11	0.606
	Energía (Kcal/kg/día)	8	113.95±12.15	57	109.75±751	0.473
	Proteínas (g/kg/día)	8	3.12±0.35	57	3.02±0.70	0.514
	Lípidos (g/kg/día)	8	6.00±0.70	57	5.82±1.34	0.569
	H.Carbono (g/kg/día)	8	12.09±1.24	57	11.87±2.73	0.823

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso crecimiento extrauterino; Vol: volumen de leche ingerida diariamente. Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar (X±DS).

Sólo en el grupo de RNPT se analizó la posible relación de las variables analíticas medidas al año de edad corregida con los aportes nutricionales durante el ingreso, al mes y tres meses de edad corregida. La tabla 47 muestra que los aportes nutricionales durante el ingreso hospitalario no se relacionaron con la insulinemia ni con la sensibilidad a insulina al año de edad corregida, pero si se encontró una relación positiva entre el aporte de proteínas durante la hospitalización y las concentraciones de IGF-I al año de edad corregida. En las tablas 48 y 49 puede observarse que los aportes nutricionales recibidos al mes y tres meses de edad corregida no se relacionaron con las concentraciones plasmáticas de IGF-I pero si con la insulinemia y con la sensibilidad a la insulina medidas al año de edad corregida. Así, los RNPT con mayores aportes nutricionales al mes y tres meses de edad corregida presentaron mayores insulinemias y menor sensibilidad a la insulina al año de edad corregida.

**Tabla 47. Variables analíticas al año de edad corregida en relación con aportes nutricionales durante el ingreso hospitalario en RNPT.**

		Ln-Insulinemia	Ln-HOMA	IGF-I
Calorías (Kcal/kg/día)	r	-0.016	-0.030	0.195
	p	0.900	0,822	0.088
	n	61	59	77
Proteínas (g/kg/día)	r	0.09	0.114	0.349
	p	0.490	0.392	<b>0.002</b>
	n	61	59	77
Lípidos (g/kg/día)	r	-0.084	-0.66	0.146
	p	0.521	0.617	0.205
	n	61	59	77
H.Carbono (g/Kg/día)	r	0.206	0.141	-0.028
	p	0.112	0.287	0.808
	n	61	59	77

r, coeficiente de correlación de Pearson; p nivel de significación estadística; n: número de individuos para cada determinación analítica; HOMA: homeostasis model assessment, índice sensibilidad a insulina, IGF-I, Insulin growth factor-I

**Tabla 48. Variables analíticas al año de edad corregida en relación con aportes nutricionales al mes de edad corregida en RNPT.**

		Ln-Insulinemia	Ln-HOMA	IGF-I
Calorías (Kcal/kg/día)	r	0.535	0.562	0.097
	p	<0.001	<0.001	0.469
	n	45	44	58
Proteínas (g/kg/día)	r	0.546	0.577	0.136
	p	<0.001	<0.001	0.310
	n	45	44	58
Lípidos (g/kg/día)	r	0.520	0.550	0.161
	p	<0.001	<0.001	0.227
	n	45	44	58
H.Carbono (g/Kg/día)	r	0.525	0.550	0.040
	p	<0.001	<0.001	0.763
	n	45	44	58

r, coeficiente de correlación de Pearson; p nivel de significación estadística; n: número de individuos para cada determinación analítica; HOMA: homeostasis model assessment, índice sensibilidad a insulina, IGF-I, Insulin growth factor-I

**Tabla 49. Variables analíticas al año de edad corregida en relación a aportes nutricionales a los tres meses de edad corregida en RNPT.**

		Ln-Insulinemia	Ln-HOMA	IGF-I
Calorías (Kcal/kg/día)	r	0.429	0.414	0.007
	p	0.005	0.007	0.961
	n	43	41	56
Proteínas (g/kg/día)	r	0.393	0.392	-0.100
	p	0.009	0.011	0.462
	n	43	41	56
Lípidos (g/kg/día)	r	0.386	0.327	-0.106
	p	0.011	0.013	0.436
	n	43	41	56
H.Carbono (g/Kg/día)	r	0.373	0.370	-0.106
	p	0.014	0.017	0.436
	n	43	41	56

r, coeficiente de correlación de Pearson; p nivel de significación estadística; n: número de individuos para cada determinación analítica; HOMA: homeostasis model assessment, índice sensibilidad a insulina, IGF-I, Insulin growth factor-I

#### 4. 5. Presión arterial durante el primer año de seguimiento.

La tabla 50 compara las medias de presión arterial entre los RNPT globalmente y los RNT a los 3, 6 y 12 meses de edad corregida o cronológica. Solo se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial diastólica media a los 6 meses de edad corregida o cronológica, que fue mayor en los RNPT.

**Tabla 50. Presión arterial sistólica y diastólica en el 1º año en RNPT y RNT**

		RNPT		RNT		p
		n	X ± DS	n	X ± DS	
3 meses	PAS (mm Hg)	80	93.50±15.85	44	97.14±11.32	0.142
	PAD ( mm Hg)	80	57.48±11.42	44	60.61±10.17	0.119
6 meses	PAS (mm Hg)	69	99.20±10.79	44	95.93±10.59	0.1115
	PAD ( mm Hg)	68	61.00±11.89	44	56.4±9.64	<b>0.027</b>
12 meses	PAS (mm Hg)	65	100.26±13.53	33	102.73±8.37	0.270
	PAD ( mm Hg)	65	56.68±11.69	34	54.26±8.84	0.253

RNPT, recién nacido pretérmino; RNT, recién nacido a término; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica, X, media aritmética; DS, desviación estándar; p, nivel de significación al comparar RNPT y RNT con la prueba t de student.

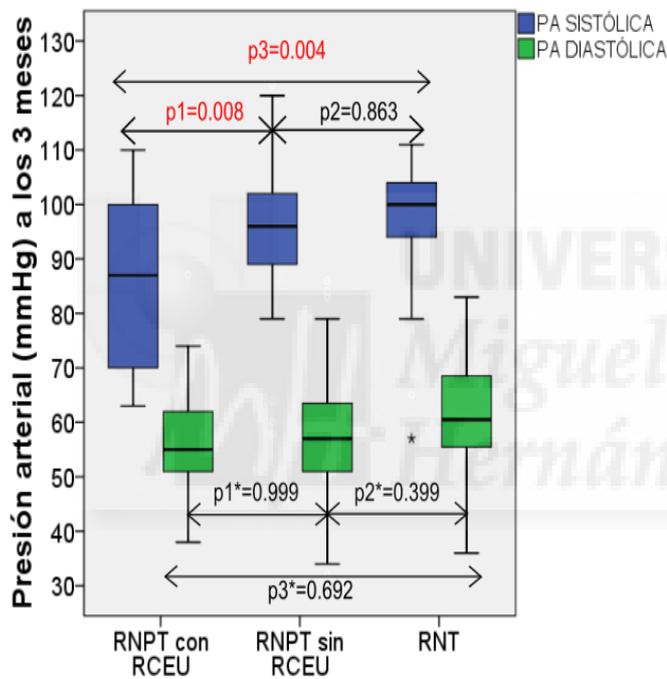
La tabla 51 muestra que las diferencias intergrupo en la comparación de las tres cohortes de niños solo fueron estadísticamente significativas para la PAS a los 3 meses y para la PAD a los 6 meses de seguimiento.

**Tabla 51 . Presión arterial el primer año de seguimiento en RNPT (con y sin RCEU) y RNT**

		RNPT con RCEU		RNPT sin RCEU		RNT		p
		n	X ± DS	n	X ± DS	n	X ± DS	
3 meses	PAS (mm Hg)	13	82.31±26.23	67	95.67± 12.08	44	97.14±11.32	<b>0.003</b>
	PAD ( mm Hg)	13	57.62±13.79	67	57.45±11.02	44	66.61±10.17	0.321
6 meses	PAS (mm Hg)	13	99.15±10.76	56	99.91±10.77	44	95.93±10.59	0.154
	PAD ( mm Hg)	13	52.46±7.35	55	63.02±11.90	44	56.41±9.64	<b>0.001</b>
12 meses	PAS (mm Hg)	13	97.00±15.59	52	101.08±13.00	33	102.73±8.37	0.352
	PAD ( mm Hg)	13	53.08±9.22	52	57.58±12.14	34	54.26±8.84	0.235

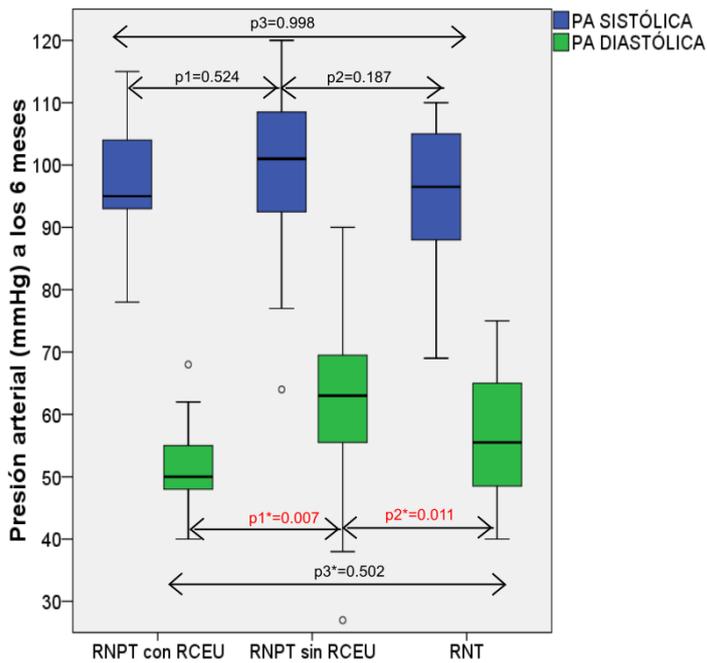
RNPT, recién nacido pretermo; RCEU, retraso crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; PAS presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, X, media aritmética; DS, desviación estándar; p: nivel de significación en la comparación de los tres grupos de niños (ANOVA de un factor).

En las comparaciones de grupos dos a dos se encontraron, a los 3 meses de seguimiento (figura 22), PAS significativamente menores en los RNPT con RCEU respecto a los otros dos grupos de niños; a los 6 meses de seguimiento (figura 23), PAD significativamente mayores en los RNPT sin RCEU respecto a los otros dos grupos de niños; y al año de seguimiento (figura 24) ausencia de diferencias significativas en todas las comparaciones entre grupos.



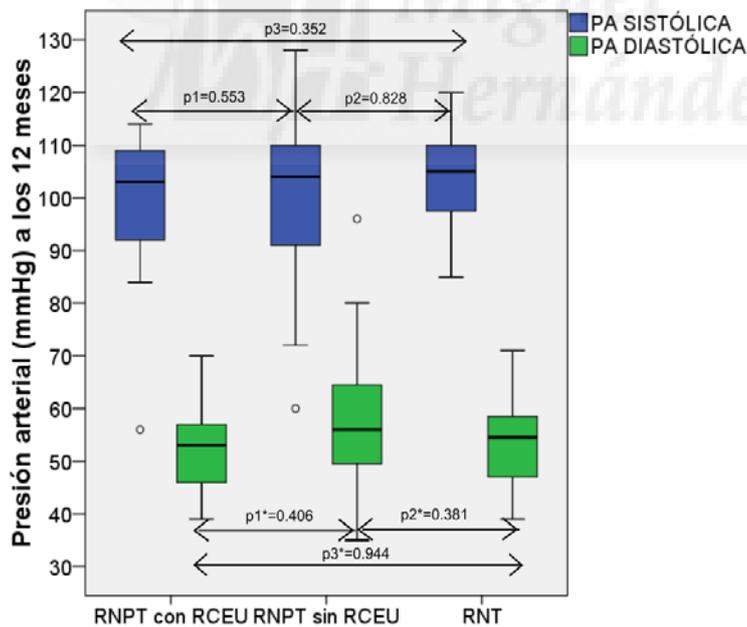
**Figura 22 Presión arterial sistólica y diastólica a los 3 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1, p2, p3= nivel de significación al comparar PA sistólica entre los distintos grupos de niños; p1\*, p2\*, p3\*= nivel de significación al comparar PA diastólica entre los distintos grupos de niños.



**Figura 23** Presión arterial sistólica y diastólica a los 6 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1, p2, p3= nivel de significación al comparar PA sistólica entre los distintos grupos de niños; p1\*, p2\*, p3\*= nivel de significación al comparar PA diastólica entre los distintos grupos de niños



**Figura 24** Presión arterial sistólica y diastólica a los 12 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1, p2, p3= nivel de significación al comparar PA sistólica entre los distintos grupos de niños; p1\*, p2\*, p3\*= nivel de significación al comparar PA diastólica entre los distintos grupos de niños.

#### **4.6. Análisis multivariable. Regresión lineal múltiple.**

Al año de edad corregida se realizó un análisis multivariable mediante regresión lineal múltiple, con un criterio de inclusión de variables similar al empleado al casi-término. En las tablas 52-56 se exponen las regresiones lineales múltiples para cada variable resultado. Los modelos para las variables analíticas (insulinemia, HOMA e IGF-I) se realizaron solo en los RNPT, que eran los niños con determinación analítica al año de seguimiento; la regresión lineal múltiple para la PAS y PAD se realizó sobre toda la población de estudio.

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: Insulinemia en RNPT al año de edad corregida

De todas las variables que se habían relacionado con el RCEU, solo la edad gestacional y el z-score de peso al nacimiento demostraron en el análisis bivariable una relación independiente con la insulinemia al año de edad corregida. Las variables “incremento de peso de 0-3 meses”, “aporte de hidratos de carbono al mes de edad corregida” y “aporte de hidratos de carbono a los 3 meses de edad corregida” se incluyeron también en la regresión lineal múltiple porque en el análisis bivariable se relacionaron con la insulinemia al año de edad corregida. El “IMC a los 12 meses de edad corregida” y el “sexo” se incluyeron por su relevancia clínica. La insulinemia al año solo se relacionó con el aumento de peso en los tres primeros meses desde el término y con el aporte de hidratos de carbono al mes de edad corregida (tabla 52)

**Tabla 52. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: Ln-insulinemia en RNPT al año de edad corregida**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel significación	Intervalo confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	0.120	0.877	-1.45	1.69
EG al nacimiento	-0.085	0.482	-0.33	0.16
Zs_peso_nacimiento	-0.169	0.566	-0.76	0.43
IMC a los 12 meses de EC	0.101	0.587	-0.28	0.48
Incremento peso de 0-3 meses	-0.001	0.038	-0.002	0.000
Aporte H. Carbono 1 mes EC	0.260	0.007	0.076	0.444
Aporte H. Carbono 3 meses EC	0.050	0.551	-0.12	0.22
Sexo	0.01	0.982	-0.92	0.94

Estado nutricional al término: 0, RNPT sin RCEU; 1, RNPT con RCEU; EG, edad gestacional; zs, z-score, IMC, índice de masa corporal; EC, edad corregida; Sexo: 0 mujer, 1 varón. *R cuadrado: 0.479*

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: sensibilidad a la insulina (índice HOMA) en RNPT al año de edad corregida.

En el modelo de regresión lineal múltiple para la sensibilidad a insulina (índice HOMA) como variable dependiente, se incluyeron las mismas variables que para la insulinemia. Se encontró una relación positiva entre el aporte de hidratos de carbono al mes de edad corregida y el índice HOMA al año. Se observó una tendencia a la asociación entre el índice HOMA y la ganancia de peso los tres primeros meses tras el término, pero sin alcanzar significación estadística. (Tabla 53)

**Tabla 53. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: Ln-índice HOMA en RNPT al año de edad corregida.**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel de significación	Intervalo confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	-0.781	0.440	-2.82	1.26
EG al nacimiento	-0.093	0.473	-0.35	0.17
Zs_peso_nacimiento	-0.149	0.642	-0.80	0.50
IMC a los 12 meses de EC	-0.094	0.678	-0.55	0.36
Incremento peso de 0-3 meses	-0.001	0.080	-0.002	0.000
Aporte H. Carbono 1 mes EC	0.310	0.004	-0.107	0.513
Aporte H. Carbono 3 meses EC	0.067	0.446	-0.110	0.244
Sexo	0.060	0.901	0.930	1.050

Estado nutricional al término: 0, RNPT sin RCEU; 1, RNPT con RCEU; EG, edad gestacional; Zs, z- score, IMC, índice de masa corporal; EC, edad corregida; Sexo: 0 mujer, 1 varón. *R cuadrado: 0.482*

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: IGF-I en RNPT al año de edad corregida

De todas las variables que se habían relacionado con el RCEU, solo la edad gestacional y el z-score de peso al nacimiento demostraron en el análisis bivariable una relación independiente con las concentraciones de IGF-I al año de edad corregida. Las variables “incremento de peso de 6-12 meses”, “diferencia de z-score\_longitud 0-12 meses” y “aporte de proteínas en el ingreso hospitalario” se incluyeron también porque se habían relacionado con las concentraciones de IGF-I en el análisis bivariable. Por último, se incluyó la variable “sexo” por su relevancia clínica.

Tras la regresión lineal múltiple, las concentraciones de IGF-I al año de edad corregida se relacionaron de forma inversa con la edad gestacional al nacimiento y de forma directa con la diferencia de peso entre los 6 y 12 meses.

**Tabla 54. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: IGF-I en RNPT al año de edad corregida.**

	Coeficiente no estandarizado	Nivel significación	Intervalo confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	21.33	0.164	-8.96	51.62
EG al nacimiento	-5.48	0.044	-10.70	-0.16
Zs_peso_nacimiento	-6.19	0.425	-21.58	9.20
Incremento_peso de 6_12 meses	0.023	0.009	0.006	0.04
Diferencia zs_talla de 0- 12 meses	-3.17	0.629	-16.18	9.84
Aporte proteínas ingreso	5.09	0.716	-22.76	32.94
Sexo	-1.37	0.096	-35.70	2.96

Estado nutricional al término: 0, RNPT sin RCEU; 1, RNPT con RCEU; EG, edad gestacional; zs, z-score; talla 0, talla al casi-término; sexo: 0 mujer, 1 varón. *R cuadrado: 0.31*

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: presión arterial sistólica (PAS) al año.

Ninguna variable demostró en el análisis bivariable una relación lineal con la PAS ni con la PAD al año. Tras la regresión lineal múltiple (tabla 55), las cifras de PAS al año de seguimiento solo se relacionaron con el sexo, con cifras mayores en varones (PAS media de  $103.31 \pm 11.17$  frente a  $98.36 \pm 1.9$  en niñas,  $p=0.042$ ).

**Tabla 55. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: PAS al año.**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel significación	Intervalo confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	6.06	0.235	-4.01	16.13
Edad gestacional al nacimiento	-0.09	0.882	-1.37	1.18
Zs_peso nacimiento	3.42	0.305	-3.16	10.01
Talla (cm ) 12 meses	-1.16	0.294	-3.35	1.02
IMC a los 12 meses	-3.50	0.178	-8.63	1.63
Incremento peso 0-3 m	-1.87	0.168	-4.56	0.81
Diferencia Zs_ peso 0- 12 meses	6.13	0.174	-2.76	15.02
Sexo	9.97	0.019	1.68	18.27

Estado nutricional al término: 1, RNPT con RCEU; 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; Zs, z-score; IMC, índice de masa corporal; peso 0, peso al término o casi-término; sexo: 0 mujer, 1 varón. *R cuadrado: 0.10*

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: presión arterial diastólica (PAD) al año.

La tabla 56 muestra como la PAD al año no se relacionó con ninguna de las variables incluidas en la regresión lineal múltiple .

**Tabla 56. Regresión lineal múltiple, variable dependiente: PAD al año.**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados	Nivel significación	Intervalo confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	4.41	0.345	-4.81	13.63
EG al nacimiento	-0.41	0.497	-1.62	0.79
Zs_peso nacimiento	1.33	0.670	-4.84	7.50
Talla (cm ) 12 meses	-1.08	0.288	-3.08	0.92
IMC a los 12 meses	-3.50	0.178	-8.63	1.63
Incremento peso 0-3 m	-0.71	0.570	-3.20	1.77
Diferencia Zs_ peso 0-12 meses	4.00	0.332	-4.15	12.15
Sexo	4.45	0.244	-3.08	11.98

Estado nutricional al término: 1, RNPT con RCEU; 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional; Zs, z-score; IMC, índice de masa corporal; peso 0, peso al término o casi-término; sexo: 0 mujer, 1 varón. *R cuadrado: 0.04*

#### **4.7. Resumen de los resultados durante el primer año de seguimiento**

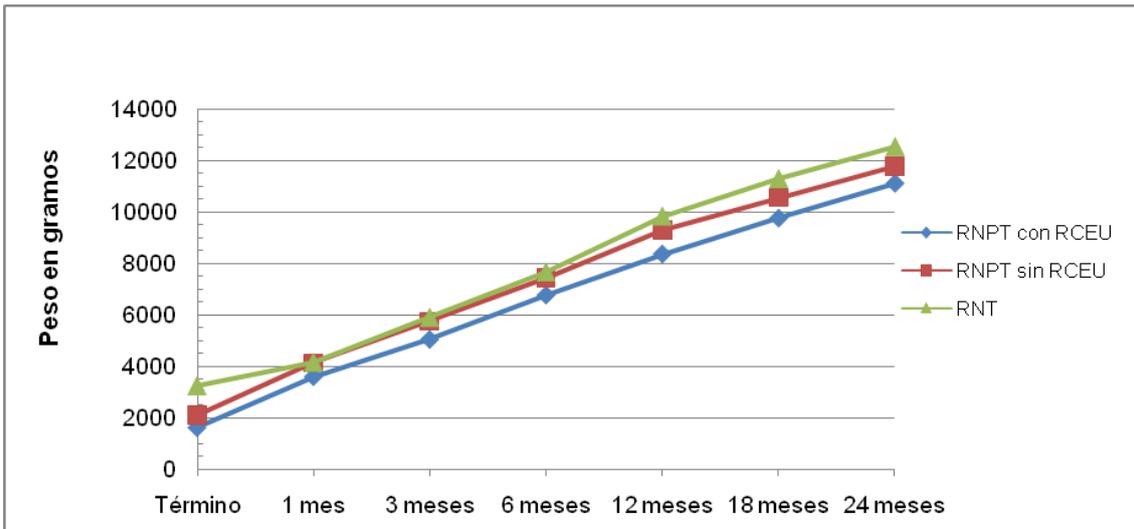
- Al año de edad corregida, los RNPT seguían teniendo pesos e índices de masa corporal significativamente menores que los RNT.
- Ambos grupos de RNPT tuvieron un incremento de peso significativamente mayor que los RNT en los tres primeros meses tras el término; por el contrario, en el segundo semestre del primer año, los RNT fueron los niños con mayor incremento de peso.
- Ambos grupos de RNPT tuvieron un incremento de longitud significativamente mayor que los RNT en los primeros seis meses de seguimiento; por el contrario, en el segundo semestre del primer año, los RNT fueron los niños con mayor aumento de longitud.
- Al año de edad corregida no hubo diferencias en las concentraciones de insulina ni en la sensibilidad a insulina entre ambos grupos de RNPT, con y sin RCEU.
- El incremento de peso en los primeros tres meses de edad corregida se relacionó de forma negativa con la insulinemia y el índice HOMA medidos al año.
- Los aportes nutricionales durante el ingreso hospitalario en los RNPT no se relacionaron con la insulinemia ni con el HOMA al año de edad corregida, pero el aporte de hidratos de carbono al mes de edad corregida se relacionó de forma positiva con la insulinemia y el HOMA al año de edad corregida.
- Al año de edad corregida, los RNPT con RCEU tuvieron concentraciones de IGF-I significativamente mayores que los RNPT sin RCEU, en el análisis bivariado.
- El análisis multivariado no confirmó la relación de las concentraciones de IGF-I al año de edad corregida con el RCEU, pero sí se encontró relación del IGF-I al año con la edad gestacional y con la ganancia de peso en el primer semestre desde el término.
- La PAS al año de seguimiento se relacionó de forma independiente con el sexo (cifras mayores en varones), pero no con la edad gestacional al nacimiento ni con ninguna de las variables antropométricas.

## 5.-RESULTADOS EN EL SEGUNDO AÑO DE SEGUIMIENTO

### 5.1. Variables antropométricas

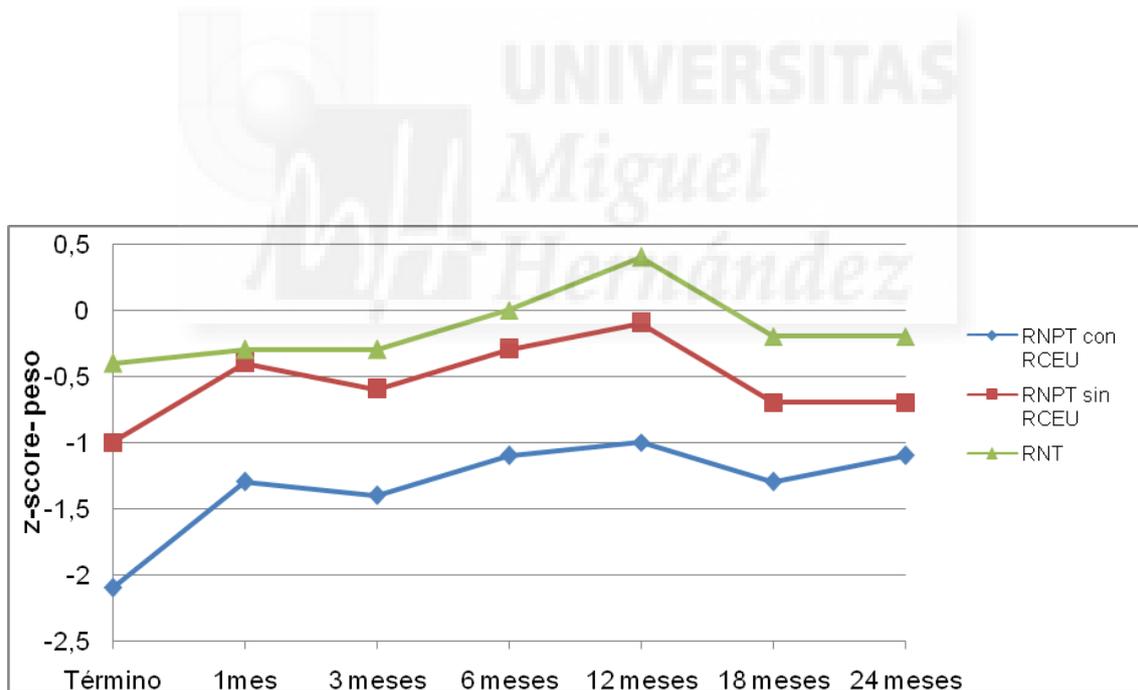
- Evolución del crecimiento desde el término hasta los 24 meses de edad

En las figuras 25-32 se muestra la evolución a lo largo del periodo de seguimiento, del peso, longitud, índice de masa corporal (IMC), perímetro craneal y los z-score de todas estas variables en las tres poblaciones de estudio. Se observó una tendencia de ambos grupos de RNPT a igualarse con los RNT, con mejor evolución en los RNPT sin RCEU que en los RNPT con RCEU, que a lo largo de los dos años de seguimiento se mantuvieron por debajo de los otros dos grupos de niños, sobre todo en la curva de peso y de IMC. En la longitud y el perímetro craneal se observó una tendencia de ambos grupos de RNPT, aunque de forma más marcada y precoz en los RNPT sin RCEU, a igualarse con los RNT. La evolución del IMC reflejó hasta el primer mes de edad corregida una llamativa mejoría de la situación nutricional de ambos grupos de RNPT, con una velocidad de incremento mucho mayor que la de los RNT. Posteriormente, los RNT mostraron un aumento rápido del IMC más mantenido en el tiempo (hasta los 6 meses de vida) que los RNPT (hasta los 3 meses de edad corregida) y a los 2 años de seguimiento, ambos grupos de RNPT mantuvieron IMC inferiores a los de los niños a término. En los RNPT con RCEU, la longitud fue el parámetro antropométrico más afectado al casi-término ( $z\text{-score-longitud} < z\text{-score-peso}$ ). Posteriormente fue mejor la recuperación de la longitud que la del peso, de forma que a los dos años de edad, el  $z\text{-score-longitud}$  fue  $> z\text{-score-peso}$ . El  $z\text{-score-IMC}$  evolucionó de forma diferente en los RNT y los RNPT. Así, la curva de los RNPT fue bifásica, con un ascenso máximo entre el “casi-término” y el mes de edad corregida y otro periodo de ascenso entre los 6 y 18 meses de edad corregida. En cambio, los RNT mostraron una primera fase descendente con disminución del  $z\text{-score-IMC}$  desde el nacimiento hasta los tres meses de vida, pero luego mantuvieron una curva ascendente hasta los 24 meses.



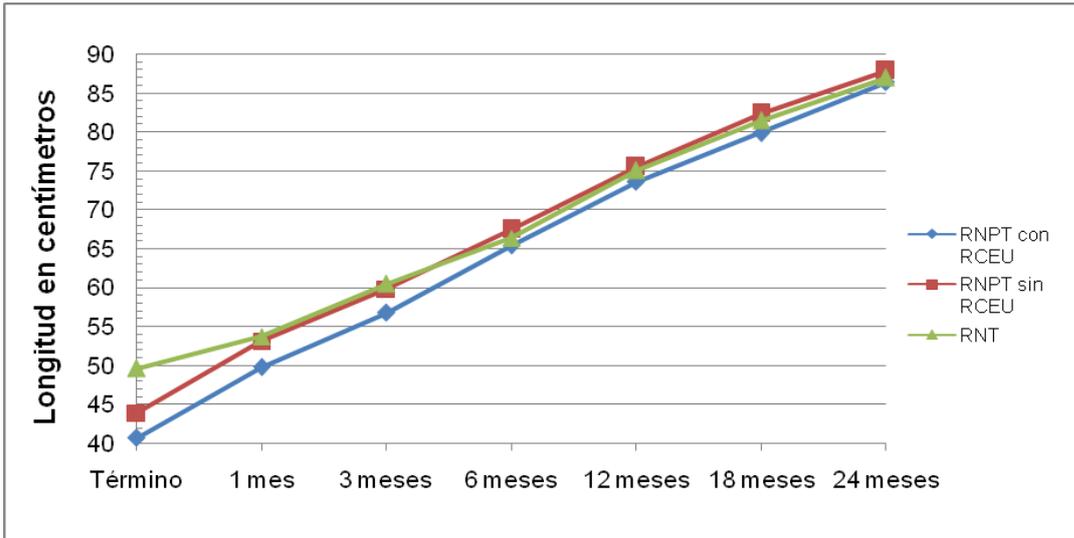
**Figura 25. Evolución del peso desde el término hasta los 24 meses**

Leyenda: RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término



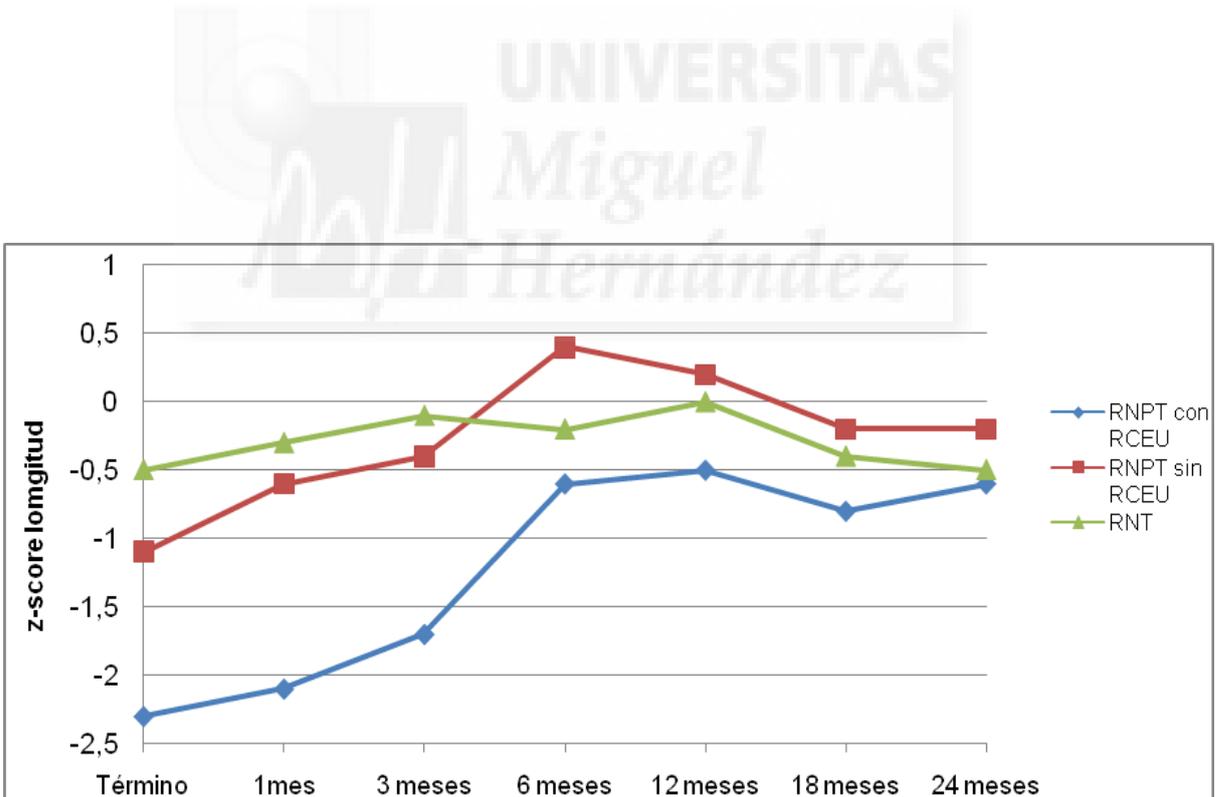
**Figura 26. Evolución del z-score de peso desde el término hasta los 24 meses**

Leyenda: RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término



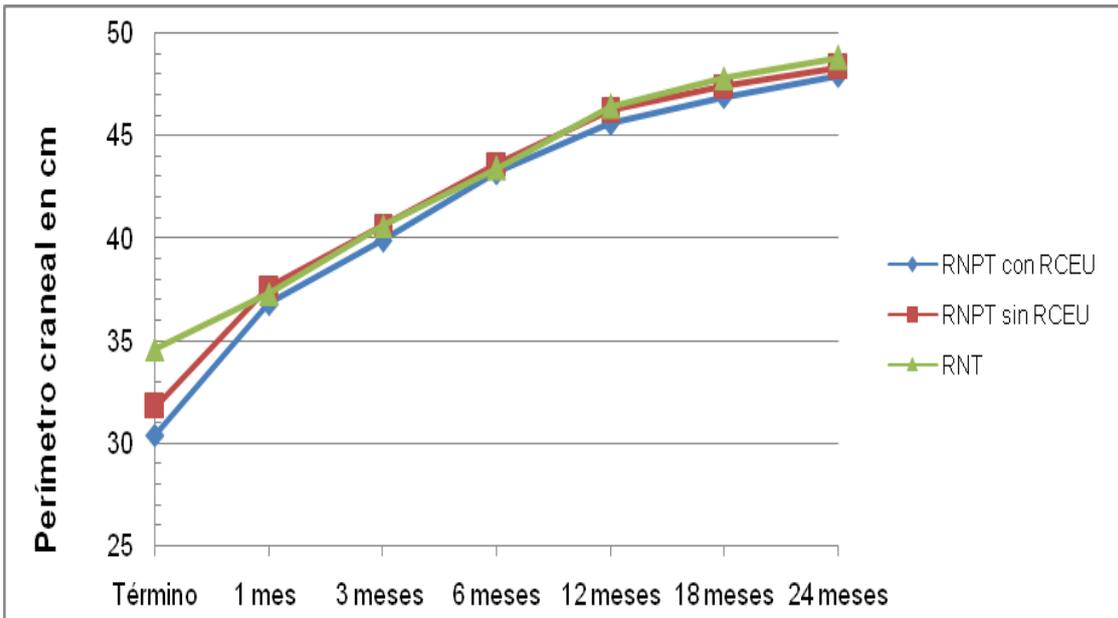
**Figura 27. Evolución de la longitud desde el término hasta los 24 meses**

Leyenda: RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término



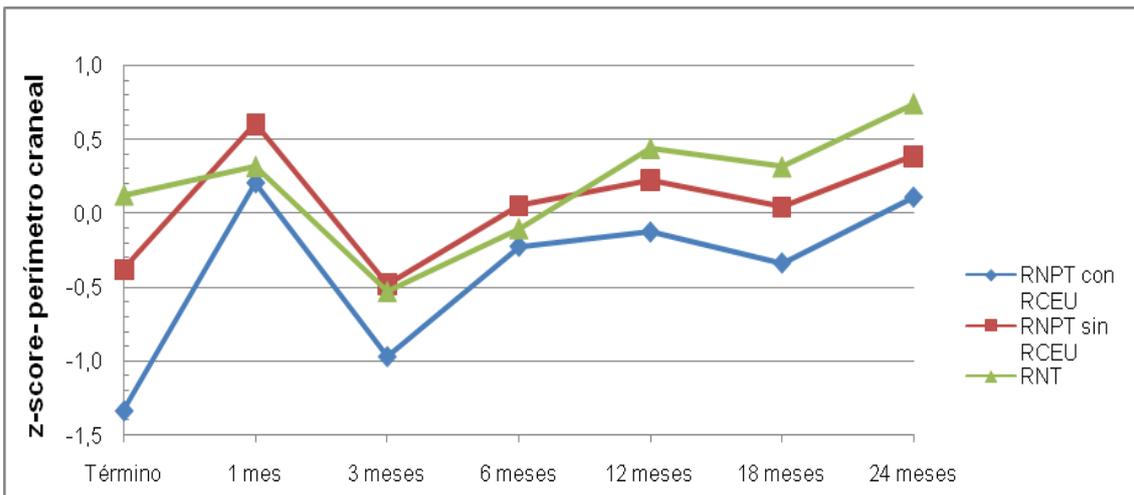
**Figura 28. Evolución del z-score de longitud desde el término hasta los 24 meses**

Leyenda: RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término



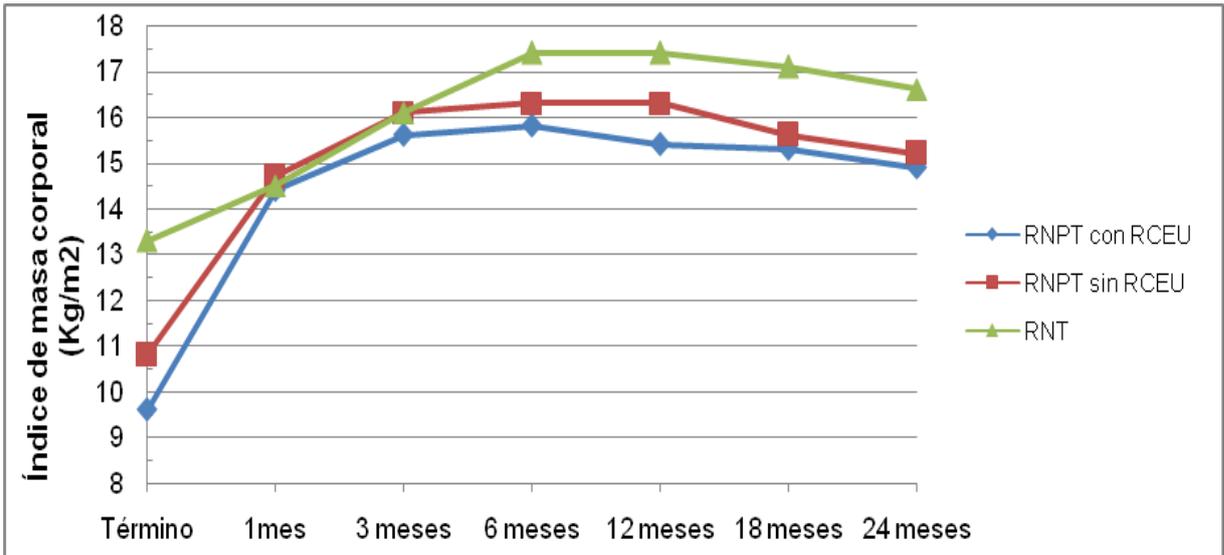
**Figura 29. Evolución del perímetro craneal desde el término hasta los 24 meses**

Leyenda: RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término



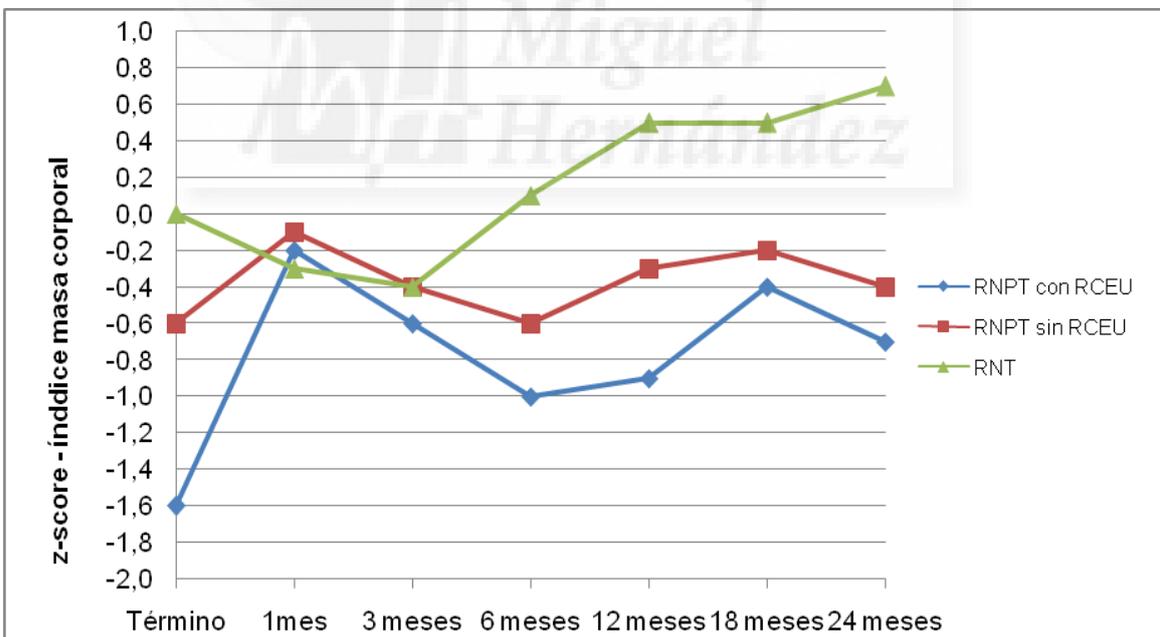
**Figura 30. Evolución del z-score- perímetro craneal desde el término hasta los 24 meses**

Leyenda: RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término



**Figura 31. Evolución del índice de masa corporal (IMC) desde el término hasta los 24 meses**

Leyenda: RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término



**Figura 32. Evolución del z-score del índice de masa corporal desde el término hasta los 24 meses**

Leyenda: RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término

- Somatometría a los 18 meses de edad corregida o cronológica

A los 18 meses de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT), las diferencias intergrupos en peso, longitud e IMC medios, fueron estadísticamente significativas entre las tres cohortes estudiadas, pero los perímetros craneales fueron similares en todos los niños (tabla 57). En las comparaciones de grupos dos a dos, los RNPT con y sin RCEU solo mostraron diferencias estadísticamente significativas en la longitud. Ambos grupos de RNPT tuvieron pesos e IMC medios significativamente menores que los RNT, pero las longitudes y perímetros craneales medios fueron similares entre RNPT (independientemente de su situación nutricional al casi-término) y RNT.

**Tabla 57. Somatometría a los 18 meses en RNPT (con y sin RCEU) y RNT**

	RNPT con RCEU n=13	RNPT sin RCEU n= 76	RNT n=44	p
	X ± DS	X ± DS	X ± DS	
Peso (g)	9757.69 ± 104.71	10560.46 ± 1142.14	11298.86 ± 1264.28	<0.001
Z-score-peso	-1.29 ± 0.80	-0.74 ± 0.73	-0.21 ± 0.92	<0.001
Longitud (cm)	79.87± 2.24	82.41 ± 3.07	81.54 ± 2.98	0.013
Z-score-longitud	-0.78 ± 0.48	-0.17 ± 0.84	-0.40 ± 0.80	0.031
IMC (Kg/m2)	15.27 ± 1.66	15.60 ± 1.40	17.06 ± 1.53	<0.001
Z-score-IMC	-0.37 ± 1.07	-0.17 ± 0.63	0.52 ± 0.88	<0.001
PC (cm)	46.87 ± 1.57	47.42 ± 1.62	47.82 ± 1.48	0.135
Z-score-PC	-0.34 ± 1.05	0.04 ± 0.97	0.31 ± 0.96	0.086

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término; IMC, índice de masa corporal; PC, perímetro craneal; p: nivel de significación al comparar diferencias intergrupos (ANOVA de un factor).

- Somatometría a los 24 meses de edad corregida o cronológica

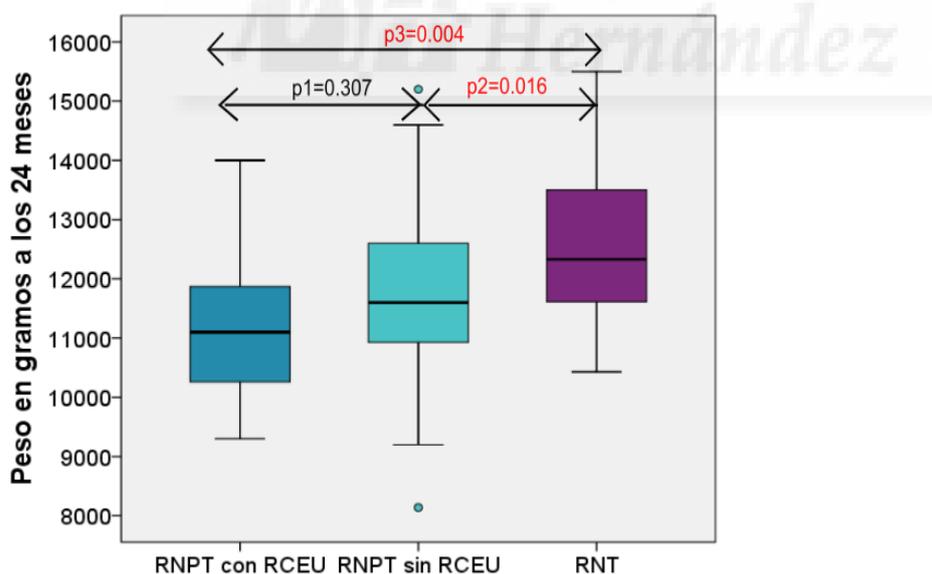
A los 24 meses de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT), las diferencias intergrupos en el peso y el IMC continuaron siendo estadísticamente significativas entre los tres grupos de niños, pero no hubo diferencias en las longitudes medias (tabla 58).

**Tabla 58. Somatometría a los 24 meses en RNPT (con y sin RCEU) y RNT**

	RNPT con RCEU n= 13 X ± DS	RNPT sin RCEU n= 74 X ± DS	RNT n= 29 X ± DS	p
Peso (g)	11110.00 ± 1303.55	11780.68 ± 1378.77	12541.67 ± 1323.06	0.002
z-score-peso	-1.10 ± 0.78	-0.68 ± 0.82	-0.19 ± 0.86	0.001
Longitud (cm)	86.42 ± 2.48	87.94 ± 3.32	86.96 ± 2.91	0.128
z-score-longitud	-0.60 ± 0.61	-0.19 ± 0.87	-0.49 ± 0.75	0.085
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	14.87 ± 1.61	15.19 ± 1.13	16.64 ± 1.66	<0.001
z-score-IMC	-0.69 ± 1.35	-0.37 ± 0.89	0.68 ± 1.18	<0.001
PC (cm)	47.91 ± 1.44	48.31 ± 1.74	48.80 ± 1.64	0.178
z-score-PC	-0.31 ± 0.96	0.06 ± 0.99	0.26 ± 1.00	0.178

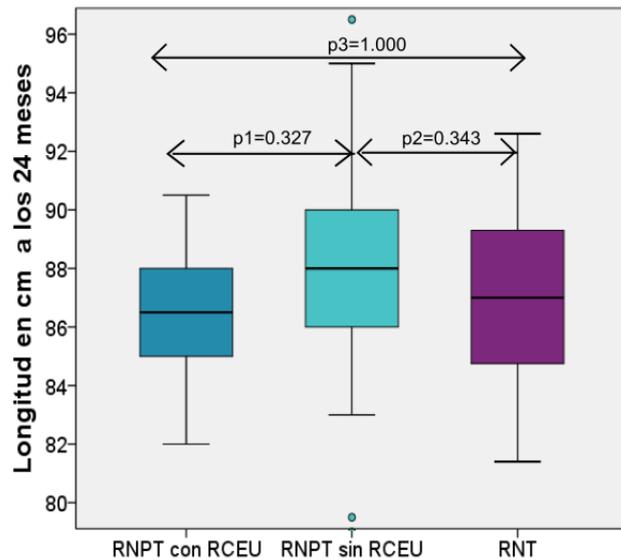
RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino, RNT, recién nacido a término; IMC, índice de masa corporal; PC, perímetro craneal; p: nivel de significación al comparar diferencias intergrupos (ANOVA de un factor).

En las comparaciones de grupos dos a dos no hubo diferencias en ninguna variable antropométrica entre los RNPT con y sin RCEU. Ambos grupos de RNPT (con y sin RCEU) tuvieron pesos e IMC medios significativamente menores que los RNT. (Figuras 33-36)



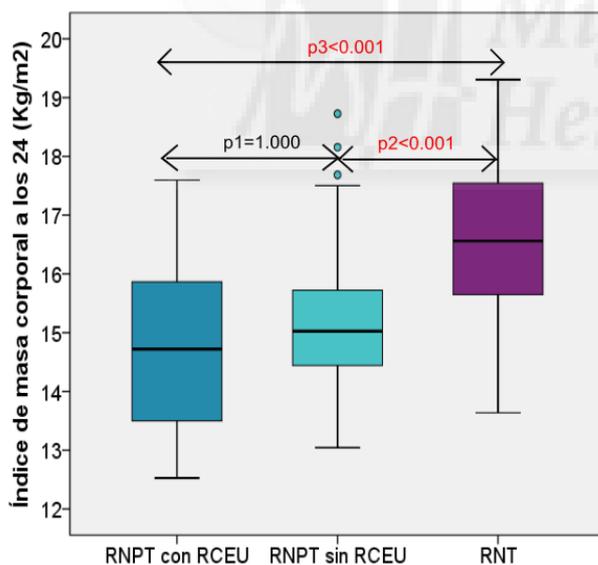
**Figura 33. Diagrama de cajas para el peso a los 24 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT.



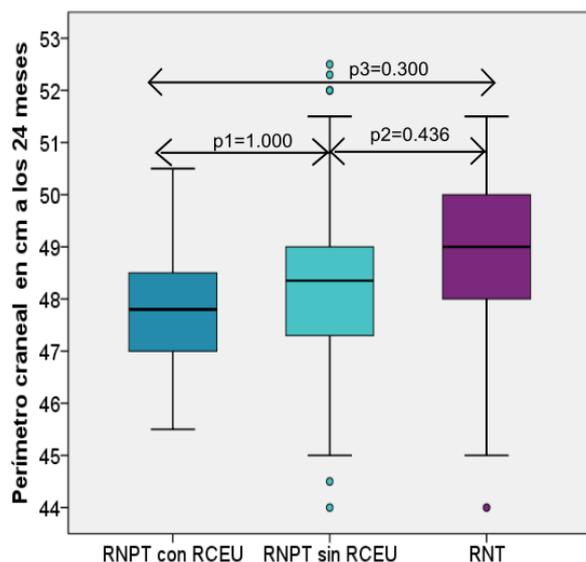
**Figura 34. Diagrama de cajas para la longitud a los 24 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT



**Figura 35. Diagrama de cajas para el IMC a los 24 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT



**Figura 36. Diagrama de cajas para el perímetro craneal a los 24 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT

- El proceso de Catch-up

Como se ha comentado en la introducción, no hay un criterio único para definir el momento del catch-up en los RNPT con RCEU. El catch-up, definido como el momento en el que los RNPT con RCEU superan el percentil 3 (aproximadamente 2 DS por debajo de la media para la edad gestacional y sexo), ocurrió antes del mes de edad corregida para el peso y aproximadamente a los 2 meses de edad corregida para la longitud. Pero si consideramos el catch-up como el momento en el que ya no hay diferencias estadísticamente significativas respecto a la población sana de RNT, los RNPT con RCEU lograron el catch-up en longitud a los 12 meses de edad corregida y a los 24 meses de edad corregida aun no habían realizado el catch-up en peso.

Individualmente, si consideramos que el catch-up en peso ocurre cuando se supera el percentil 3, solo 3 de los 14 RNPT con RCEU que quedaban al final del seguimiento mantuvieron a los 2 años de edad corregida un peso <p3. Es decir, 11 de 14 (79%) RNPT con RCEU habían logrado el catch-up en peso.

En cambio, si consideramos la definición de catch-up en función de la velocidad de aumento de peso en los dos primeros años (catch-up = aumento del z-score-peso desde el nacimiento a los 2 años de edad corregida >0.67), solo 8 de los 14 niños (57%) RNPT con RCEU habían logrado el catch-up. En cualquier caso, el pequeño número de niños con RCEU que obtuvimos, hizo que no fuera posible el análisis de ninguna variable resultado en relación a haber alcanzado o no el catch-up a los 2 años de edad corregida.

- Valoración del incremento de peso por intervalos de tiempo en el segundo año de seguimiento

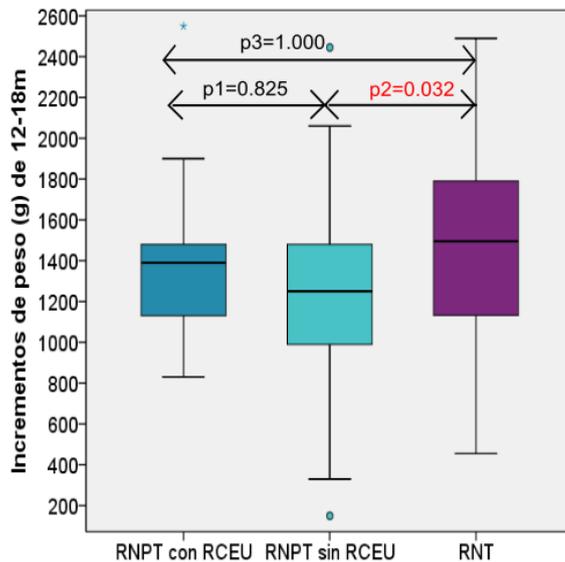
En el segundo año de seguimiento se analizó la ganancia de peso en los tres grupos de niños en dos periodos de tiempo, de los 12 a los 18 meses y de los 18 a los 24 meses de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT). Como muestra la tabla 59, las diferencias intergrupos en el incremento de peso entre los tres grupos de niños solo alcanzaron significación estadística entre los 12 y 18 meses, siendo los RNT el grupo de niños con mayor aumento de peso.

**Tabla 59. Incremento de peso en el segundo año de seguimiento, por intervalos.**

	RNPT con RCEU		RNPT sin RCEU		RNT		p
	n	X± DS	n	X± DS	n	X± DS	
Δ peso 12-18 m (g)	13	1405.38±453.07	76	1258.81 ± 430.54	44	1477.27±468.14	0.034
z-score Δ peso 12-18m	13	-0.54±0.94	76	-0.86±0.95	44	-0.40±0.99	0.042
Δ peso 18- 24 m (g)	13	1352.31±410.59	74	1232.03±519.26	39	1397.56±456.80	0.217
z-score Δ peso 18-24 m	13	-0.51±0.86	74	-0.77±1.11	39	-0.40±0.99	0.186

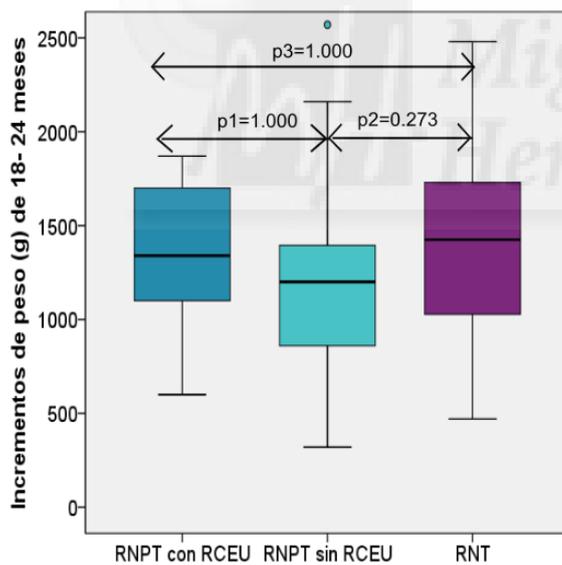
RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; Δ, incremento; Datos expresados como media aritmética (X) ± desviación estándar (DS); p, nivel de significación al comparar diferencias entre los tres grupos de niños con ANOVA de un factor.

En las comparaciones de grupos dos a dos, se observó que entre los 12 y 18 meses, los RNPT sin RCEU tuvieron incrementos de peso significativamente menores que los RNT, mientras que no hubo diferencia en el aumento de peso de los RNPT con RCEU respecto a los otros dos grupos de niños. Entre los 18 y 24 meses, no hubo diferencias en la comparación dos a dos de ninguno de los grupos. (Figuras 37 y 38)



**Figura 37. Incremento de peso entre los 12 y 18 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT



**Figura 38. Incremento de peso entre los 18 y 24 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT

- Valoración del incremento de longitud por intervalos de tiempo en el segundo año de seguimiento

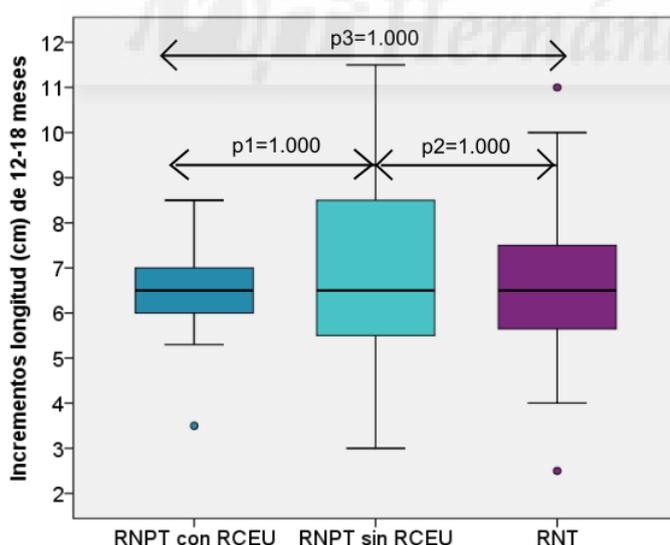
Se analizó el incremento de longitud en los tres grupos de niños en dos periodos de tiempo: 12-18 meses y 18- 24 meses de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las tres cohortes estudiadas en ninguno de los dos periodos (tabla 60).

**Tabla 60. Incremento de longitud en el segundo año de seguimiento, por intervalos.**

	RNPT con RCEU		RNPT sin RCEU		RNT		p
	n	X± DS	n	X± DS	n	X± DS	
Δ longitud 12-18 m (cm)	13	6.41±1.25	76	6.82±1.82	44	6.53±1.55	0.551
Δ 18- 24 m (cm)	13	6.55±2.15	74	5.48±1.59	39	5.70±1.85	0.123

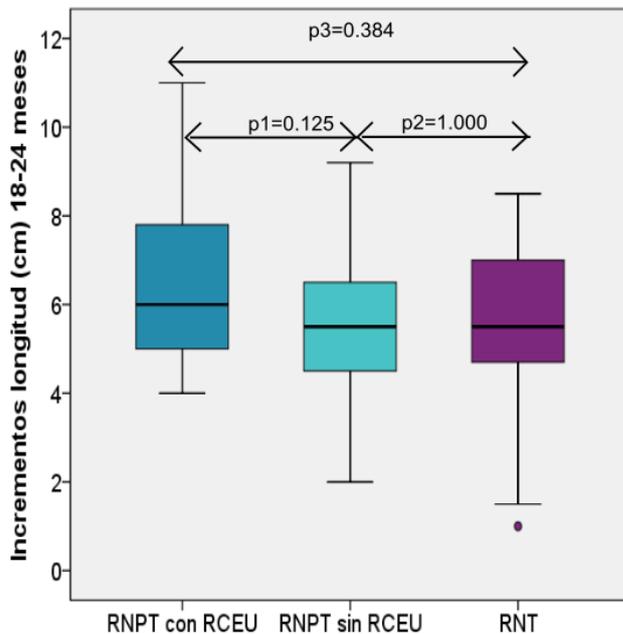
RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; Δ, incremento; Datos expresados como media aritmética (X) ± desviación estándar (DS); p, nivel de significación al comparar diferencias entre los tres grupos de niños con ANOVA

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones dos a dos entre ninguno de los grupos en ninguno de los dos periodos analizados. (Figuras 39 y 40)



**Figura 39. Incremento de longitud entre los 12 y 18 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT

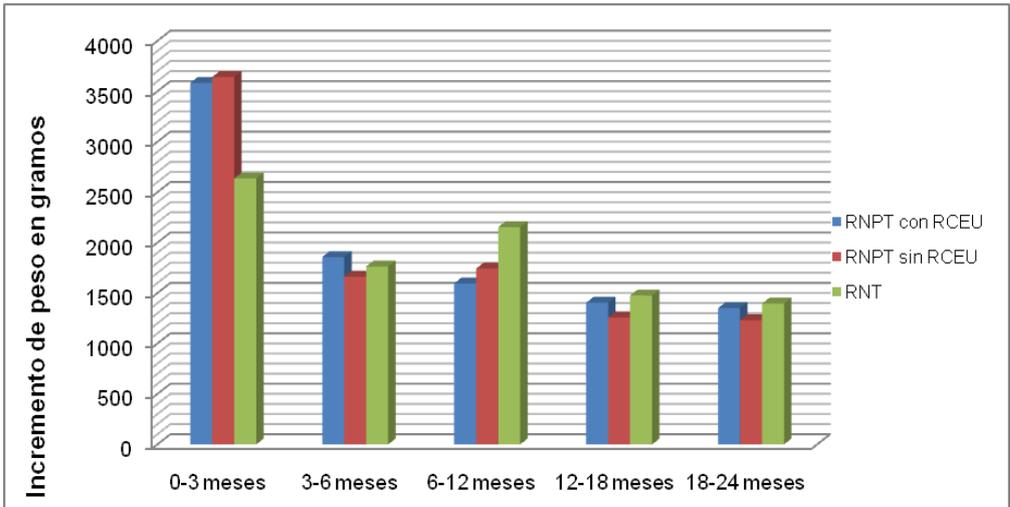


**Figura 40. Incremento de longitud entre los 18 y 24 meses de edad corregida en RNPT (con y sin RCEU) y de edad cronológica en RNT.**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3=nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT.

- Resumen de la evolución del incremento de peso y talla desde el término hasta los 2 años de edad corregida o cronológica

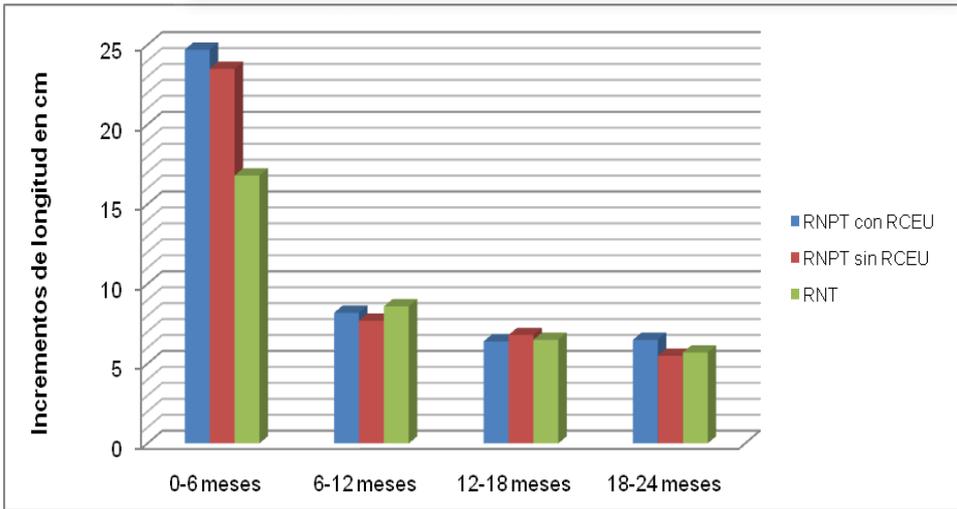
La figura 41 muestra la evolución en la ganancia de peso de los tres grupos de niños durante todo el periodo de seguimiento, desde el término hasta los dos años de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT). El mayor aumento de peso en todos los grupos se dio entre el término y los 3 meses, con una diferencia de aproximadamente 1 Kg entre los RNT (aumento medio de 2.6 Kg) y los RNPT con y sin RCEU (aumentos medios de 3.6 Kg y 3.5 Kg respectivamente). A partir de los 6 meses, el grupo con mayor aumento de peso fue el de los RNT sanos.



**Figura 41. Incremento de peso entre el término y los 24 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término

La figura 42 muestra que en los tres grupos de niños, el incremento de longitud hasta los 6 meses de edad fue más del doble del incremento de longitud en cualquier otro periodo.



**Figura 42. Incremento de longitud entre el término y los 24 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término

## 5.2. Variables analíticas a los 2 años de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT): insulinemia, HOMA e IGF-I

Al comparar los RNPT globalmente con el grupo de RNT (tabla 61), se encontraron valores similares de insulinemia, índice HOMA e IGF-I. Las diferencias intergrupo cuando se consideraron las tres cohortes de niños tampoco fueron estadísticamente significativas (tabla 62). Las figuras 43-45 muestran las comparaciones de grupos dos a dos, en las que no se encontraron diferencias en ninguna de las comparaciones. La correlación entre la concentración de insulina y el índice HOMA a los dos años de seguimiento fue muy alta ( $r=0.997$ ,  $p < 0.001$ ) por lo que al análisis de los resultados obtenidos para una variable puede considerarse válido para la otra.

**Tabla 61. Variables analíticas a los dos años en RNPT frente a RNT**

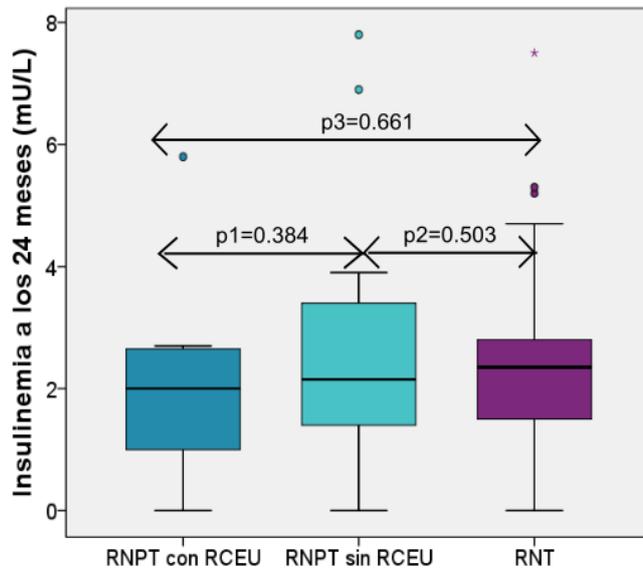
Variables analíticas	RNPT		RNT		p
	n		n		
Insulinemia (mU/L)(Me [p25,p75])	60	2.30 [1.60,3.55]	30	2.55 [1.60,3.05]	0.628
HOMA (Me [p25,p75])	60	0.45 [0.29,0.70]	30	0.47 [0.27,0.57]	0.424
IGF-1 (µg/L) (X±DS)	82	99.57 ±39.95	37	99.86 ± 14.13	0.971

RNPT, recién nacido pretérmino; RNT, recién nacido a término HOMA: homeostasis model assessment (índice de sensibilidad a insulina), IGF-I, insulin growth factor I; Me, mediana; X, media aritmética; DS, desviación estándar; p= nivel de significación al comparar diferencia de medias entre RNPT y RNT con test U de Mann Withney (insulinemia y HOMA) o t-student (IGF-I).

**Tabla 62. Variables analíticas a los dos años en RNPT con y sin RCEU y RNT**

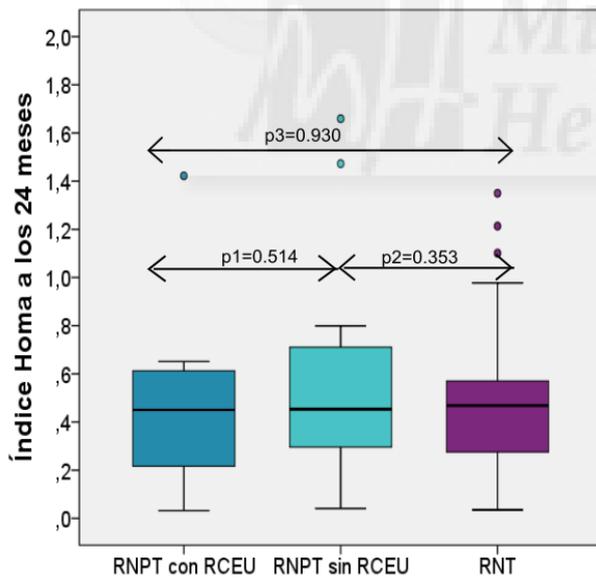
Variables Analíticas	RNPT con RCEU		RNPT sin RCEU		RNT		p
	n		n		n		
Insulinemia (mU/L) (Me, [p25,p75])	8	2.20 [0.95,2.87]	52	2.35 [1.60,3.60]	30	2.55 [1.60,3.05]	0.604
HOMA (Me [p25,p75])	8	0.45 [0.17,0.63]	52	0.45 [0.29,0.71]	30	0.47 [0.27,0.57]	0.584
IGF-I (µg/L) (X±DS)	13	108.31±43.61	69	97.93±39.34	37	99.86±41.13	0.697

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término HOMA: homeostasis model assessment (índice de sensibilidad a insulina), IGF-I, insulin growth factor I; Me, mediana; X, media aritmética; DS, desviación estándar; p, nivel de significación comparando diferencias entre grupos (Kruskal-Wallis para Insulinemia y HOMA, ANOVA de un factor para IGF-I)



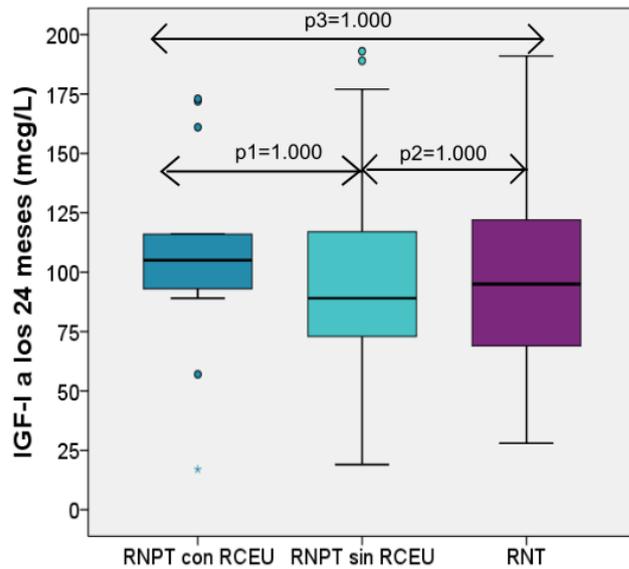
**Figura 43. Insulinemia a los 24 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3= nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT.



**Figura 44. Sensibilidad insulínica por índice HOMA a los 24 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

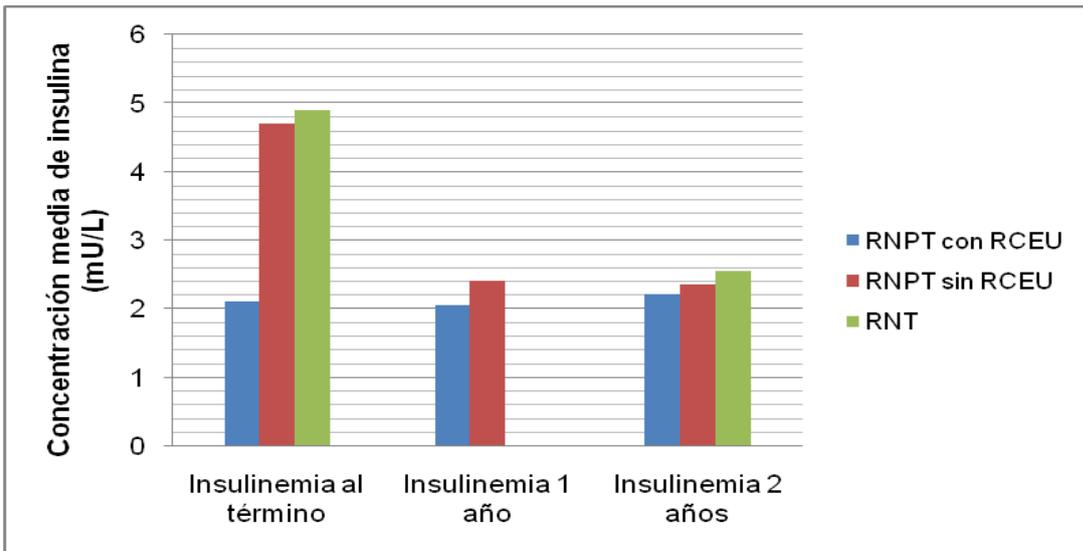
RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3= nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT.



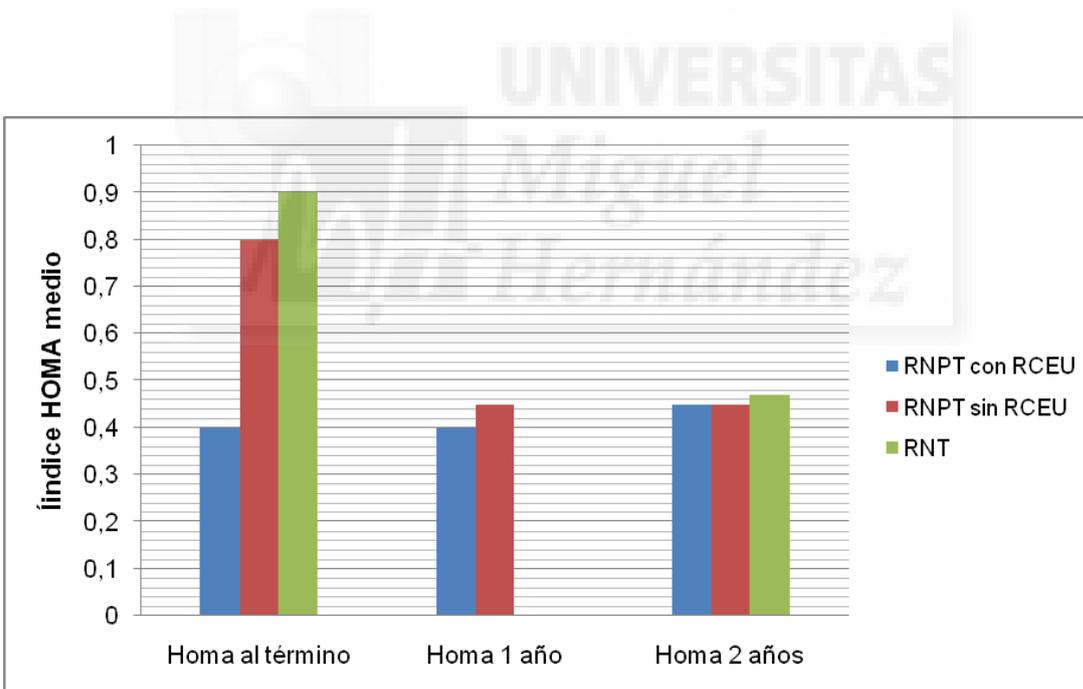
**Figura 45. Concentraciones IGF-I a los 24 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1= nivel de significación al comparar RNPT con y sin RCE; p2= nivel de significación al comparar RNPT sin RCEU y RNT; p3= nivel de significación al comparar RNPT con RCEU y RNT.

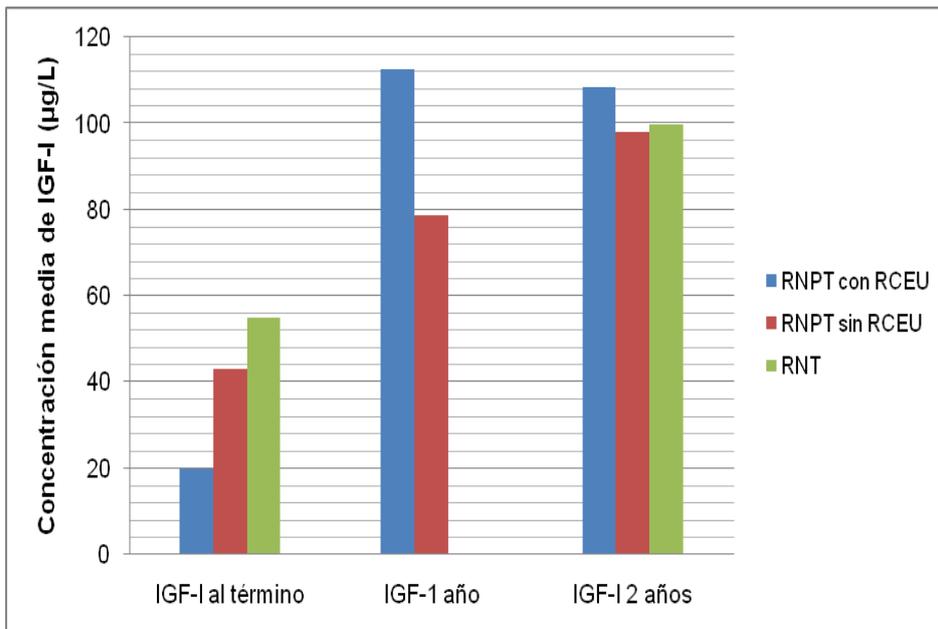
En las figuras 46-48 se representa la evolución a lo largo del seguimiento de las variables analíticas en los tres grupos de niños. Al casi término, tanto la insulinemia como el índice HOMA, fueron claramente menores en los RNPT con RCEU (mayor sensibilidad a insulina); sin embargo, los RNPT sin RCEU se comportaron de forma similar a los RNT en relación a estas dos variables. Posteriormente los RNPT con RCEU tendieron a igualarse con el resto de niños. En cuanto a las concentraciones de IGF-I, al casi término también fueron menores en los RNPT con RCEU, pero al año de edad corregida se dio la situación inversa con concentraciones superiores a las de los RNPT sin RCEU. A los dos años la concentración media de IGF-I fue similar en los tres grupos de niños.



**Figura 46. Concentraciones medias de insulina a lo largo de los dos años de seguimiento**  
RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término



**Figura 47. Sensibilidad a la insulina (HOMA) a lo largo de los dos años de seguimiento**  
RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término



**Figura 48. Concentraciones medias de IGF-I a lo largo de los dos años de seguimiento**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término

Se analizó también la posible relación entre las distintas determinaciones a lo largo del estudio (casi-término, año y dos años de edad corregida o cronológica) para cada una de las variables analíticas (tablas 63-65). Se encontró una relación lineal positiva entre las determinaciones al año y dos años de edad corregida o cronológica tanto para la insulinemia ( $r=0.32$ ,  $p=0.044$ ) como para el índice HOMA ( $r=0.33$ ,  $p=0.039$ ). Las concentraciones de IGF-I al casi término se relacionaron de forma positiva con las concentraciones al año, pero no con las concentraciones a los dos años de seguimiento. En cambio, hubo una correlación positiva entre las concentraciones de IGF-I al año y a los dos años de edad corregida o cronológica ( $r=0.5$ ,  $p<0.001$ ).

**Tabla 63. Relación entre concentraciones de insulina en diferentes momentos del estudio**

		Ln-Insulinemia casi-término	al Ln- 1 año	insulinemia
Ln-Insulinemia 1 año		r	0.07	
		p	0.618	
		n	56	
Ln-Insulinemia 2 años		r	-0.16	0.32
		p	0.250	0.044
		n	52	41

r, coeficiente de correlación de Pearson, p nivel de significación estadística; n: número de individuos

**Tabla 64. Relación entre sensibilidad a insulina (HOMA) en diferentes momentos del estudio**

		Ln-HOMA	Ln- HOMA 1 año
Ln-HOMA 1 año		r	0.06
		p	0.690
		n	54
Ln-HOMA 2 años		r	-0.15
		p	0.285
		n	52
			0.33
			0,039
			40

r, coeficiente de correlación de Pearson, p nivel de significación estadística; n: número de individuos

**Tabla 65. Relación entre concentraciones de IGF-I en diferentes momentos del estudio.**

		IGF-I al casi-término	IGF-I 1 año
IGF-I 1 año		r	0.24
		p	0.04
		n	74
IGF-I 2 años		r	-0.05
		p	0.692
		n	72
			0.52
			<0.001
			68

r, coeficiente de correlación de Pearson, p nivel de significación estadística; n: número de individuos

### **5.3. Relación entre variables analíticas a los dos años de edad corregida o cronológica e incrementos de peso y longitud por intervalos de tiempo a lo largo de todo el seguimiento.**

Se analizó la posible relación entre los incrementos de peso y longitud en distintos intervalos de tiempo a lo largo de los dos años de seguimiento y las variables analíticas medidas a los 2 años o 24 meses de edad corregida (en RNPT) o de edad cronológica (en RNT). La tabla 66 muestra que no se encontró una relación lineal entre la insulinemia o la sensibilidad a insulina a los dos años y el incremento de peso en los intervalos de tiempo estudiados. Por el contrario, si se encontró una relación positiva entre las concentraciones de IGF-I a los dos años de seguimiento y el incremento de peso entre los 6-12 meses y los 18-24 meses de edad corregida o cronológica. También hubo una correlación positiva del IGF-I a los dos años de seguimiento con la velocidad de ganancia de peso (estimada por la diferencia del z-score-peso) entre los 24 meses y el término.

La tabla 67 muestra que no se encontró una relación lineal entre la insulinemia o la sensibilidad a insulina medida por HOMA a los dos años de seguimiento y el incremento de longitud en los intervalos de tiempo estudiados. Si hubo una correlación positiva entre las concentraciones de IGF-I a los dos años y la velocidad de aumento de talla en el segundo año (estimada como la diferencia de z-score-talla entre los 12 y 24 meses), pero no con la velocidad del aumento de talla en el primer año o del aumento de talla global entre el término y los dos años.

**Tabla 66. Variables analíticas a los 24 meses en relación al incremento de peso en varios intervalos de tiempo durante el seguimiento.**

		Ln-Insulinemia	Ln-HOMA	IGF-I
Incremento peso 0-3 meses	r	-0.220	-0.007	-0.001
	p	0.839	0.947	0.992
	n	89	89	117
Incremento peso 3-6 meses	r	0.104	0.103	0.033
	p	0.336	0.340	0.727
	n	87	87	115
Incremento peso 6-12 meses	r	0.128	0.114	0.191
	p	0.234	0.288	0.039
	n	88	88	117
Incremento peso 12-18 meses	r	0.098	0.093	0.134
	p	0.359	0.384	0.147
	n	90	90	119
Incremento peso 18-24 meses	r	0.007	0.008	0.183
	p	0.949	0.940	0.046
	n	90	90	119
Zs- peso 12 meses - Zs- peso término	r	-0.026	-0,02	0,155
	p	0.806	0.849	0.093
	n	90	90	119
Zs- peso 24 meses - Zs- peso 12 meses	r	0.027	0.032	0.091
	p	0.800	0.767	0.327
	n	90	90	119
Zs- peso 24 meses - Zs- peso término	r	-0.015	-0.006	0.327
	p	0.891	0.958	0.014
	n	90	90	1119

r, coeficiente de correlación de Pearson, p nivel de significación estadística; n: número de individuos para cada determinación analítica; Zs, z-score; HOMA: homeostasis model assessment (índice sensibilidad a insulina), IGF-I, Insulin growth factor-I

**Tabla 67 Variables analíticas a los 24 meses en relación al incremento de longitud en varios intervalos de tiempo durante el seguimiento.**

		Ln-Insulinemia	Ln-HOMA	IGF-I
Incremento longitud 0-6 meses	r	0.046	0.067	0.043
	p	0.668	0.538	0.648
	n	88	88	117
Incremento longitud 6-12 meses	r	0.073	0.065	0.165
	p	0.498	0.546	0.075
	n	88	88	117
Incremento longitud 12-18 meses	r	-0.013	-0.003	0.095
	p	0.904	0.978	0.302
	n	90	90	119
Incremento longitud 18-24 meses	r	0.008	-0.001	0.163
	p	0.944	0.991	0.077
	n	90	90	119
Zs- longitud 12meses - Zs- longitud término	r	-0.032	-0.012	0.026
	p	0.765	0.913	0.783
	n	90	90	119
Zs-longitud 12 meses - Zs-longitud 24 meses	r	-0.015	-0.022	0.174
	p	0.886	0.835	<b>0.056</b>
	n	90	90	119
Zs- longitud 24 meses-Zs- longitud término	r	-0.041	-0.026	0.130
	p	0.699	0.808	0.157
	n	90	90	119

r, coeficiente de correlación de Pearson, p nivel de significación estadística; n: número de individuos para cada determinación analítica; Zs, z-score; HOMA: homeostasis model assessment (índice sensibilidad a insulina), IGF-I, Insulin growth factor-I

#### 5.4. Relación entre variables analíticas a los dos años de seguimiento y aportes nutricionales en el ingreso y en el seguimiento.

A los 2 años de seguimiento, se estudió la posible relación de la insulinemia, la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de IGF-I, con los aportes nutricionales durante la hospitalización en RNPT (tabla 68) y al mes (tabla 69) y tres meses de edad corregida o cronológica (tabla 70) en todos los niños. Las concentraciones de IGF-I a los dos años de seguimiento se relacionaron de forma positiva con el aporte de proteínas durante la hospitalización (en RNPT), pero de forma negativa con el aporte de proteínas, grasas e hidratos de carbono a los 3 meses de edad corregida o cronológica. Ni la insulinemia ni el HOMA a los dos años se relacionaron con los aportes nutricionales durante el ingreso o durante el seguimiento.

**Tabla 68. Variables analíticas a los 2 años de seguimiento en relación con aportes nutricionales durante el ingreso hospitalario en RNPT**

		Ln-Insulinemia	Ln-HOMA	IGF-I
Calorías (Kcal/kg/día)	r	0.108	0.119	0.144
	p	0.411	0.363	0.198
	n	60	60	82
Proteínas (g/kg/día)	r	0.110	0.116	0.299
	p	0.402	0.376	0.006
	n	60	60	82
Grasas (g/kg/día)	r	0.059	0.060	0.132
	p	0.656	0.649	0.238
	n	60	60	82
H.Carbono (g/kg/día)	r	0.087	0.094	-0.023
	p	0.508	0.474	0.838
	n	60	60	82

r, coeficiente de correlación de Pearson, p nivel de significación estadística; n: número de individuos para cada determinación analítica; HOMA: homeostasis model assessment (índice sensibilidad a insulina), IGF-I, Insulin growth factor-I.

**Tabla 69. Variables analíticas a los 2 años de seguimiento en relación con aportes nutricionales al mes de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT).**

		Ln-Insulinemia	Ln-HOMA	IGF-I
Calorías (Kcal/kg/día)	r	0.008	-0.06	0.076
	p	0.956	0.968	0.543
	n	49	49	67
Proteínas (g/kg/día)	r	0.003	-0.010	0.086
	p	0.981	0.946	0.490
	n	49	49	67
Grasas (g/kg/día)	r	0.011	-0.602	0.089
	p	0.943	0.991	0.476
	n	49	49	67
H.Carbono (g/kg/día)	r	0.015	0.010	0.079
	p	0.918	0.943	0.520
	n	50	50	68

r, coeficiente de correlación de Pearson, p nivel de significación estadística; n: número de individuos para cada determinación analítica; HOMA: homeostasis model assessment (índice sensibilidad a insulina), IGF-I, Insulin growth factor-I.

**Tabla 70. Variables analíticas a los 2 años de seguimiento en relación con aportes nutricionales a los 3 meses de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT).**

		Ln-Insulinemia	Ln-HOMA	IGF-I
Calorías (Kcal/kg/día)	r	-0.043	-0.053	-0.191
	p	0.780	0.728	0.130
	n	45	45	64
Proteínas (g/kg/día)	r	-0.042	-0.052	-0.291
	p	0.782	0.735	<b>0.020</b>
	n	45	45	64
Grasas (g/kg/día)	r	-0.038	-0.048	-0.300
	p	0.806	0.752	<b>0.016</b>
	n	45	45	64
H.Carbono (g/kg/día)	r	-0.042	-0.052	-0.298
	p	0.786	0.735	<b>0.017</b>
	n	45	45	64

r, coeficiente de correlación de Pearson, p nivel de significación estadística; n: número de individuos para cada determinación analítica; HOMA: homeostasis model assessment (índice sensibilidad a insulina), IGF-I, Insulin growth factor-I.

### 5.5. Presión arterial durante el segundo año de seguimiento

La tabla 71 muestra que no hubo diferencias significativas en las cifras de presión arterial a los 18 y a los 24 meses de edad corregida (RNPT) o cronológica (RNT) al comparar todo el grupo de RNPT con los niños nacidos a término. Las diferencias intergrupo en la comparación de las tres cohortes de niños (tabla 72) y en las comparaciones múltiples de grupos dos a dos (figuras 49 y 50), tampoco fueron significativas ni para la PAS ni para la PAD.

**Tabla 71. Presión arterial sistólica y diastólica en el segundo año de seguimiento en RNPT y RNT**

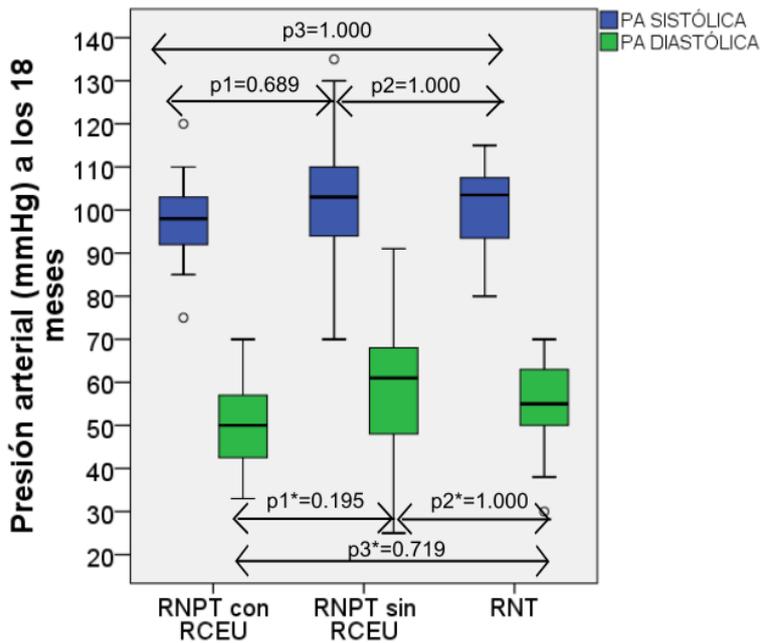
		RNPT		RNT		p
		n	X±DS	n	X±DS	
18 meses	PAS (mmHg)	68	101.75±13.60	32	100.38±9.08	0.512
	PAD (mmHg)	69	56.57±14.23	33	55.24±9.39	0.578
24 meses	PAS (mmHg)	66	98.42±9.46	32	98.31±9.00	0.955
	PAD (mmHg)	66	52.83±11.73	31	55.87±8.168	0.144

RNPT, recién nacido pretérmino; RNT, recién nacido a término; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica, X, media aritmética; DS, desviación estándar; p, nivel de significación al comparar RNPT y RNT con la prueba t de student.

**Tabla 72. Presión arterial el segundo año de seguimiento en RNPT (con y sin RCEU) y RNT**

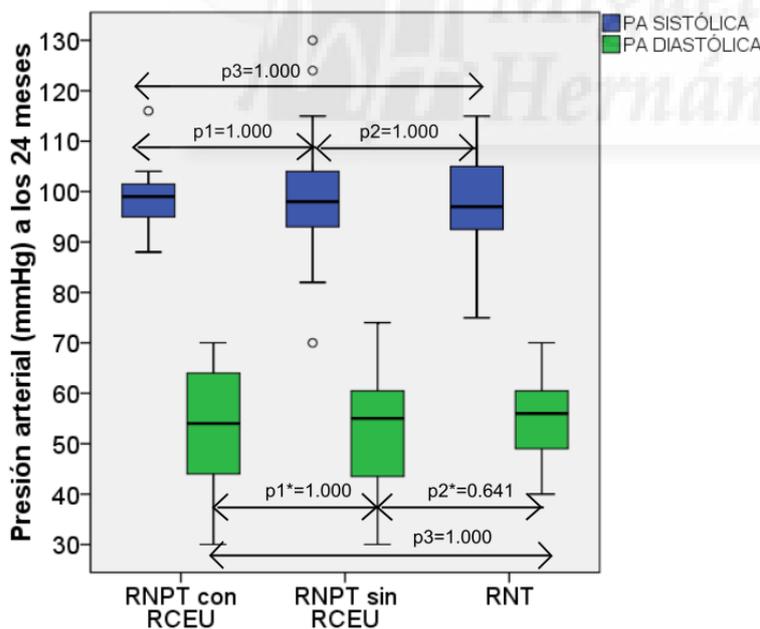
		RNPT con RCE		RNPT sin RCEU		RNT		p
		n	X±DS	n	X±DS	n	X±DS	
18 meses	PAS (mmHg)	11	97.64±12.10	57	102.54±13.83	32	100.38±9.08	0.424
	PAD (mmHg)	11	50±102.54	58	57.81±14.41	33	55.24±9.39	0.161
24 meses	PAS (mmHg)	11	98.55±7.70	55	98.40±9.84	32	98.31±9.00	0.997
	PAD (mmHg)	11	52.82±12.58	55	52.84±11.67	31	55.87±8.168	0.457

RNPT, recién nacido pretermino; RCEU, retraso crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; PAS presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, X, media aritmética; DS, desviación estándar; p: nivel de significación en la comparación de los tres grupos de niños (ANOVA de un factor).



**Figura 49 Presión arterial sistólica y diastólica a los 18 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1, p2, p3= nivel de significación al comparar PA sistólica entre los distintos grupos de niños; p1\*, p2\*, p3\*= nivel de significación al comparar PA diastólica entre los distintos grupos de niños



**Figura 50. Presión arterial sistólica y diastólica a los 24 meses de edad corregida en prematuros (con y sin RCEU) y de edad cronológica en niños a término**

Legenda: RNPT, recién nacido pretérmino; RCEU, retraso del crecimiento extrauterino; RNT, recién nacido a término; p1, p2, p3= nivel de significación al comparar PA sistólica entre los distintos grupos de niños; p1\*, p2\*, p3\*= nivel de significación al comparar PA diastólica entre los distintos grupos de niños

## 5.6. Análisis multivariable. Regresión lineal múltiple

Al final del seguimiento, se realizó de nuevo un análisis multivariable mediante regresión lineal múltiple, con un criterio de inclusión de variables similar al empleado previamente. En las tablas 73-77 se exponen los resultados de las regresiones lineales múltiples para cada variable resultado (insulinemia, HOMA, IGF-I, PAS y PAD) a los dos años de edad corregida o cronológica.

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: Insulinemia a los dos años de edad corregida o cronológica

Ninguna de las variables relacionadas con el RCEU en el análisis bivariado, se relacionó con la insulinemia a los 2 años de edad. Se incluyeron en el modelo de regresión lineal múltiple diversas variables relevantes desde el punto de vista clínico. La tabla 73 muestra que no se encontró relación de las concentraciones plasmáticas de insulina a los 2 años de edad corregida o cronológica con ninguna de las variables de la regresión lineal múltiple.

**Tabla 73 . Variable dependiente: Ln- insulinemia a los 2 años de edad corregida o cronológica.**

Variables independientes	Coeficientes no	Nivel	Intervalo	
	estandarizados	Significación	confianza de 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	0.12	0.761	-0.65	0.89
EG al nacimiento	-0.08	0.096	-0.18	0.01
Zs_peso_nacimiento	0.03	0.860	-0.34	0.48
IMC 24 meses	0.17	0.122	-0.05	0.38
$\Delta$ peso 0-3 meses	0.00	0.471	-0.001	0.00
Diferencia Zs_peso 12- 24 meses	0.17	0.435	-0.27	0.62
Diferencia Zs_peso 0- 24 meses	-0.19	0.296	-0.55	0.17
Sexo	-0.16	0.481	-0.60	0.28

Estado nutricional al término: 1, RNPT con RCEU; 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional; Zs, z-score; IMC, índice de masa corporal;  $\Delta$ Peso 0-3 meses: incremento de peso desde el término a los tres meses; Sexo: 0 mujer, 1 varón;  $R$  cuadrado= 0.104

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: sensibilidad a insulina a los dos años de edad corregida o cronológica

De manera similar a lo expuesto para la insulinemia, no se encontró relación independiente de la sensibilidad a la insulina a los 2 años de edad corregida o cronológica con ninguna de las variables incluidas en el modelo de regresión múltiple (tabla 74).

**Tabla 74. Variable dependiente: Ln- HOMA a los 2 años de edad corregida o cronológica.**

Variables independientes	Coeficientes no	Nivel	Intervalo	
	estandarizados	Significación	confianza de 95%	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	0.09	0.824	-0.72	0.90
EG al nacimiento	-0.09	0.091	-0.20	0.01
Zs_peso_nacimiento	0.03	0.861	-0.36	0.43
IMC 24 meses	0.17	0.130	-0.05	0.40
$\Delta$ peso 0-3 meses	0.00	0.442	-0.001	0.00
Diferencia Zs_peso 12- 24 meses	0.19	0.413	-0.27	0.66
Diferencia Zs_peso 0- 24 meses	-0.19	0.315	-0.57	0.19
Sexo	-0.15	0.528	-0.62	0.32

Estado nutricional al término: 1, RNPT con RCEU; 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional; Zs, z-score; IMC, índice de masa corporal;  $\Delta$  peso 0-3 meses: incremento de peso desde el término a los 3 meses; Sexo: 0 mujer, 1 varón;  $R$  cuadrado= 0.108

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: concentración IGF-I a los 2 años de edad corregida o cronológica

Ninguna de las variables que se habían relacionado con el RCEU demostró en el análisis bivariable una relación independiente con las concentraciones de IGF-I a los dos años (o 24 meses) de edad corregida o cronológica. En el modelo de regresión lineal múltiple se incluyeron la edad gestacional, los z-score del peso y de la talla al nacimiento y el sexo, por su importancia clínica. Además, por su relación con las concentraciones de IGF-I en el análisis bivariable, se incluyeron las siguientes variables: “diferencia del z-score de peso entre el término y los 24 meses”, “diferencia del z-score de longitud entre los 12 y 24 meses”, “aporte proteico durante el ingreso” y “aporte proteico a los 3 meses”.

La tabla 75 muestra que las concentraciones plasmáticas de IGF-I a los 2 años de seguimiento se relacionaron con el sexo, con mayores niveles en mujeres (media de  $112.84 \pm 40.96 \mu\text{g/l}$  vs  $88.78 \pm 36.01 \mu\text{g/l}$  en varones,  $p=0.002$ ). La relación que se había encontrado en el análisis bivariable entre el aporte proteico durante la el ingreso hospitalario y las concentraciones de IGF-I a los dos años, no se mantuvo tras la regresión lineal múltiple. Sin embargo, se observó una relación lineal negativa entre el aporte proteico a los 3 meses y las concentraciones de IGF-I a los 2 años de edad corregida o cronológica.

**Tabla 75 . Variable dependiente: IGF-I a los 24 meses**

Variables independientes	Coeficiente no estandarizado	Nivel de significación	Intervalo confianza 95% para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	2.44	0.892	-33.56	38.43
Edad gestacional nacimiento	-4.00	0.156	-9.58	1.58
Zs_peso_nacimiento	-0.38	0.963	-16.75	15.99
Diferencia_Zs_peso 0- 24 meses	3.51	0.595	-9.71	16.73
Diferencia Zs_talla 12 -24 meses	8.03	0.424	-12.02	28.09
Aporte proteínas ingreso	20.68	0.126	-6.04	47.41
Aporte proteínas 3 meses	-19.44	<b>0.018</b>	-35.33	-3.56
Sexo	-32.26	<b>0.003</b>	-52.80	-11.73

Estado nutricional al término: 1, RNPT con RCEU; 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional; Zs, z-score; peso 0, peso al término o "casi-término"; Sexo: 0 mujer, 1 varón;  $R^2 = 0.368$

- Regresión lineal múltiple, variable resultado: presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) a los dos años de edad corregida o cronológica

Ninguna variable demostró en el análisis bivariable una relación lineal con la PAS ni con la PAD a los dos años de edad corregida o cronológica, por lo que en la regresión lineal múltiple solo se incluyeron variables de relevancia clínica. Como muestra la tabla 76, la PAS se relacionó de forma positiva con el estado nutricional al término y de forma negativa con la edad gestacional al nacimiento. Se observó una tendencia a mayores cifras de PAS en niños, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística. Las cifras de PAD no se relacionaron con ninguna de las variables incluidas. (Tabla 77)

**Tabla76 . Variable dependiente: Presión arterial sistólica a los 24 meses**

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados		Intervalo confianza de 95% para B	
	B	Nivel significación p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	8.48	0.018	1.48	15.47
EG al nacimiento	-1.36	0.006	-2.32	-0.40
Zs_peso nac	-4.15	0.074	-8.72	0.41
Talla (cm ) 24meses	-0.11	0.830	-1.12	0.90
IMC a los 24 meses	0.87	0.540	-1.93	3.67
Diferencia_Zs_peso 0- 12 meses	-1.17	0.667	-6.58	4.23
Diferencia_Zs_peso 12- 24 meses	2.02	0.578	-5.17	9.21
Sexo	4.04	0.066	-0.267	8.35

Estado nutricional al término: 1, RNPT con RCEU; 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional ; Zs, z.score; IMC, índice de masa corporal; peso 0, peso al término; Sexo: 0 mujer, 1 varón.  
*R cuadrado= 0.140*

**Tabla 77 . Variable dependiente: Presión arterial diastólica a los 24 meses**

Variables independientes	Coeficientes no	Nivel	Intervalo confianza de 95%	
	estandarizados	significación	para B	
	B	p	Límite inferior	Límite superior
Estado nutricional al término	-0.67	0.876	-9.30	7.94
EG al nacimiento	0.45	0.448	-0.73	1.63
Zs_peso nacimiento	2.79	0.327	-2.84	8.42
Talla (cm ) 24meses	-0.36	0.568	-1.60	0.89
IMC a los 24 meses	0.15	0.932	-3.62	3.32
Diferencia_Zs_peso 0-12 meses	1.36	0.686	-5.30	8.02
Diferencia_Zs_peso 12- 24 meses	0.10	0.982	-8.80	9.00
Sexo	0.65	0.808	-4.68	5.99

Estado nutricional al término: 1, RNPT con RCEU; 2, RNPT sin RCEU; 3, RNT; EG, edad gestacional ; Zs, z.score; IMC, índice de masa corporal; peso 0, peso al término; Sexo: 0 mujer, 1 varón.  
*R cuadrado: 0.034*



### **5.7. Resumen de resultados durante el segundo año de seguimiento:**

- A los dos años de edad corregida, los RNPT aun eran niños significativamente más delgados (menores pesos e IMC) que los RNT.
- Las diferencias intergrupos en el aumento de peso durante el segundo año de seguimiento solo fueron estadísticamente significativas entre los 12 y 18 meses de edad corregida o cronológica, siendo los RNT los niños con mayor incremento de peso.
- Durante el segundo año de seguimiento, los tres grupos de niños crecieron en longitud de forma similar
- A los dos años de edad corregida o cronológica, todos los niños presentaron similares concentraciones de insulina e IGF-I y similar sensibilidad a la insulina, independientemente de la edad gestacional al nacimiento y de la presencia o no de RCEU en los RNPT.
- No se demostró relación entre las variables analíticas estudiadas y los incrementos de peso y talla en distintos intervalos del segundo año de seguimiento.
- Los aportes nutricionales en el ingreso hospitalario, al mes y tres meses de seguimiento no se relacionaron con la insulinemia ni con la sensibilidad a la insulina a los 2 años.
- Tras el análisis multivariable, los niveles plasmáticos de IGF-I solo se relacionaron de forma independiente con el sexo (valores mayores en niñas) y con el aporte proteico a los 3 meses de edad corregida o cronológica.
- Las cifras de presión arterial sistólica a los 2 años se relacionaron tras el análisis multivariable con la edad gestacional (de forma inversa) y con el estado nutricional al término (de forma directa).
- Se observó una tendencia a la asociación de mayores cifras de presión arterial sistólica con el sexo masculino, pero sin alcanzar significación estadística.



# DISCUSIÓN





Desde que el grupo de Barker expuso por primera vez la importancia del crecimiento fetal en el desarrollo futuro del síndrome metabólico, muchos trabajos han investigado si la prematuridad también se asocia a un aumento de riesgo metabólico y cardiovascular. El objetivo de este trabajo fue analizar la relación del retraso del crecimiento extrauterino (RCEU) en prematuros (RNPT) con datos de riesgo metabólico y cardiovascular en los dos primeros años de vida. Se encontró que los RNPT que llegan al término con RCEU presentan una respuesta metabólica similar a la descrita en el RCIU, con una sensibilidad a insulina aumentada respecto a los RNPT sin RCEU y a RNT sanos. Este hallazgo, junto con el hecho de que los RNPT a menudo muestran una rápida ganancia de peso después del alta, podría situar a los RNPT con RCEU en una situación de riesgo metabólico a largo plazo similar al relacionado con el RCIU. Los resultados de esta investigación apoyan por tanto la gran importancia de la nutrición inicial de los prematuros. Para minimizar el riesgo de futuras consecuencias metabólicas adversas se propone optimizar la nutrición del RNPT durante la hospitalización para minimizar el RCEU en las primeras semanas de vida y posteriormente, tras el alta, evitar una ganancia de peso excesivamente rápida que podría resultar perjudicial en relación con el aumento de la sensibilidad a insulina que hemos encontrado al término en estos niños.

## **1. - DISCUSIÓN DEL MÉTODO**

No existe acuerdo universal en la clasificación de un recién nacido como adecuado, pequeño o grande para la edad gestacional, ni tampoco en la definición del retraso del crecimiento extrauterino. Además, son muchas las curvas disponibles para valorar el crecimiento de los recién nacidos pretérmino y según las curvas escogidas puede cambiar la consideración del estado nutricional de un niño<sup>19</sup>. Esta heterogeneidad de criterios supone una dificultad a la hora de comparar datos entre distintas publicaciones.

### **1.1. Curvas de crecimiento**

En este trabajo se emplearon las curvas de crecimiento de Olsen y colaboradores<sup>111,116</sup> para la valoración somatométrica al nacimiento de todos los niños y para la valoración del crecimiento durante el ingreso hospitalario de los RNPT. Son curvas validadas que incluyen valores de peso, longitud, perímetro craneal e IMC específicos por sexo y edad gestacional, de una amplia población (257.855) de recién nacidos desde las 23 a las 42 semanas de gestación. Además del hecho de incluir un número importante de niños de prematuridad extrema, se valoró para su elección que son curvas de “crecimiento intrauterino” basadas en medidas transversales al nacimiento en las distintas edades gestacionales. Este tipo de curvas son representativas del crecimiento fetal y se consideran el mejor método de evaluar el crecimiento de los pretérminos al nacimiento y postnatalmente<sup>86,111</sup>.

Para valorar el crecimiento después de la edad del término se usaron las curvas de la OMS porque son referencia a nivel internacional y porque además de dar valores de las principales medidas antropométricas (peso, longitud, talla e IMC), proporcionan los z-score de dichas variables y valores de referencia de la velocidad de crecimiento (incrementos de peso y longitud y sus respectivos z-scores) en distintos intervalos de tiempo.

### **1.2. Definición de recién nacido pequeño para la edad gestacional y de retraso del crecimiento extrauterino**

Actualmente, la definición más aceptada de “pequeño para la edad gestacional” (PEG) es la de un recién nacido que presenta un peso al nacimiento por debajo de 2 desviaciones estándar (DS) respecto a la media para su sexo y edad gestacional, es decir, aquel niño que presenta un z-score de peso al nacimiento  $< -2$ <sup>98,120,121</sup>. El percentil 3 utilizado en este trabajo como límite para definir a los recién nacidos PEG también es un punto de corte aceptado por su proximidad al valor de -2 DS (exactamente -2 DS corresponde a un percentil 2.3)<sup>86</sup>. Con un criterio estadístico similar, se definió al niño grande para la edad gestacional (GEG) como aquel con un peso al nacimiento  $> p97$  y se consideró “adecuado a la edad gestacional” al recién nacido con un peso al nacimiento entre el p3 y el p97.

Se acepta que existe retraso del crecimiento extrauterino (RCEU) cuando el crecimiento postnatal no alcanza la tasa de crecimiento fetal que hubiera ocurrido intraútero. De nuevo, existe falta de consenso en la definición del término: se ha considerado que un RNPT tiene RCEU cuando su peso está por debajo del percentil 3<sup>86,122</sup> o del percentil 10<sup>123,124</sup> a las 36 semanas de EPM o en el momento del alta de Neonatología. En este trabajo, manteniendo un criterio estadístico similar al seguido al nacimiento para definir los niños PEG, se consideró RCEU cuando el peso al casi término fue < percentil 3 para la edad gestacional y sexo. Además de este criterio estadístico, como otros autores<sup>90</sup>, quisimos considerar desnutrición postnatal solo en los niños con una afectación del estado nutricional suficientemente importante como para evidenciar más fácilmente las posibles consecuencias negativas de esta situación y por tanto las diferencias con el grupo de RNPT sin RCEU.

### **1.3. Cuantificación de la sensibilidad a la insulina**

La resistencia a la insulina o disminución de la sensibilidad a la insulina consiste en un déficit de la capacidad de la insulina para realizar sus efectos biológicos sobre sus órganos diana (tejido adiposo, músculo esquelético e hígado). Existen diferentes estrategias para su evaluación, cada una con sus ventajas e inconvenientes. La validación de las diferentes técnicas para cuantificar la sensibilidad a la insulina se realiza de acuerdo a su comparación con el clamp euglucémico hiperinsulinémico, que es considerado el «estándar de oro», especialmente en el ámbito de la investigación<sup>125</sup>. Esta técnica tiene la desventaja de ser muy laboriosa, de alto costo e invasiva para el paciente, puesto que requiere dos infusiones intravenosas simultáneas, una de insulina y otra de glucosa durante al menos 2 horas. Por ello, es poco práctica para estudios epidemiológicos especialmente en población pediátrica.

En este trabajo se determinó el grado de sensibilidad a insulina mediante el índice HOMA, calculado a partir de la ecuación:

$$\text{Índice HOMA} = \text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa } (\text{mg/dl}) / 405$$

Esta fórmula para obtener el índice HOMA de resistencia a insulina es una ecuación validada<sup>125,126</sup> obtenida a partir de un modelo matemático mucho más complejo: el *Modelo homeostático con datos basales: Homeostasis model assessment (HOMA)*, que fue descrito por primera vez en 1985 por Matthews y colaboradores<sup>118</sup>. Estos autores se basaron en el principio de que un cierto grado de hiperglucemia basal en pacientes diabéticos tipo 2 es resultado de la combinación de un cierto grado de deficiencia secretora de las células B pancreáticas junto con un cierto grado de insulinoresistencia. El desarrollo de un complejo modelo matemático lleva al aspecto metodológico más importante: una determinada combinación de insulinoresistencia y defecto secretor de insulina se corresponde con una combinación única de glucemia e insulinemia, con lo que a partir de una muestra simultánea para glucosa e insulina plasmáticas se pueden estimar la resistencia a la insulina y la capacidad secretora del individuo. Su gran sencillez (una extracción en ayunas para determinar concentraciones de glucosa e insulina) es su ventaja más importante, que hace que sea un buen método en estudios epidemiológicos especialmente en pediatría, donde siempre se busca el empleo de las técnicas menos agresivas. Además hay que destacar que, aunque tiene un cierto grado de imprecisión por la pulsatilidad de la secreción de insulina y la influencia de factores como el estrés (su coeficiente de variación se ha estimado en aproximadamente un 30%<sup>118,125</sup>, ha demostrado una buena correlación con el clamp euglicémico hiperinsulinémico tanto en pacientes adultos normoglucémicos ( $r=0.83, p<0.001$ ) como en pacientes con diabetes tipo 2 ( $r=0.92, p<0.001$ )<sup>118</sup> y es predictivo de riesgo de desarrollo de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en estudios prospectivos<sup>35</sup>. También ha sido validado en población pediátrica normoglucémica ( $r= 0.91, p<0.01$ )<sup>127</sup>. Sin embargo, no hay valores de referencia establecidos en el periodo neonatal ni en RNPT.

La principal limitación del método es que asume que la sensibilidad hepática a la insulina (es la que realmente estima puesto que utiliza concentraciones de insulina en ayuno) es equivalente a la sensibilidad periférica a la insulina, lo que realmente no ocurre.

Aun así, por su sencillez y su buena correlación con el “gold estándar”, es el método más utilizado en la bibliografía<sup>128</sup> tanto en adultos como en niños y por eso también ha sido el método utilizado en esta investigación.

Clinicamente, la resistencia a la insulina puede definirse como aquella situación en la que la concentración de insulina es inapropiadamente alta para la concentración de glucosa<sup>125</sup>. Así, lo más correcto sería entender la sensibilidad- resistencia a la insulina como una variable continua (mayor o menor sensibilidad o resistencia a la insulina), sin que sea fácil establecer un límite claro que separe al individuo insulino-sensible del insulino-resistente. Sin embargo, la necesidad clínica de poder detectar individuos con riesgo metabólico y cardiovascular aumentado ha llevado a tratar de determinar puntos de corte para el índice HOMA. En adultos se ha establecido como límite para considerar insulinoresistencia valores de HOMA  $> 2,64$ <sup>129</sup>. Estudios realizados en nuestro país en población pediátrica<sup>130,131</sup> establecen el límite para la insulinoresistencia en índices HOMA  $> 3-3.4$ , aunque hay que tener en cuenta que el HOMA aumenta con la edad y deberían establecerse valores de referencia ajustados a la edad y sexo.

La *concentración plasmática de insulina* en ayunas también ha sido ampliamente utilizada para la evaluación de la insulinoresistencia en estudios epidemiológicos en adultos y en niños. En individuos euglicémicos ha demostrado una adecuada correlación con métodos más complejos como el HOMA<sup>125,126</sup> y en niños también se ha validado por su buena correlación con el clamp euglicémico hiperinsulinémico<sup>127</sup>. Aunque puede haber un considerable solapamiento entre las concentraciones de individuos normales e insulinoresistentes, la hiperinsulinemia ha demostrado ser un claro predictor de la resistencia a la insulina y del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2<sup>125,132</sup>. Como limitaciones, señalar que el ensayo bioquímico para determinar concentraciones de insulina no está estandarizado internacionalmente (por lo que los resultados de los diferentes laboratorios no son comparables) y que su validez disminuye en individuos con intolerancia a la glucosa o diabetes (en estos pacientes la insulinemia puede ser baja a consecuencia de un defecto secretor a pesar de que la resistencia a la insulina sea alta)<sup>125,126</sup>.

Dado que para el cálculo del índice HOMA se determinó la concentración de insulina en ayuno y que por las ventajas anteriores se considera un método razonable de valorar resistencia a la insulina, también ha sido una de las variables resultado estudiadas en este trabajo de investigación.

#### **1.4. Limitaciones**

La principal limitación de este estudio probablemente sea el hecho de que el número de recién nacidos con RCEU fue inferior al estimado en el cálculo inicial del tamaño muestral. Esto se debió a que la prevalencia de RCEU también fue mucho menor a lo estimado (14.5% vs 21%), en relación a unas mejores estrategias terapéuticas y nutricionales en nuestra unidad durante los años en los que se realizó el estudio respecto a los años anteriores que sirvieron para estimar el tamaño muestral teórico.

En cuanto a la selección de la muestra de recién nacidos a término sanos, ha de mencionarse que no se realizó emparejamiento con los prematuros, ya que los niños a término se incluyeron en el estudio durante los últimos 4 meses del periodo de inclusión de niños prematuros.

Por último, el porcentaje de pérdidas analíticas a los dos años fue más elevado de lo esperado (para la insulinemia e índice HOMA hubo pérdidas del 23% en los RNT, del 30% en los RNPT sin RCEU y de casi un 40% en los RNPT con RCEU). Este alto porcentaje de pérdidas analíticas se justifica porque, dadas las características particulares de nuestra población, no se consideró éticamente aceptable el repetir extracciones cuando por problemas técnicos en las muestras no se pudo realizar las determinaciones analíticas.

#### **1.5. Fortalezas**

Hasta nuestro conocimiento, es el único estudio prospectivo en prematuros que evalúa la posible influencia del retraso del crecimiento extrauterino en la sensibilidad a la insulina, las concentraciones de IGF-I y las cifras de presión arterial tras dos años de seguimiento.

La gran mayoría de estudios realizados en prematuros son retrospectivos en niños mayores o adultos jóvenes con antecedentes de prematuridad, y sin considerar el estado nutricional al nacimiento ni en el momento del llegar al término. Algunos estudios prospectivos realizados en prematuros si han considerado el estado nutricional al nacimiento<sup>105,133</sup> pero no la situación nutricional de los niños en el momento del llegar al término.

Otra fortaleza del presente trabajo es el haber contando con una población de referencia de recién nacidos a término sanos. Dada la ausencia de valores de referencia claramente establecidos en recién nacidos pretérmino en cuanto a sensibilidad a insulina o concentraciones de IGF-I, ha sido de gran importancia tener una cohorte de niños nacidos a término con peso adecuado para poder interpretar las diferencias observadas entre prematuros con y sin RCEU.

## **2. - DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

### **2.1. Características de la muestra**

Los RNPT con RCEU presentaron con una mayor frecuencia el antecedente de hipertensión gestacional (46.7% vs 15.9% en RNPT sin RCEU,  $p=0.012$ ) y preeclampsia (33.3% vs 9.1% en RNPT sin RCEU,  $p=0.021$ ), ambos factores de riesgo bien conocidos para la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Por este motivo, no se puede descartar que estos niños que fueron considerados como de peso “adecuado a la edad gestacional” hubieran sufrido un cierto grado de RCIU, aunque su peso al nacimiento superara el percentil 3 para su edad gestacional y sexo. De hecho, en el análisis de las variables perinatales se observó que los RNPT que alcanzaron la edad del término con RCEU no solo eran al nacimiento mas inmaduros (menor edad gestacional), sino que además, presentaron z-scores-medios de todas las variables somatométricas al nacimiento significativamente menores que los RNPT sin RCEU. Esto sugiere que los RNPT que llegaron al término con un peso por debajo del percentil 3, ya sufrían un cierto RCIU que pudo situarles en una situación de mayor susceptibilidad al RCEU posterior.

Por otro lado, los RNPT sin RCEU tuvieron al casi-termino z-scores de peso, talla y perímetro craneal significativamente menores que los de la población de referencia, por lo que puede afirmarse que los niños “sin RCEU” también presentaron una cierta afectación del estado nutricional con respecto a los RNT sanos.

## **2.2. Prevalencia de retraso del crecimiento extrauterino**

Con la definición utilizada en este trabajo, la prevalencia de RCEU en nuestra población de prematuros fue del 14.6% (15/103), aumentando hasta un 20.5% si solo consideramos a los RNPT de muy bajo peso al nacimiento (<1500g). Todos los autores coinciden en que el RCEU es frecuente en los prematuros, pero hay mucha variabilidad en cuanto a las tasas de desnutrición postnatal referidas en los distintos trabajos, en gran parte debido a la falta de unanimidad para definir el RCEU. Algunos autores describen tasas de RCEU en los RNPT de muy bajo peso de hasta el 75-80%<sup>88,89</sup> mientras que otros encuentran tasas mucho menores (5-11%)<sup>90</sup>.

## **2.3. Sensibilidad a insulina**

En nuestra población de estudio, los RNPT con RCEU presentaron en el momento del casi-término un aumento relativo de la sensibilidad a insulina respecto a los RNPT sin RCEU y los RNT. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el RCEU en los RNPT condiciona una situación metabólica similar a la descrita en el RNT con RCIU, con un aumento de la sensibilidad a la insulina en el momento del casi-término que podría ser inicialmente adaptativa para el óptimo aprovechamiento de los “relativamente escasos” nutrientes, pero potencialmente perjudicial en los meses futuros con un aporte nutricional adecuado o incluso excesivo.

Nuestros resultados al casi término concuerdan con los del grupo chileno de Bazaes y colaboradores que, en una cohorte de 55 RNT PEG, encontraron un aumento de la sensibilidad a insulina por índice HOMA a las 48 horas de vida respecto a una cohorte de RNT con peso AEG<sup>36</sup>. En el seguimiento prospectivo de ambas cohortes, encontraron al año de vida una similar sensibilidad a insulina en ambos grupos de niños y a los 3 años, una situación contraria a la descrita al nacimiento, con una mayor resistencia a la insulina en los niños PEG<sup>65</sup>. En nuestro trabajo no se ha demostrado este cambio hacia una mayor insulinoresistencia en los RNPT con RCEU (tanto al año como a los dos años de seguimiento, los tres grupos de niños presentaron insulinemias y HOMA similares), pero probablemente sea porque la “inversión de la situación metabólica” en lo que se refiere a la sensibilidad a la insulina se produzca después de los 24 meses de edad corregida. Así, un trabajo similar al del grupo chileno realizado en nuestro país, encontró que los RNT nacidos PEG todavía eran a los 2 años más sensibles a insulina que los RNT nacidos con peso AEG; a los 3 años ambos grupos mostraron similar sensibilidad a insulina y hasta los 4 años no hubo una mayor resistencia a insulina en los RNT PEG respecto a los AEG<sup>134</sup>.

Un reciente trabajo holandés<sup>77</sup> estudió de forma prospectiva durante 6 meses 138 RNPT de características muy similares a los de nuestra población de estudio ( $EG \leq 32$  semanas), relacionando las concentraciones de insulina con los z-scores de peso y talla en distintos momentos. Como en nuestros resultados, los niños mejor nutridos tuvieron al término mayores concentraciones de insulina.

En cuanto a la influencia de la velocidad de crecimiento sobre la sensibilidad a insulina, en RNT PEG se ha encontrado una mayor disminución de la sensibilidad a la insulina en aquellos niños con mayor velocidad de aumento de peso<sup>78</sup> y con un catch-up en peso rápido al año de vida<sup>32</sup>. En RNPT se ha descrito en la bibliografía una correlación negativa entre la insulinemia al término y el aumento en peso y talla hasta los 6 meses de edad corregida<sup>77</sup>. De forma similar, en nuestra población de estudio, el incremento de peso en los tres primeros meses de edad corregida se relacionó de forma negativa con la insulinemia y el índice HOMA al año de edad corregida.

Es decir, los RNPT con mayor aumento de peso en el primer trimestre tras el término tuvieron menores concentraciones de insulina y menores índices HOMA (mayor sensibilidad a la insulina) al año de vida. La interpretación que se ha dado a este hallazgo es que el aumento de la sensibilidad insulínica en los RNPT con RCEU podría mantenerse varios meses después del término para favorecer un crecimiento inicial rápido dentro del proceso fisiológico del catch-up. Pero este aumento relativo de la sensibilidad a insulina en los primeros meses desde el término, que facilitaría la recuperación nutricional y el catch-up de los RNPT con RCEU podría ser al mismo tiempo perjudicial a nivel metabólico, dado que el rápido aumento de peso en este “periodo ventana” de los primeros meses tras el término, se ha asociado a un perfil metabólico y cardiovascular desfavorable (mayor % de masa grasa, alteración de perfil lipídico y disminución de sensibilidad a insulina) en adultos jóvenes tanto en RNT nacidos PEG<sup>135</sup> como en RNPT<sup>136</sup>. No hubo relación entre la sensibilidad a insulina a los 24 meses de edad corregida o cronológica y la ganancia de peso en el primer o en el segundo año de seguimiento.

Se encontró una relación positiva de las concentraciones de insulina y del índice HOMA al año de edad corregida con los aportes de hidratos de carbono al mes de edad (no con los aportes durante el ingreso). El concepto de “memoria metabólica”, que ya se ha demostrado para la hiperglucemia mantenida en los pacientes diabéticos, podría también explicar que una excesiva nutrición durante los primeros meses después del término pueda favorecer consecuencias metabólicas adversas a medio o largo plazo. En la bibliografía, es discutida la relación entre los aportes nutricionales en los primeros meses de vida y la posterior sensibilidad a insulina. En un controvertido artículo en el que Singhal y colaboradores concluyeron que una “relativa subnutrición” en las primeras semanas de vida de los RNPT podría tener efectos beneficiosos futuros en cuanto a la resistencia a la insulina, se encontró que RNPT alimentados durante las primeras semanas de vida con fórmulas enriquecidas presentaban mayores concentraciones de proinsulina a los 13-16 años de edad<sup>109</sup>. Otros autores no han encontrado asociación entre los aportes nutricionales en los primeros meses de vida y la sensibilidad a insulina valorada en ese momento<sup>77</sup> o posteriormente en el periodo escolar<sup>108</sup>.

Pero si se ha objetivado que una mayor ingesta de hidratos de carbono en el primer mes de vida en RNPT se relaciona con mayores z-scores de peso en edad escolar (4-10 años) y a su vez se ha descrito menor sensibilidad a insulina en los RNPT con mayor aumento de peso desde el nacimiento a la edad escolar<sup>108</sup>. Sin embargo; es conocida la gran importancia de unos aportes nutricionales adecuados durante los primeros meses de vida en los prematuros para mejorar los resultados en su desarrollo neurológico<sup>137,138</sup>. Por tanto, parece razonable defender una estrategia nutricional con el objetivo de lograr una óptima velocidad de aumento de peso, que permita una recuperación nutricional adecuada pero tratando de evitar los riesgos metabólicos asociados a un aumento de peso demasiado rápido.

En cualquier caso, aun no hay evidencias definitivas en cuanto al riesgo metabólico en prematuros, dada la casi ausencia de trabajos prospectivos desde el periodo neonatal hasta etapas tardías de la infancia. Así, en una revisión sistemática incluyendo publicaciones hasta enero del 2013<sup>103</sup> solo tres estudios habían sido realizados en niños menores de 2 años<sup>105,133,139</sup>.

La conclusión de la revisión fue que la prematuridad parece asociarse a una disminución de la sensibilidad a la insulina a lo largo de la vida, pero que los datos actuales aun son contradictorios debido a la heterogeneidad de las poblaciones de estudio y a la presencia de posibles factores de confusión. Nuestros resultados no encuentran hasta los dos años de vida un aumento de la resistencia a la insulina en los RNPT, pero muestran que el RCEU en los RNPT se asocia, de la misma manera que el RCIU en el RNT, a un aumento relativo de la sensibilidad a la insulina en el momento del término, que, al menos teóricamente, sitúa a estos niños en una situación de riesgo metabólico futuro similar al ya conocido en los niños con RCIU.

## **2.4. Concentraciones de IGF-I**

Muchos estudios han demostrado la importancia del IGF-I en el crecimiento fetal y neonatal. Se han descrito bajas concentraciones de IGF-I al nacimiento en relación con el antecedente de RCIU tanto en RNT como en RNPT<sup>65,71,140</sup>. De una forma similar, en nuestra población de estudio, los RNPT con RCEU tuvieron al casi-término concentraciones de IGF-I al menos un 50% menores que los RNPT sin RCEU y que los RNT. En el primer año de seguimiento, las concentraciones de IGF-I aumentaron más en los RNPT con RCEU que en los otros dos grupos de estudio, coincidiendo con una mayor velocidad de crecimiento en estos niños. En el segundo año de seguimiento, la tasa de crecimiento longitudinal fue similar en los tres grupos de niños y lo mismo ocurrió con las concentraciones de IGF-I medidas a los dos años de edad corregida o cronológica. Estos resultados apoyan una estrecha relación entre nutrición- IGF-I - velocidad de crecimiento y apoya que el estado nutricional interviene en la regulación de la producción de IGF-I en los primeros meses de vida. De esta manera, en una situación de insuficiente nutrición, como ocurre en las primeras semanas de vida en gran parte de los RNPT, encontraríamos bajas concentraciones de IGF-I en relación con un escaso crecimiento, que supone un importante ahorro energético para favorecer la supervivencia en estas condiciones adversas. Posteriormente, con unos aportes nutricionales adecuados para una mejor situación clínica de los niños, el mayor aumento de IGF-I en los niños con RCEU favorece un mayor crecimiento y el alcance del catch-up en los dos primeros años de vida en la mayoría de niños.

Datos de la literatura apoyan nuestros resultados, aunque en RNT nacidos PEG. En un seguimiento prospectivo de una cohorte de RNT PEG, Iñiguez, Bazaes y colaboradores encontraron que, respecto a una cohorte de referencia de RNT de peso AEG, los RNT PEG presentaban menores concentraciones de IGF-I al nacimiento, similares concentraciones al año de vida y mayores concentraciones a los 3 años de seguimiento.

Las concentraciones de IGF-I al año de vida se correlacionaron con el aumento de longitud en el primer año de vida, pero a los 3 años de vida ya no hubo correlación entre las concentraciones de IGF-I y el incremento de longitud entre el año y los tres años<sup>65</sup>.

En RNPT, las concentraciones de IGF-I se han relacionado tanto con el incremento de peso<sup>75</sup> como con el incremento de longitud<sup>76</sup> en las primeras semanas de vida antes del término. Durante los primeros 6 meses después del término, continua existiendo una buena correlación de las concentraciones de IGF-I con el estado nutricional (determinado por los z-score de peso y de longitud) en el momento de la determinación analítica y con la velocidad de incremento de peso (diferencia de z-score de peso) y la velocidad de crecimiento longitudinal (diferencia de z-score de longitud) precedentes<sup>71,77</sup>.

Los datos que tratan de relacionar las concentraciones de IGF-I con el crecimiento subsecuente no son uniformes. Así, en un seguimiento prospectivo durante 6 meses de 138 RNPT de edades gestacionales y pesos similares a nuestra población de estudio, se encontró que las concentraciones de IGF-I al término correlacionaban de forma positiva con el incremento de peso y talla en los tres meses siguientes, pero de forma negativa con el incremento de peso y el incremento de longitud desde el término a los 6 meses<sup>77</sup>. En nuestra población de estudio las concentraciones de IGF-I al año se relacionaron de forma positiva con el aumento de peso en los 6 meses previos, pero no con el crecimiento longitudinal. No encontramos relación entre las concentraciones de IGF-I a los dos años y el aumento previo de peso o talla, lo cual apoya que en estas edades la regulación del IGF-I depende principalmente de GH y no de del eje nutrición-insulina como previamente.

Más allá de los aportes calóricos totales necesarios para la recuperación nutricional de estos pacientes, se discute la importancia de la composición de la dieta. Se ha sugerido que una mayor ingesta proteica puede favorecer un aumento en la secreción de IGF-I y un mayor crecimiento longitudinal<sup>70,74,141,142</sup>. Pero otros autores<sup>77</sup>, de forma similar a nuestros resultados al casi- término y al año, no han encontrado relación de las concentraciones de IGF-I con mayores aportes proteicos previos.

Esta aparente ausencia de influencia del aporte proteico sobre las concentraciones de IGF puede explicarse porque el efecto de las proteínas sobre el IGF-I está mediado por GH y en el primer año de vida el IGF-I depende más del eje nutrición-insulina que de la GH.

En cuanto a la relación con el sexo, se encontraron mayores concentraciones de IGF-I a los dos años en niñas, resultado ya referido por otros autores<sup>65,70</sup>.

## **2.5. Presión arterial sistólica y diastólica**

En nuestra población de estudio se objetivaron cifras de presión arterial sistólica (PAS) al término significativamente menores en los RNPT considerados globalmente frente a los RNT. Los RNPT con RCEU tuvieron medias de PAS significativamente menores que los RNPT sin RCEU y que los RNT, pero no hubo diferencias entre los RNPT sin RCEU y los RNT sanos.

Tras el análisis multivariable, la única variable que influyó de forma independiente sobre la PAS al término fue el estado nutricional al término ( $B=7.51$ ,  $p=0.021$ ). Al año y dos años de seguimiento las cifras de PAS y PAD fueron similares en todos los niños, pero en el análisis multivariable a los dos años de edad, las cifras de PAS se relacionaron de forma positiva con el estado nutricional al término ( $B=8.48$ ,  $p=0.018$ ) y de forma negativa con la EG al nacimiento ( $B= -1.36$ ,  $p=0.006$ ). Estos resultados parecen indicar que inicialmente, en el momento del "casi-término, el estado nutricional es un importante factor determinante de las cifras de PAS, de forma que los RNT (mejor nutridos en ese momento) son los que tienen cifras mayores de PAS. Pero la correlación negativa observada a los dos años entre la PAS y la EG al nacimiento sugiere que la prematuridad en si misma podría aumentar el riesgo de mayores cifras de PAS a más largo plazo.

Actualmente persisten controversias en relación a la influencia de la prematuridad con el desarrollo futuro de hipertensión arterial y aunque varios autores han encontrado un aumento de la presión arterial en adolescentes o adultos jóvenes nacidos prematuros<sup>97,98,122,143,144</sup>, otros trabajos no han encontrado evidencias a este respecto<sup>145</sup>. En la bibliografía revisada no se han encontrado estudios que evalúen la presión arterial en RNPT en relación al estado nutricional al término, para poder separar la influencia de la prematuridad de la de la desnutrición extrauterina. Aunque la mayoría de artículos que relacionan la prematuridad con un aumento de la PAS están realizados en adolescentes o adultos jóvenes, un estudio publicado recientemente en *Pediatrics*<sup>146</sup> refiere un aumento de las cifras de PAS y PAD en niños de solo 2,5 años de edad corregida, con antecedentes de prematuridad extrema (<28 semanas EG). Estos autores, encontraron en el grupo de RNPT extremos (n=68) una OR para presentar PAS  $\geq$  p90 de 3.32 en niños y 2.18 en niñas, frente al grupo control de RNT sanos (n=65). Una revisión sistemática-metaanálisis publicada en el año 2012 concluyó que los niños nacidos pretérmino o con muy bajo peso al nacimiento tienen un “modesto” aumento del riesgo de tener en la vida futura mayores cifras de PAS (estiman diferencias de 2.5-3.8 mm Hg respecto a los nacidos a término)<sup>147</sup>.

Estos datos de la bibliografía serían concordantes con la relación negativa que observamos en la regresión lineal múltiple entre la PAS a los dos años y la EG al nacimiento, a pesar de que las medias de PAS fueron similares entre todos los grupos, quizás porque el efecto de la prematuridad aun no fue aparente por la corta edad de los niños.



# CONCLUSIONES





1. Como respuesta al objetivo principal planteado en este trabajo de investigación, se puede concluir que la sensibilidad a la insulina al casi-término está incrementada en los prematuros con retraso del crecimiento extrauterino respecto a los prematuros sin desnutrición postnatal y a los recién nacidos a término con peso adecuado.

Otras conclusiones:

2. Tras dos años de seguimiento no se detectó insulinoresistencia en los prematuros con retraso del crecimiento extrauterino, aunque desde el año de edad corregida se había perdido la mayor sensibilidad a insulina que estos niños presentaban al casi-término y los tres grupos de estudio mostraban similares valores de insulinemia y de HOMA.
3. Los aportes nutricionales recibidos durante la hospitalización de los RNPT no influyeron sobre la sensibilidad insulínica al término, al año ni a los dos años de edad corregida.
4. El retraso del crecimiento extrauterino en prematuros se relaciona con la inmadurez y el estado nutricional al nacimiento y de la gravedad clínica en las primeras semanas de vida.
5. Nuestros resultados apoyan un papel del IGF-I como regulador del crecimiento en el primer año de vida, cuando las concentraciones de IGF-I dependen del estado nutricional. Durante el segundo año de seguimiento esta dependencia se pierde, sugiriendo una mayor participación del eje GH/IGF-I.
6. Los resultados de la presente investigación sugieren que el retraso del crecimiento extrauterino en prematuros desencadena una respuesta metabólica similar a la del retraso del crecimiento intrauterino del niño a término, lo que podría implicar un aumento del riesgo cardiovascular futuro.
7. La normalización a partir del año de edad corregida del aumento de la sensibilidad a la insulina en los prematuros con retraso del crecimiento extrauterino obliga a prolongar el seguimiento de estos niños para detectar una posible insulinoresistencia en etapas posteriores de la vida.



# BIBLIOGRAFÍA





1. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077–81.
2. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577–80.
3. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz G a, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ*. 1997;315(7105):396–400.
4. Jaquet D, Gaboriau a., Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(4):1401–6.
5. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36(1):62–7.
6. 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.
7. Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol*. 2003; 547(Pt 1):5–10.
8. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595–601.
9. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1215–22.
10. Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes*. 2004;5(3):147–53.
11. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ*. 1999;319(7204):245–9.
12. Tappy L. Adiposity in children born small for gestational age. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Dec;30 Suppl 4:S36–40.

13. Neel J V. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet.* 1962;14:353–62.
14. Roseboom TJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Ravelli ACJ, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5):1101–6.
15. De Rooij SR, Painter RC, Holleman F, Bossuyt PM, Roseboom TJ. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):1219–24.
16. Ong KK, Phillips DI, Fall C, Poulton J, Bennett ST, Golding J, et al. The insulin gene VNTR, type 2 diabetes and birth weight. *Nat Genet.* 1999;21(3):262–3.
17. Vaag A, Jensen CB, Poulsen P, Brøns C, Pilgaard K, Grunnet L, et al. Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:137–43.
18. Poulsen P, Vaag A. Glucose and insulin metabolism in twins: influence of zygosity and birth weight. *Twin Res.* 2001;4(5):350–5.
19. Poulsen P, Levin K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Age-dependent impact of zygosity and birth weight on insulin secretion and insulin action in twins. *Diabetologia.* 2002;45(12):1649–57.
20. Iliadou A, Cnattingius S, Lichtenstein P. Low birthweight and Type 2 diabetes: a study on 11 162 Swedish twins. *Int J Epidemiol.* 2004; 33(5):948–53.
21. Jaquet D, Trégouët DA, Godefroy T, Nicaud V, Chevenne D, Tiret L, et al. Combined effects of genetic and environmental factors on insulin resistance associated with reduced fetal growth. *Diabetes.* 2002;51(12):3473–8.
22. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):219–24.
23. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595–607.

24. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 16;285(19):2486–97.
25. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(3):e290–6.
26. De Jong M, Lafeber HN, Cranendonk A, van Weissenbruch MM. Components of the metabolic syndrome in early childhood in very-low-birth-weight infants. *Horm Res pædiatrics*. 2014;81(1):43–9.
27. Tapia Ceballos L, López Sigüero J, Jurado Ortiz a. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatría*. 2007;67(4):352–61.
28. Eyzaguirre F, Bancalari R, Silva R, Youlton R. Prevalence of components of the metabolic syndrome according to birthweight among overweight and obese children and adolescents. 2012;25(12):51–6.
29. Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJG. Non traditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr*. 2006; 148(2):176–82.
30. González-Jiménez E, Montero-Alonso MA, Schmidt-RioValle J, García-García CJ, Padez C. Metabolic syndrome in Spanish adolescents and its association with birth weight, breastfeeding duration, maternal smoking, and maternal obesity: a cross-sectional study. *Eur J Nutr*. 2015;54(4):589–97.
31. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*. 2005; 48(5):849–55.

32. Soto N, Bazaes R a., Peña V, Salazar T, Ávila A, Iñiguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: Results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3645–50.
33. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):337–47.
34. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet.* 1992;340(8825):925–9.
35. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3574–8.
36. Bazaes R a., Salazar TE, Pittaluga E, Pena V, Alegria a., Iniguez G, et al. Glucose and Lipid Metabolism in Small For Gestational Age Infants at 48 Hours of Age. *Pediatrics.* 2003;111(4):804–9.
37. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991; 303(6809):1019–22.
38. Veening M a, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal H a. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ;87(10):4657–61.
39. Phillips DI, Hirst S, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia.* 1994 ;37(6):592–6.
40. Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(4):E700–6.
41. Béringue F, Blondeau B, Castellotti MC, Bréant B, Czernichow P, Polak M. Endocrine pancreas development in growth-retarded human fetuses. *Diabetes.* 2002 ;51(2):385–91.

42. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero D, et al. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ*. 1996 ;312(7028):401–6.
43. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C, et al. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension*. 2000 ;35(6):1301–6.
44. Ibáñez L, Potau N, Marcos M V, de Zegher F. Exaggerated adrenarcho and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 ;84(12):4739–41.
45. Martin H, Gazelius B, Norman M. Impaired acetylcholine-induced vascular relaxation in low birth weight infants: implications for adult hypertension? *Pediatr Res*. 2000 ;47(4 Pt 1):457–62.
46. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Donald AE, Papacosta O, Lucas A, et al. Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation*. 1997 ;96(7):2233–8.
47. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*. 2001 ;103(9):1264–8.
48. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics*. 2008 ;121(3):570–4.
49. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S, Buyukkayhan D, Gumus H, et al. Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterine growth restriction. *Horm Res*. 2006 ;65(6):269–75.
50. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet*. 2005;365(9469):1484–6.

51. Byberg L, McKeigue PM, Zethelius B, Lithell HO. Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia*. 2000 ;43(1):54–60.
52. Petersen S, Gotfredsen A, Knudsen FU. Lean body mass in small for gestational age and appropriate for gestational age infants. *J Pediatr*. 1988 ;113(5):886–9.
53. de Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008 ;54(6):945–55.
54. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*. 2003; 46(2):190–4.
55. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJP, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*. 2004 ;350(9):865–75.
56. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*. 2002; 109(2):194–9.
57. Williams textbook of endocrinology. - NLM Catalog - NCBI [Internet]. [cited 2015 Jun 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/9612776>
58. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece M a, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320(7240):967–71.
59. Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res*. 1997 ;48 Suppl 1:17–24.
60. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr*. 1993;82(5):438–43.

61. Moore SE, Halsall I, Howarth D, Poskitt EM, Prentice AM. Glucose, insulin and lipid metabolism in rural Gambians exposed to early malnutrition. *Diabet Med.* 2001 ;18(8):646–53.
62. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia.* 2004; 47(6):1064–70.
63. Hemachandra AH, Howards PP, Furth SL, Klebanoff MA. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics.* 2007 ;119(6):e1264–70.
64. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ.* 2001; 322(7292):949–53.
65. Iñiguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, et al. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 ;91(11):4645–9.
66. Xiong X, Wightkin J, Magnus JH, Pridjian G, Acuna JM, Buekens P. Birth weight and infant growth: optimal infant weight gain versus optimal infant weight. *Matern Child Health J.* 2007 ;11(1):57–63.
67. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation.* 2007;115(2):213–20.
68. Langford K, Nicolaidis K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod.* 1998 ;13(5):1389–93.
69. Wang X-L, Ge M-R, Wu W-Y, Zhang J. [Insulin-like growth factor 1 levels and their association with growth and development in infants aged 1-24 months]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2010 ;12(6):459–61.

70. Wang X, Xing KH, Qi J, Guan Y, Zhang J. Analysis of the relationship of insulin-like growth factor-1 to the growth velocity and feeding of healthy infants. *Growth Horm IGF Res.* 2013;23(6):215–9.
71. Giapros VI, Schiza V, Challa AS, Pantou C, Theocharis PD, Andronikou SK. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins-1 and -3, and postnatal growth of late preterm infants. *Horm Metab Res.* 2012 ;44(11):845–50.
72. Yumani DFJ, Lafeber HN, van Weissenbruch MM. Dietary proteins and IGF I levels in preterm infants: determinants of growth, body composition, and neurodevelopment. *Pediatr Res.* 2015 ;77(1-2):156–63.
73. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, Cruickshank JK, Dunger DB, Wareham NJ. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet (London, England).* 2002 ;359(9319):1740–5.
74. Chellakooty M, Juul A, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Schmidt IM, et al. A Prospective Study of Serum Insulin-Like Growth Factor I ( IGF-I ) and IGF-Binding Protein-3 in 942 Healthy Infants Associations with Birth Weight , Gender , Growth Velocity , and Breastfeeding. 2014;91:820–6.
75. Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, Niklasson A, Fellman V, Hellström A, et al. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2011 ;69(5 Pt 1):448–53.
76. Kajantie E. Insulin-Like Growth Factor (IGF) -I, IGF Binding Protein(IGFBP)-3, Phosphoisoforms of IGFBP-1 and Postnatal Growth in Very-Low-Birth-Weight. 2003;60(suppl 3):124–30.
77. Lagemaat M Van De, Heijboer AC, van de Lagemaat M, Rotteveel J, Heijboer AC, Lafeber HN, et al. Growth in preterm infants until six months postterm: the role of insulin and IGF-I. *Horm Res pædiatrics.* 2013 ;80(2):92–9.
78. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia.* 2005;48(12):2609–14.

79. Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 ;90(10):5672–6.
80. Cutfield WS, Regan F a, Jackson WE, Jefferies C a, Robinson EM, Harris M, et al. The endocrine consequences for very low birth weight premature infants. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14 Suppl A:S130–5.
81. Mehren E. Born too soon. *J Perinatol.* 13(5):393–6.
82. Figueras Aloy J, Perez Rodríguez J, Guzman Cabañas JM GAC et al. Informe anual SEN 1500. Análisis de resultados de los datos de morbimortalidad 2011.
83. Figueras Aloy J, Perez Rodríguez J, Guzman Cabañas JM GAC et al. Informe Anual SEN 1500. Análisis de resultados de morbimortalidad 2012.
84. Marlow M, Abbot J, Field D, Johnson S, Huertas A JH et al. Classification of health status at 2 years as a perinatal outcome. Report of a BAPM/RCPCH Working Group. 2008.
85. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1985 ;75(5):976–86.
86. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2004 ;93(12):1563–8.
87. Steward DK, Pridham KF. Growth patterns of extremely low-birth-weight hospitalized preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* ;31(1):57–65.
88. Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol a., Iglesias Platas I, Moro Serrano M, Fernández Pérez C, et al. Restricción posnatal del crecimiento en recién nacidos españoles de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas. *An Pediatría.* 2008;68(3):206–12.
89. Horemuzova E, Söder O, Hagenäs L. Growth charts for monitoring postnatal growth at NICU of extreme preterm-born infants. *Acta Paediatr.*2012; 101(3):292–9.

90. Ofek Shlomai N, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Bar-Oz B. Population-based study shows improved postnatal growth in preterm very-low-birthweight infants between 1995 and 2010. *Acta Paediatr.* 2014 ;103(5):498–503.
91. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol.* 2002 ;29(2):225–44.
92. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol.* 2007 ;31(2):48–55.
93. Wang G, Divall S, Radovick S, Paige D, Ning Y, Chen Z, et al. Preterm birth and random plasma insulin levels at birth and in early childhood. *JAMA.* 2014; 311(6):587–96.
94. Bagnoli F, Vodo F, Vodo S, Conte ML, Tomasini B, Vodo Z, et al. Glucagon and insulin cord blood levels in very preterm, late preterm and full-term infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 ;27(5-6):419–23.
95. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med.* 2004 18;351(21):2179–86.
96. Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, Avila A, Iñiguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 ;89(3):1267–72.
97. Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Hovi P, Miettola S, Ruokonen A, et al. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. *Pediatrics.* 2014 ;134(4):e1072–81.
98. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics.* 2008 ;122(2):313–21.
99. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Strang-karlsson S, Kajantie E. Glucose Regulation in Young Adults with Very Low Birth Weight. *N Engl J Med.* 2007;356:2053–63.

100. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005 ;112(22):3430–6.
101. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet (London, England)*. 2000 ;355(9221):2135–6.
102. Toumba M, Hadjidemetriou A, Topouzi M, Savva SC, Demetriadou R, Kanaris C, et al. Evaluation of the auxological and metabolic status in prepubertal children born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18(7):677–88.
103. Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2014 ;99(4):362–8.
104. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega a C. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age (SGA) children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 93(2):452–8.
105. Gray IP, Cooper PA, Cory BJ, Toman M, Crowther NJ. The intrauterine environment is a strong determinant of glucose tolerance during the neonatal period, even in prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 ;87(9):4252–6.
106. Cheung YF, Wong KY, Lam BCC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child*. 2004 ;89(3):217–21.
107. Parkinson J, Mj H, C G, S S, N M. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013 ;131(4):e1240.
108. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics*. 2006 ;118(5):1943–9.
109. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003; 361(9363):1089–97.
110. Singhal A. Early nutrition and long-term cardiovascular health. *Nutr Rev*. 2006;64(5 Pt 2):S44–9.

111. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Babette S. New Intrauterine Growth Curves Based on United States Data. *Pediatrics*. 2010;125(2):e214–24.
112. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S251–60.
113. Gray J, Richardson D, McCormick M, Workman-Daniels K GD. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based-severity of illness index.pdf. *Pediatrics*; 1992. p. 561–7.
114. Lawrence Ruth A. LRM. Lactancia materna. 4th ed. Elsevier Mosby; 2007.
115. Muñoz Guillen A. DSJ. Alimentación del recién nacido sano. *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008. p. 39–47.
116. Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, et al. BMI curves for preterm infants. *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):e572–81.
117. The new WHO child growth standards. *Paediatr Croat Suppl*. 2008;52(Supp.1):13–7.
118. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski a S, Naylor B a, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
119. Bhatia J. Growth curves: how to best measure growth of the preterm infant. *J Pediatr*. 2013;162(3 Suppl):S2–6.
120. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003 ;111(6 Pt 1):1253–61.
121. 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.

122. Ortiz Espejo M, Gil Campos M, Muñoz Villanueva MC, Pérez Navero JL. Metabolic changes in prepuberty children with extrauterine growth restriction. *An Pediatr (Bar)*. 2012 t;77(4):247–53.
123. Shan HM, Cai W, Cao Y, Fang BH, Feng Y. Extrauterine growth retardation in premature infants in Shanghai: a multicenter retrospective review. *Eur J Pediatr*. 2009 ;168(9):1055–9.
124. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003 ;111(5 Pt 1):986–90.
125. Borai A, Livingstone C, Ferns GAA. The biochemical assessment of insulin resistance. *Ann Clin Biochem*. 2007 ;44(Pt 4):324–42.
126. Pérez Maraver M MME. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica. [Internet]. *Av Diabetol*. 2001 [cited 2015 Sep 22]. p. 17: 179–86.
127. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2004 ;144(1):47–55.
128. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
129. Buccini Graciela S, Wolfthal DL. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulino secreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2: Interpretación de los datos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2008;45(1):3–21.
130. Cuartero BG, Lacalle CG, Lobo CJ, Vergaz AG. Índice HOMA y QUICKI , insulina y péptido C en niños sanos . Puntos de corte de riesgo cardiovascular. 2007;66(5):481–90.
131. 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(2):381–8.
132. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998 ;21(2):310–4.

133. Leipälä JA, Raivio KO, Sarnesto A, Panteleon A, Fellman V. Intrauterine growth restriction and postnatal steroid treatment effects on insulin sensitivity in preterm neonates. *J Pediatr.* 2002 ;141(4):472–6.
134. 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 ;91(6):2153–8.
135. Leunissen RWJ, 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;301(21):2234–42.
136. Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen RWJ, Breukhoven PE, Hokken-Koelega ACS. Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 ;97(12):4498–506.
137. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006 ;117(4):1253–61.
138. Ehrenkranz RA. Nutrition, growth and clinical outcomes. *World Rev Nutr Diet.* 2014 ;110:11–26.
139. Pittaluga E, Vernal P, Llanos A, Vega S, Henríquez MT, Morgues M, et al. Benefits of supplemented preterm formulas on insulin sensitivity and body composition after discharge from the neonatal intensive care unit. *J Pediatr.* 2011;159(6):926–32.e2.
140. Kajantie E, Hytinen T, Koistinen R, Risteli J, Rutanen EM, Seppälä M, et al. Markers of type I and type III collagen turnover, insulin-like growth factors, and their binding proteins in cord plasma of small premature infants: relationships with fetal growth, gestational age, preeclampsia, and antenatal glucocorticoid treatment. *Pediatr Res.* 2001;49(4):481–9.

141. Ong KK, Langkamp M, Ranke MB, Whitehead K, Hughes IA, Acerini CL, et al. Insulin-like growth factor I concentrations in infancy predict differential gains in body length and adiposity: The Cambridge Baby Growth Study. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):156–61.
142. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, et al. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2011 ;94 (6 Suppl):1776S – 1784S.
143. Vohr BR, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Ment LR. Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. *Acta Paediatr.* 2010; 99(12):1812–8.
144. Keijzer-Veen MG, Finken MJJ, Nauta J, Dekker FW, Hille ETM, Frölich M, et al. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in The Netherlands. *Pediatrics.* 2005 ;116(3):725–31.
145. Kerkhof GF, Breukhoven PE, Leunissen RW, Willemsen RH, Hokken-Koelega a C. Does preterm birth influence cardiovascular risk in early adulthood? *J Pediatr.* 2012;161(3):390–6.
146. Bonamy A-KE, Källén K, Norman M. High blood pressure in 2.5-year-old children born extremely preterm. *Pediatrics.* 2012;129(5):e1199–204.
147. De Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension.* 2012 ;59(2):226–34.



# ANEXOS





# ANEXO 1

## HOJA RECOGIDA DE DATOS RNPT DURANTE INGRESO EN NEONATOS

### VARIABLES IDENTIFICATIVAS:

SEXO: 1. Hombre 2. Mujer

EGNAC: Edad gestacional al nacimiento

FNAC: Fecha de Nacimiento:

FING: Fecha de Ingreso:

FALTA: Fecha de alta:

NUREG:

### ANTECEDENTES FAMILIARES Y PRENATALES:

HFDM: HªFamiliar de DM2 1. Si 2. No

HFHTA: HªFamiliar de HTA en tto 1. Si 2. No

HFLIP: HªFamiliar de Dislipemias en tto 1. Si 2. No

DGNIN: Diabetes gestacional insulinizada 1. Si 2. No

HTAG: HTA gestacional en tto 1. Si 2. No

PREECLA: Preeclampsia (todos los criterios) 1. Si 2. No

ECLA: Eclampsia 1. Si 2. No

ERMAT: Enf Renal materna 1. Si 2. No

ECOLAGMAT: Enf del Colágeno materna 1. Si 2. No

EHIPOXMAT: Enf hipóxica materna (cardiop cianóg, EPOC, anemia crónica..) 1. Si 2. No

PMAT: Peso materno en Kg (previo embarazo):

GAN: Ganancia de peso en Kg:

TMAT: Talla materna en cm:

RAZAPAD: Raza caucásica ambos padres : 1. SI 2. NO

EMAT: Edad materna:

TPAT: Talla paterna en cm:

RPAT: Raza paterna: 1. Caucásica 2.. Otras

TABACO: Consumo de tabaco 1. Si 2. No

ALCOH: Consumo de alcohol 1. Si 2. No

ODROG: Consumo de otras drogas o fcos (warfarina, anticonvulsiantes, antineoplásicos, antagonistas del ac. fólico...) 1. Si 2. No

INFCOON: Infección connatal	1. Si	2. No	
RUB: Rubeola (IgM +)	1. Si	2. No	
TXP: TXP (IgM+)	1. Si	2. No	
CMV: CMV (IgM+)	1. Si	2. No	
VHS: VHS (IgM+)	1. Si	2. No	
VIH: VIH+	1. Si	2. No	
OINF: Otras infecciones	1. Si	2. No	
GCPRE: Glucocorticoides prenatales (1 o 2 dosis)	1. Si	2. No	
GEMEL: Gestación Múltiple	1. Si	2. No	
PEGPRE: PEG previo (p<3)	1. Si	2. No	
UTEPLA: Factores úteroplacentarios que provoquen CIR:	1. Si	2. No	
FxUTEPLA: Cúales:	1. Placenta previa	2.DPPNI	3.Infarto plac
	4. Hemangioma placentario	5.Cordón velamentoso	6. Otros

### **PROCEDIMIENTOS:**

dATB: Días de tratamiento antibiótico (días completos):

hINOT: Horas de Inotrópicos:

nCH: Número de transfusiones de CH:

nPLAQ: Número de transfusiones de Plaquetas:

nPFC: Número de transfusiones de PFC:

dVM: Días de Ventilación Mecánica (aunque no las 24 h):

dCPAP: Días completos de CPAPn:

dFiO2: Días que ha recibido FiO2 (aunque no las 24h):

DAP: Presencia de DAP

1. Si	2. No
-------	-------

IBUP: Tto del DAP con Ibuprofeno

1. Si	2. No
-------	-------

QXDAP: Tto quirúrgico del DAP

1. Si	2. No
-------	-------

ttoDBP: Tto para la DBP

1. Si	2. No
-------	-------

TttoDBP: Tipo de tto para la DBP

1. cortic inhalados	2. cortic.sistémicos
3. Diuréticos	4. Broncodilatadores

dING: Días de ingreso:

**VARIABLES NUTRICIONALES:**

dNPO: Días de dieta enteral completos:

ddvNE: ddv al alcanzar nutrición enteral total:

DNPT: Días de NP exclusiva:

DNPTT: Total días de NP:

LMALTA: Lactancia materna exclusiva al alta: % de niños alimentados con lactancia materna exclusiva (con pecho o administrada con biberón) en el momento del alta de la unidad

ENER: Aporte de energía (Kcal/Kg/d):

PROT: Aporte proteico (g/Kg/d):

LIPID: Aporte de grasas (g/Kg/d):

HdC: Aporte de Hidratos de Carbono (g/Kg/d):

**VARIABLES SOMATOMETRÍA Y PRESIÓN ARTERIAL**

PPESOMAX: Pérdida máxima de peso:

**RECUPPN: Días de vida a los que recupera el PN:**

	<b>0 días/ E.G</b>	<b>14 días/ EPM</b>	<b>28ddv /EPM</b>	<b>36 sem EC o alta</b>
<b>PESO:</b> peso en gr.	PESO1:	PESO2:	PESO3:	PESO4:
<b>TALLA:</b> talla en cm.	TALLA1:	TALLA2:	TALLA3:	TALLA4:
<b>PC:Perím cefál</b> en cm	PC1:	PC2:	PC3:	PC4:
<b>IMC:</b> índice masa corpo (kg/m <sup>2</sup> )	IMC1:	IMC2:	IMC3:	IMC4:
<b>PAS:</b> presión arterial sistólica (mmHg)	PAS1:	PAS2:	PAS3	PAS4:
<b>PAD:</b> presión arterial diastólica (mmHg)	PAD1:	PAD2:	PAD3	PAD4:

**VARIABLES ANALÍTICAS:** (medidas a las 36 SEG o al alta)

GLUC: Glucemia (mg/dl):

INSUL: Insulina (mU/L):

HOMA: Índice HOMA:

IGFH1 ( $\mu\text{g/L}$ ):



## ANEXO2.

### HOJA RECOGIDA DATOS RNT DURANTE EL INGRESO EN MATERNIDAD

#### VARIABLES IDENTIFICATIVAS:

SEXO: 1. Hombre 2. Mujer  
EGNAC: Edad gestacional al nacimiento  
FNAC: Fecha de Nacimiento:  
FING: Fecha de Ingreso:  
FALTA: Fecha de alta:

NUREG:

#### ANTECEDENTES FAMILIARES Y PRENATALES:

HFDM: HªFamiliar de DM2 1. Si 2. No  
HFHTA: HªFamiliar de HTA en tto 1. Si 2. No  
HFLIP: HªFamiliar de Dislipemias en tto 1. Si 2. No  
DGIN: Diabetes gestacional insulinizada 1. Si 2. No  
HTAG: HTA gestacional en tto 1. Si 2. No  
PREECLA: Preeclampsia (todos los criterios) 1. Si 2. No  
ECLA: Eclampsia 1. Si 2. No  
ERMAT: Enf Renal materna 1. Si 2. No  
ECOLAGMAT: Enf del Colágeno materna 1. Si 2. No  
EHIPOXMAT: Enf hipóxica materna (cardiop cianóg, EPOC, anemia crónica..) 1. Si 2. No  
PMAT: Peso materno en Kg (previo embarazo):  
GANA: Ganancia de peso en Kg:  
TMAT: Talla materna en cm:  
RAZAPAD: Raza caucásica ambos padres : 1. SI 2. NO  
EMAT: Edad materna:  
TPAT: Talla paterna en cm:  
TABACO: Consumo de tabaco 1. Si 2. No  
ALCOH: Consumo de alcohol 1. Si 2. No  
ODROG: Consumo de otras drogas o fcos (warfarina, anticonvulsionantes, antineoplásicos, antagonistas del ac. fólico...) 1. Si 2. No

INFCONN: Infección connatal	1. Si	2. No
RUB: Rubeola (IgM +)	1. Si	2. No
TXP: TXP (IgM+)	1. Si	2. No
CMV: CMV (IgM+)	1. Si	2. No
VHS: VHS (IgM+)	1. Si	2. No
VIH: VIH+	1. Si	2. No
OINF: Otras infecciones	1. Si	2. No
GEMEL: Gestación Múltiple	1. Si	2. No
PEGPRE: PEG previo (p<3)	1. Si	2. No
UTEPLA: Factores úteroplacentarios que provoquen CIR:	1. Si	2. No
FxUTEPLA: :	1. Placenta previa 2. DPPNI 4. Hemangioma placentario	3. Infarto placentario 5. Cordón velamentoso 6. Otros

#### **VARIABLES SOMATOMETRÍA Y PRESIÓN ARTERIAL**

PESO (g)	
TALLA (cm)	
PC (cm)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	
Presión arterial sistólica PAS (mmHg)	
Presión arterial diastólica PAD (mmHg)	

#### **VARIABLES ANALÍTICAS**----->

GLUC: Glucemia (mg/dl):

INSUL: Insulina (mU/L):

HOMA: Índice HOMA:

IGF-I (μU/L)

**ALIMENTACIÓN AL ALTA:** 1. LM; 2. L mixta; 3. L artificial

## ANEXO 3.

### HOJA RECOGIDA DE DATOS DURANTE EL SEGUIMIENTO

NUREG:

#### VARIABLES NUTRICIONALES:

**Semana de EC en que la LM deja de ser exclusiva o mayoritaria (>4tomas): SECLM:**

**Tipo alimentación al mes de seguimiento: TIPOAL 1 M:** 1. LM mayoritaria (> 50% de las tomas eran de Leche materna); 2. Lactancia mixta; 3. Lactancia artificial; 4.Beikost introducido

**Tipo alimentación a los 3 meses de seguimiento: TIPOAL 3 M:** 1. LM mayoritaria (> 50% de las tomas eran de Leche materna); 2. Lactancia mixta; 3. Lactancia artificial; 4.Beikost introducido

	<b>Ingesta leche (ml/kg/día)</b>	<b>ENERGIA (Kcal/kg/día)</b>	<b>PROTEINAS (g/kg/día)</b>	<b>GRASAS (g/kg/día)</b>	<b>H.C (g/kg/día)</b>
<b>1 mes edad corregida o cronológica</b>	LECHE1:	ENERG1:	PROT1:	LIPID1:	HdC1:
<b>3 meses edad corregida o cronológica</b>	LECHE2:	ENERG2:	PROT2:	LIPID2:	HdC2:
<b>6 meses edad corregida o cronológica</b>	LECHE3:	ENERG3:	PROT3:	LIPID3:	HdC3:

**VARIABLES ANALÍTICAS:**

	<b>Glucosa (mg/dl)</b>	<b>Insulina (mU/l)</b>	<b>HOMA</b>	<b>IGFH-I (μU/L)</b>
<b>12 meses edad corregida o cronológica</b>	Gluc1:	Insul1:	HOMA1:	IGFH-I1:
<b>24 meses edad corregida o cronológica</b>	Gluc2:	Insul2:	HOMA2:	IGFH-I2:

**VARIABLES SOMATOMETRÍA-TA-:**

	<b>1 mes edad corregida o cronológica</b>	<b>3 meses edad corregida o cronológica</b>	<b>6 meses edad corregida o cronológica</b>	<b>12 meses edad corregida o cronológica</b>	<b>18 meses edad corregida o cronológica</b>	<b>24 meses edad corregida o cronológica</b>
<b>PESO (g)</b>	PESO1M:	PESO3M:	PESO6M:	PESO12M:	PESO18M:	PESO24M:
<b>TALLA (cm)</b>	TALLA1M:	TALLA3M:	TALLA6M:	TALLA12M:	TALLA18M:	TALLA24M:
<b>PC (cm)</b>	PC1M:	PC3M:	PC6M:	PC12M:	PC18M:	PC24M:
<b>IMC (Kg/m2)</b>	IMC1M:	IMC3M:	IMC6M:	IMC12M:	IMC18M:	IMC24M:
<b>PA SISTÓLICA. (PAS)</b>	PAS1M:	PAS3M:	PAS6M:	PAS12M:	PAS18M:	PAS24M:
<b>PA DIASTÓLICA. (PAD)</b>	PAD1M:	PAD3M:	PAD6M:	PAD12M:	PAD18M:	PAD24M: