



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA Y OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

Retraso del Crecimiento Extrauterino en  
Recién Nacidos Prematuros y su Relación con  
Factores de Riesgo Cardiovascular a los 2 Años  
de Edad Corregida. Papel de la Leptina,  
Adiponectina, Perfil Lipídico y  
Adiposidad.

**D<sup>a</sup> Miriam Salvador Iglesias**

2015



# AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a todos aquellos que me han ayudado, apoyado y animado en la elaboración de este trabajo, en especial:

A mi madre, por su dedicación, su paciencia infinita, sus buenos consejos y por haber sido mi ejemplo tanto de estudiante incansable como de buena persona.

A mi padre, por estar siempre a mi lado, sin necesidad de pedirlo.

A mi marido Sergio, por su paciencia, su apoyo y por ocuparse de todo mientras yo trabajaba en la tesis; sin tí habría sido imposible acabar este trabajo.

A mi hijo Adrián, porque pese a todo el tiempo que le he robado siempre tiene una sonrisa para mí cuando más lo necesito.

A mi compañera de tesis y de trabajo, mi amiga Lucía, por hacer que todo sea siempre más fácil.

A mis directores de tesis Vicente y Virginia, por alentarme siempre y trabajar codo a codo conmigo y por vuestra paciencia a la hora de las correcciones; ha sido todo un lujo trabajar a vuestro lado.

A todos mis compañeros del Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario de Alicante, por su apoyo y por soportarnos cada día hablando de la tesis.

A todos, gracias de corazón.



A mi madre



# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| Introducción   | 11 |
| 1. Teorías clásicas  | 14 |
| 2. Restricción del crecimiento intrauterino y<br>Síndrome metabólico | 18 |
| 3. Catch-up: concepto y relación con Síndrome metabólico             | 21 |
| 4. Retraso del crecimiento intrauterino y dislipemia                 | 26 |
| 5. El papel de la adiposidad. Las adipoquinas                        | 28 |
| 6. Prematuridad y restricción del crecimiento extrauterino           | 38 |
| 7. Prematuridad y nutrición  | 41 |
| Justificación  | 46 |
| Hipótesis  | 49 |
| Objetivos  | 51 |
| Material y método  | 54 |
| 1. Diseño y sujetos  | 55 |
| 2. Tamaño de la muestra  | 56 |
| 3. Método de muestreo  | 57 |
| 4. Variables   | 57 |
| 5. Análisis estadístico  | 64 |

|   |    |
|---|----|
| Resultados  | 65 |
| 1. Muestra  | 66 |
| 2. Descripción de la muestra  | 66 |
| 2.1 Somatometría al nacimiento, antecedentes familiares y perinatales   | 66 |
| 2.2 Variables clínicas durante la hospitalización en el grupo de prematuros   | 70 |
| 2.3 Variables nutricionales durante la hospitalización en el grupo de prematuros  | 71 |
| 2.4 Variables analíticas (perfil lipídico)  | 72 |
| 3. Estudio Comparativo próximo al término en los prematuros y al nacimiento en los recién nacidos a término                                     | 73 |
| 3.1 Evaluación del estado nutricional   | 73 |
| 3.2 Somatometría al nacimiento, antecedentes familiares y perinatales y variables clínicas durante la hospitalización en el grupo de prematuros | 77 |
| 3.3 Variables nutricionales durante el ingreso en el grupo de prematuros  | 82 |
| 3.4 Perfil lipídico   | 83 |
| 3.5 Análisis multivariante de las variables asociadas a la desnutrición extrauterina  | 84 |
| 3.6 Resumen de los resultados a las 36 semanas de edad corregida o al alta  | 85 |



|   |     |
|---|-----|
| 4. Descriptivo y estudio comparativo del crecimiento desde el alta hospitalaria                           | 86  |
| 4.1 Un mes de edad corregida  | 86  |
| 4.2 Tres meses de edad corregida  | 89  |
| 4.3 Seis meses de edad corregida  | 92  |
| 4.4 Doce meses de edad corregida  | 95  |
| 4.5 Dieciocho meses de edad corregida   | 98  |
| 4.6 Veinticuatro meses de edad corregida  | 101 |
| 4.7 Crecimiento desde el alta hospitalaria valorado en intervalos de tiempo                               | 105 |
| 4.8 Evolución gráfica del peso y del z-score de peso  | 113 |
| 4.9 Evolución gráfica de la talla y del z-score de talla  | 115 |
| 4.10 Evolución gráfica del perímetro cefálico y del z-score de perímetro cefálico                         | 117 |
| 4.11 Evolución gráfica del IMC y del z-score de IMC   | 119 |
| 4.12 Resumen de los resultados de crecimiento tras el alta hospitalaria                                   | 121 |
| 5. Descriptivo y estudio comparativo de los aportes nutricionales recibidos desde el alta                 | 123 |
| 5.1 Un mes de edad corregida  | 123 |
| 5.2 Tres meses de edad corregida  | 123 |
| 5.3 Aportes recibidos al mes y tres meses de edad corregida en los niños que reciben lactancia artificial | 124 |
| 6. Descriptivo y estudio comparativo de las variables analíticas  | 127 |
| 6.1 Doce meses de edad corregida  | 127 |
| 6.2 Veinticuatro meses de edad corregida  | 127 |

|  |     |
|--|-----|
| 7. Estudio de relación de la Adiponectina y la Leptina a los 24 meses de edad corregida y otras variables somatométricas, nutricionales y analíticas | 130 |
| 7.1 Adiponectina, edad gestacional al nacimiento y variables somatométricas al nacimiento y en el momento próximo al alta                            | 130 |
| 7.2 Adiponectina y variables nutricionales durante el ingreso  | 132 |
| 7.3 Adiponectina y variables analíticas  | 133 |
| 7.4 Adiponectina y variables somatométricas tras el alta   | 135 |
| 7.5 Leptina, edad gestacional al nacimiento y variables somatométricas al nacimiento y en el momento próximo al alta                                 | 137 |
| 7.6 Leptina y variables nutricionales durante el ingreso   | 139 |
| 7.7 Leptina y variables analíticas   | 141 |
| 7.8 Leptina y variables somatométricas tras el alta  | 142 |
| 7.9 Análisis multivariante de las variables asociadas a los valores de leptina a los 24 meses de edad corregida                                      | 144 |
| 7.10 Resumen de los resultados nutricionales y analíticos durante el seguimiento y hasta los 24 meses de edad corregida                              | 146 |

|  |     |
|--|-----|
| Discusión  | 147 |
| 1. Discusión del método  | 149 |
| 2. Discusión de los resultados y comparación con la bibliografía | 151 |
| 2.1 Evolución durante el ingreso hospitalario                    | 151 |
| 2.2 Crecimiento tras el alta hospitalaria                        | 153 |
| 2.3 Leptina, Adiponectina y perfil lipídico                      | 155 |
| Conclusiones   | 159 |
| Bibliografía   | 161 |
| Anexo 1: Hoja de recogida de datos durante el ingreso            | 177 |
| Anexo 2: Hoja de recogida de datos durante el seguimiento        | 180 |



## **INTRODUCCIÓN**



Las enfermedades cardiovasculares suponen un importante problema de Salud Pública en los sistemas sanitarios de los países occidentales, con una gran repercusión económica. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de dichas enfermedades, clásicamente descritos, son la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, la diabetes, la obesidad, la hipercolesterolemia y el tabaquismo. Sin embargo, en los últimos años, se ha propuesto que, además del estilo de vida adulto sub-óptimo que acompaña a las sociedades más desarrolladas, determinadas experiencias ocurridas en la vida temprana podrían contribuir al desarrollo de estas enfermedades.

Ya a finales de los años 80, Barker y su grupo de investigación, sugieren una relación entre la nutrición fetal y postnatal temprana y el riesgo cardiovascular en la vida futura (1). Tras realizar un estudio en el que compara las diferencias geográficas en mortalidad infantil y las muertes en adultos por enfermedad cardíaca isquémica y por otras causas en los países de Inglaterra y Gales, obtiene una correlación positiva entre mortalidad por cardiopatía isquémica y mortalidad neonatal e infantil para ambos sexos, todos los grupos de edad y todas las áreas geográficas estudiadas.

De nuevo Barker, en la década de los 90 , propone una asociación entre distintos componentes del llamado síndrome X (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial e hiperlipidemia), como principal factor de riesgo cardiovascular y la restricción del crecimiento intrauterino (2). Para ello, realiza un estudio retrospectivo con un amplio número de adultos, en el que observa cómo la prevalencia del síndrome X disminuye progresivamente conforme aumenta el peso al nacimiento, independientemente de la edad gestacional. Propone, así, que los factores de riesgo cardiovascular mencionados tengan un origen común en un crecimiento fetal sub-óptimo.

Una objeción que se podría plantear a los hallazgos encontrados sería la posibilidad de atribuirlos a variables de confusión, con el argumento de que las personas expuestas a un ambiente adverso en el útero están expuestas a un entorno igualmente adverso en la vida adulta, que podría condicionar los efectos atribuidos a la programación fetal (3). Sin embargo, la asociación entre las medidas al nacimiento y los factores de riesgo coronario se encuentran de

manera invariable, incluso después de que los principales factores de riesgo cardiovascular sean controlados, incluyendo la clase social, la etnia o el país de procedencia.

Tras estos estudios, ya clásicos, contamos con abundante y robusta bibliografía reciente que consolida el bajo peso al nacimiento para la edad gestacional como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y síndrome de insulino-resistencia o cualquiera de sus componentes: hipertensión, dislipemia, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2.



## 1.- TEORÍAS CLÁSICAS

Se propusieron varias hipótesis durante la década de los 90 para intentar explicar esta , en principio sorprendente asociación:

### **Hipótesis del fenotipo ahorrativo o Hipótesis de Barker**

Como hemos mencionado con anterioridad, estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado una asociación entre el bajo peso al nacimiento, como indicador de restricción del crecimiento intraútero, y el riesgo aumentado de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la edad adulta. Éstos datos sugieren que la subnutrición fetal podría provocar la aparición de determinadas alteraciones que predisponen al individuo a padecer desórdenes metabólicos en la vida futura, especialmente si se expone a factores ambientales como el sedentarismo o el consumo energético elevado en etapas posteriores de la vida. Es decir, esta hipótesis, propuesta por Barker en los años 90 (3), defiende que en condiciones de aporte proteico-calórico insuficiente intraútero, y con el objetivo de ahorrar energía y los pocos nutrientes disponibles para el desarrollo cerebral y de otros órganos nobles, se producen cambios metabólicos permanentes ( aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina y los glucocorticoides), que aseguran inicialmente el crecimiento fetal y la supervivencia en estas condiciones subóptimas, pero que posteriormente, tras el nacimiento, cuando cambian las condiciones nutricionales, ejercen un papel crucial en el desarrollo de obesidad y otras co-morbilidades asociadas en la vida adulta. En resumen, lo que inicialmente es una respuesta adaptativa para asegurar la supervivencia en un ambiente adverso (*plasticidad fenotípica*) (4) se convierte en maladaptativa cuando la oferta de nutrientes extra-útero supera a la esperada prenatalmente.

El reconocimiento de que un determinado evento ocurrido en la vida fetal puedan conllevar la aparición de cambios permanentes metabólicos, fisiológicos o estructurales introduce el importante concepto del *imprinting*, según el cual, independientemente de la propia genética, eventos únicos

ocurridos durante la vida del individuo pueden provocar respuestas adaptativas que desemboquen en cambios definitivos. Se sugiere, además, que esta *programación o imprinting* puede no estar restringida al período fetal, sino que puede ocurrir durante otros momentos del desarrollo, llamados *períodos críticos ventana*, como el período post-natal temprano o la pubertad.

Como posible factor responsable del fenómeno del *imprinting metabólico* se postula la modulación de la expresión génica mediante la metilación del DNA, que provocaría cambios en la expresión de determinados genes; anomalías en el crecimiento, estructura y organización de determinados órganos y sistemas (masa total del órgano, vascularización...) o la alteración de la regulación de determinados ejes endocrinos.

Se ha descrito que los glucocorticoides juegan un papel crítico en el desarrollo de los órganos y su maduración durante la vida fetal. La placenta expresa la enzima 11b hidroxisteroide deshidrogenasa 2 (11b HSD2) que, mediante la conversión de cortisol activo a su forma inactiva, evita la exposición del feto a concentraciones excesivas de corticoide. Curiosamente, la expresión de dicha enzima disminuye en la placenta de madres expuestas a una restricción proteico-calórica, y es proporcional al tamaño de la misma. Como consecuencia de la menor actividad enzimática durante la desnutrición, los tejidos fetales sufren la exposición a niveles elevados de corticoides. Estos altos niveles de glucocorticoides durante la vida fetal se han asociado con una mayor tensión arterial en la vida futura y con alteraciones permanentes en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal y del eje simpático-adrenal, lo que lleva a una mayor susceptibilidad al estímulo estresante. Además, el aumento de cortisol y de la secreción de adrenalina, incluso si ocurren de manera episódica, y el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático pueden a su vez, contribuir al desarrollo de una mayor adiposidad visceral y favorecer la aparición de resistencia a la insulina.

Los niños con restricción del crecimiento intrauterino a menudo muestran también un retraso del crecimiento postnatal, a pesar de presentar niveles de IGF-1 y GH en sangre generalmente dentro del intervalo normal. El tratamiento con GH puede mejorar la tasa de crecimiento en talla de estos niños, pero las dosis necesarias para conseguirlo son sustancialmente mayores que en niños con deficiencia congénita de GH. Esto sugiere que la

restricción del crecimiento intrauterino puede conducir a un estado de "resistencia a la GH".

### **Hipótesis de la Insulina fetal o del genotipo ahorrativo**

Esta hipótesis propuesta por Hattersley y Tooke en 1999 (5), defiende que la asociación entre el bajo peso al nacimiento y la resistencia a la insulina en la vida adulta está genéticamente determinada. Una resistencia a la insulina de causa genética puede dar como resultado tanto un crecimiento fetal disminuido como una resistencia a la insulina en la infancia, adolescencia y etapas posteriores de la vida. Así, el bajo peso al nacimiento, la resistencia a la insulina y, en última instancia, la intolerancia a la glucosa, la diabetes y la hipertensión, podrían corresponder a distintos fenotipos derivados del mismo genotipo de insulino-resistencia.

La secreción insulínica fetal es uno de los pilares determinantes del crecimiento fetal intraútero, actuando fundamentalmente en el tercer trimestre, período en el que el peso fetal se incrementa rápidamente. En embarazadas sin patología, se encuentra una correlación directa entre las concentraciones de glucosa en sangre materna durante el tercer trimestre y el peso al nacimiento del bebé. Esta hipótesis postula que el crecimiento fetal secundario a la insulina refleja no sólo la glucemia materna, sino también la presencia de factores genéticos que regulan la secreción de insulina por el páncreas fetal y la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos.

Estudios observacionales han señalado el importante efecto sobre el crecimiento fetal que conlleva la aparición de enfermedades monogénicas o factores poligénicos que afectan a la secreción de insulina o a la resistencia de los tejidos a la misma.

La hipótesis de la insulina fetal propone además, que la predisposición genética a la insulino-resistencia puede provocar un desarrollo vascular anormal y una distribución alterada de la grasa corporal, que incrementaría a su vez el riesgo de enfermedad cardiovascular. En el músculo esquelético, la insulina provoca vasodilatación mediante el estímulo de la secreción endotelial de óxido nítrico. Si nos encontramos ante un individuo con resistencia a la

insulina, la secreción de óxido-nítrico por parte del endotelio vascular estará comprometida, resultando en una vasodilatación deficiente y, por lo tanto, un flujo sanguíneo tisular disminuido. Dado que el flujo sanguíneo supone un importante estímulo para la angiogénesis, la hipótesis defiende que el recién nacido con insulino-resistencia genéticamente determinada nacerá con un árbol vascular capilar pobremente desarrollado, que junto con la hipertrofia del músculo liso vascular secundaria a la acción de la hiperinsulinemia, predispondrá al individuo a sufrir hipertensión en la vida futura. Además, el recién nacido con retraso del crecimiento intrauterino aumentará preferentemente sus depósitos de grasa abdominales al exponerse a la hiperinsulinemia compensatoria postnatal y las citoquinas generadas por esta masa grasa contribuirán tanto a la disfunción endotelial como a la resistencia a la insulina.

La hipótesis de la insulina fetal ofrece una explicación alternativa para la consistente asociación encontrada entre un crecimiento fetal alterado y el desarrollo de resistencia a la insulina, hipertensión arterial y enfermedad vascular a lo largo de la vida. Por supuesto, factores ambientales como la malnutrición, la exposición a corticoides o el hábito tabáquico materno, ejercerán también su papel en el crecimiento fetal. De hecho, estudios realizados en gemelos homocigotos ponen de manifiesto que los niños que desarrollan diabetes mellitus tipo 2, tienen un peso al nacimiento significativamente menor que sus gemelos genéticamente idénticos; lo que pone en entredicho la teoría puramente genética (6).

Debido a que ninguna de las hipótesis anteriores se ha podido confirmar, podemos especular que, probablemente sea la combinación entre ambas, es decir, entre factores genéticos y ambientales, lo que determine el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular asociado a la reducción del crecimiento fetal.

## 2.- RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y SÍNDROME METABÓLICO

El *retraso del crecimiento intrauterino* (RCIU) se define como el fallo del feto en alcanzar su potencial intrínseco de crecimiento. Muchos autores usan los términos *retraso del crecimiento intrauterino* y *pequeño para la edad gestacional* (PEG) de manera indistinta, aunque este último se refiere exclusivamente al peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para la edad gestacional o 2 desviaciones estándar por debajo de la media en las curvas de crecimiento intrauterino. El retraso del crecimiento intrauterino puede ser simétrico, si hay afectación del peso, talla y perímetro cefálico, lo que suele indicar que el evento causante del mismo se ha originado precozmente en la gestación; o asimétrico, cuando hay afectación de peso y talla y conservación del perímetro cefálico, lo que sugiere la presencia de un problema en la gestación avanzada, que gracias a un proceso de redistribución vascular, consigue preservar el desarrollo cerebral y, por tanto, el perímetro cefálico.

El retraso del crecimiento intrauterino suele ser secundario, en la mayoría de los casos, a un estado de malnutrición materna o a una insuficiencia vascular placentaria. El bajo peso al nacer secundario a la desnutrición materna se ha convertido en un hecho poco frecuente en los países industrializados, donde la diabetes y la obesidad son altamente prevalentes. En estos países, el bajo peso al nacer está más a menudo vinculado a la insuficiencia placentaria o a la exposición materna a tóxicos como el alcohol.

El retraso del crecimiento intrauterino puede ser provocado en modelos animales experimentales tras la restricción de energía y proteínas durante el embarazo, o bien tras la ligadura de las arterias uterinas en ratas embarazadas (7). Se ha observado cómo desde la primera semana de vida, las ratas nacidas de estas madres presentan una disminución de la tolerancia a la glucosa, así como un número de células beta pancreáticas y un contenido de insulina en los islotes pancreáticos disminuido. Estas observaciones sugieren que la restricción del crecimiento intrauterino conduce, directa o indirectamente, a un desarrollo pancreático morfológica y funcionalmente anormal. Sin embargo,

estos hallazgos no han podido probarse en humanos (8). Los estudios en animales muestran además, que la desnutrición que ocurre en etapas tempranas de la gestación provoca una modificación a la baja de la trayectoria de crecimiento fetal, con la consiguiente disminución de demanda de nutrientes, por lo que da como resultado un bebé proporcionalmente pequeño. La evidencia existente hasta el momento sugiere que este tipo de restricción del crecimiento intrauterino (CIR simétrico) no se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida futura (3).

El *síndrome metabólico* (SM) se ha definido como la asociación de varios factores de riesgo precursores de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y de diabetes tipo 2. En 1988, Reaven observó que algunos factores de riesgo como dislipemia, hipertensión e hiperglucemia solían aparecer comúnmente agrupados, y denominó a esta asociación síndrome X (9) . Postuló que la insulinoresistencia desempeñaba un papel primordial en su fisiopatología, de ahí que también comenzara a denominarse *síndrome de insulinoresistencia*. Hoy en día se prefiere utilizar el término *síndrome metabólico*. El diagnóstico de dicho síndrome se establece por la aparición combinada de varios de los siguientes componentes: alteración del metabolismo de la glucosa (alteración de la glucemia en ayunas, alteración de la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus), hipertrigliceridemia (valores en ayunas iguales o superiores a 110 mg/dl), niveles bajos de HDL-colesterol (valores en ayunas menores o iguales a 40 mg/dl), hipertensión arterial (presión arterial sistólica o diastólica igual o superior a P 90 para la edad) y obesidad (IMC igual o superior a P 95 para la edad y sexo). Son cada vez más numerosas las publicaciones que hablan del síndrome metabólico en la infancia, si bien su prevalencia es baja comparada con adultos. En un estudio de Tapia Ceballos realizado en España con el objetivo de conocer la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad, se evaluó un total de 97 niños obesos entre 6 y 14 años encontrándose una prevalencia global de síndrome metabólico en la infancia del 18,6% (20,7% en varones y 15,4% en mujeres). En sujetos prepuberales la prevalencia fue del 12,7% y en puberales del 26,2% (10).

Barker y su grupo de investigación, encontraron que el llamado síndrome X era 6 veces más frecuente en hombres adultos que pesaron al nacimiento 2,5 Kilos o menos, comparados con aquellos que pesaron 4,5 Kilos o más (2).

Contamos con abundante bibliografía que apoya la relación entre el síndrome metabólico y el bajo peso al nacimiento en los recién nacidos a término (2–4,8,11–17). Aunque menos estudiada y con más controversias, también se ha encontrado esta asociación en niños prematuros (18,19) y en niños grandes para la edad gestacional (20).

### 3.- CATCH-UP: CONCEPTO Y RELACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO

El *Catch-up* es aquel proceso compensatorio fisiológico postnatal que pretende alcanzar el peso y la talla genéticamente determinados en un individuo concreto que ha sufrido una restricción del crecimiento intrauterino.

Una definición general sería 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. También se puede definir como el momento en que el peso o la talla supera el percentil 3 (p3) para la edad, aunque en este caso, no se tiene en cuenta la altura esperada en base a la talla paterna. Muchos autores definen también el catch-up como el aumento en el z score de peso de más de 0.67 puntos en un período de tiempo dado (generalmente desde el nacimiento hasta los 2 años), ya que este valor representa la anchura de cada uno de los percentiles de las curvas estándar de peso (12,21,22). Del mismo modo, la disminución de 0.67 puntos en el z score de peso indicará un *catch-down*, fenómeno que se ha observado en los niños que nacen con un peso grande para su edad gestacional.

El catch-up suele ser un evento postnatal precoz : en más del 80% ocurre durante los primeros 6 meses de vida (23), y casi todos los que logran el catch-up lo hacen antes de los 2-4 años (24,25). Dentro de este periodo, los prematuros PEG lo alcanzan algo más tardíamente que los a término PEG. Aproximadamente un 10% de los PEG, permanecerán con talla por debajo de 2 desviaciones estándar (DS) en la adolescencia y el periodo adulto (25).

Una vez compensada la restricción intrauterina y, tras este período de rápido crecimiento, la ganancia de peso seguirá la trayectoria genéticamente determinada (12).

En varios estudios del grupo británico liderado por Singhal, estudian esta relación entre el rápido crecimiento postnatal y los factores de riesgo cardiovascular (26). En dichos estudios un grupo de recién nacidos prematuros fue asignado de manera aleatoria a recibir leche de fórmula o leche materna durante un período corto de 4 semanas, obteniendo un perfil lipídico más



desfavorable, una tensión arterial más elevada, una mayor resistencia a la leptina (como factor predictor de obesidad futura) y una mayor resistencia a la insulina en la etapa puberal en aquellos que fueron alimentados con fórmula. Y ambas cohortes presentaban un perfil cardiovascular más favorable que un tercer grupo asignado a alimentarse con fórmula enriquecida. Observaron además que estos resultados no se limitaban a la población de prematuros, de manera que los recién nacidos a término pequeños para la edad gestacional, aleatoriamente asignados a tomar fórmula enriquecida, tenían una tensión arterial diastólica a los 6-8 años mayor que aquellos asignados a tomar fórmula estándar. El análisis de los resultados sugiere que la aceleración del crecimiento explica los efectos adversos de una dieta enriquecida sobre la resistencia a la insulina, la presión arterial y la disfunción endotelial ( etapa temprana de arteriosclerosis). El tamaño del efecto fue sustancial e independiente del peso al nacimiento, pudiendo tener implicaciones incluso en el ámbito de la Salud Pública: una reducción de 3 mmHg en la presión arterial diastólica conseguida con leche de fórmula estándar frente a fórmula enriquecida, resulta superior a todos los demás medios no farmacológicos para reducir la presión arterial, incluyendo la pérdida de peso, la restricción de sal, y el ejercicio. De hecho, la reducción de la presión arterial diastólica de sólo 2 mmHg en toda la población estiman que reduciría la prevalencia de hipertensión arterial en un 17%, de enfermedad coronaria en un 6%, y de accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios en un 15%. Del mismo modo, la reducción de la concentración de colesterol en un 10% conseguida con la lactancia materna, estiman que reduciría la incidencia de enfermedades cardiovasculares en un 25% y la mortalidad en un 13-14%, frente a las intervenciones dietéticas en adultos que únicamente logran reducciones de las cifras de colesterol del 3-6%. El efecto de la aceleración del crecimiento temprano sobre la resistencia posterior a la insulina también resulta importante, de manera que por cada incremento en el z-score de peso la concentración de proinsulina (marcador de resistencia a la insulina) fue un 44% superior 13-16 años más tarde.

Parece importante remarcar cómo aquellos bebés amamantados al pecho de su madre muestran un crecimiento más lento que los alimentados con leche artificial (especialmente en las primeras semanas, cuando la lactancia materna

no está plenamente establecida), lo que posteriormente se asocia a un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia, obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2.

A la vista de los resultados anteriormente expuestos surge una nueva hipótesis que destaca el papel de la nutrición temprana y el crecimiento postnatal acelerado, que sumados a la subnutrición fetal y el retraso del crecimiento intrauterino, actuarían como factores determinantes de un riesgo cardiovascular futuro aumentado (*hipótesis de la aceleración del crecimiento*). Parece así, que una subnutrición postnatal relativa desde las primeras semanas de vida podría ser beneficiosa en términos de salud a largo plazo. Sin embargo, en la población de bebés prematuros, los efectos potencialmente ventajosos que dicha subnutrición tendría sobre la salud cardiovascular a largo plazo deben ser cuidadosamente balanceados con los efectos adversos que la desnutrición ejerce sobre la morbilidad a corto plazo en estos niños y su desarrollo intelectual y secuelas neurológicas futuras.

Otro importante estudio norteamericano liderado por Xu Xiong resalta la importancia de conseguir una adecuada ganancia de peso versus un peso óptimo en términos absolutos, e introduce el interesante concepto del *porcentaje de ganancia de peso* (peso actual menos peso al nacimiento, dividido por el peso al nacimiento y multiplicado por 100) para evaluar el crecimiento (27). El objetivo del estudio consistió en analizar los patrones de crecimiento, desde el nacimiento hasta los 18 meses, de una cohorte de 3302 recién nacidos, teniendo en cuenta su peso al nacimiento (categorizado en incrementos de 500g) tanto en niños adecuados para la edad gestacional (el 79,6% de los niños) como en pequeños (9,3%) y grandes (9,5%) para la edad gestacional. Observan como hay una relación inversa entre las categorías de peso al nacimiento y el porcentaje de ganancia de peso, de manera que por cada 500 g de descenso en el peso al nacimiento el porcentaje de ganancia de peso aumenta en un 48,9%. Esta relación afecta tanto a los recién nacidos a término como a los prematuros, siendo éstos últimos los que presentan un mayor porcentaje de ganancia de peso (336,4% versus 207,1%). Afirman así, que si el crecimiento postnatal acelerado es la clave por la que el bajo peso al nacimiento o el crecimiento intrauterino retardado se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en la vida adulta, esto plantea serias

dudas sobre las actuales estrategias de promoción del crecimiento en lactantes, más centradas en alcanzar pesos infantiles óptimos que ganancias óptima de peso. Quedan por definir cuáles son los rangos de ganancia de peso óptimos, que se asocian con resultados favorables a corto y largo plazo en términos de salud.

En la misma línea, Barker y colaboradores, afirman que el mayor riesgo de enfermedad coronaria corresponde a aquellos niños que presentan un menor índice ponderal al nacimiento y un mayor índice de masa corporal a los 11 años de edad (11). El riesgo de muerte por enfermedad coronaria aumenta en un 14% por cada unidad que disminuya el índice ponderal (Peso (Kg)/Longitud(m)<sup>3</sup>) al nacimiento y un 22% por cada unidad que aumente el índice de masa corporal (Peso (Kg)/Longitud(m)<sup>2</sup>) a los 11 años. Encuentran que el riesgo de enfermedad coronaria futura es relativamente bajo en la población de niños obesos, si sólo tenemos en cuenta su peso absoluto; en comparación con aquellos niños que fueron pequeños al nacimiento y que posteriormente se convierten en población obesa, en los que casi se multiplica por 5 el riesgo cardiovascular, incluso con grados moderados de sobrepeso.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, un estudio realizado en adultos de Gambia no mostró ninguna evidencia de enfermedades metabólicas o cardiovasculares en sujetos nacidos con bajo peso al nacer que permanecieron delgados en la vida adulta con una dieta baja en grasas (28).

*Todo ello sugiere que el catch-up postnatal acelerado que experimentan muchos recién nacidos con bajo peso, multiplica el riesgo cardiovascular futuro en estos niños.*

Otro trabajo a mencionar publicado en el British Medical Journal y realizado en la Universidad de Oxford pretendió identificar los factores predictores del catch-up postnatal desde el nacimiento a los 2 años de edad y su relación con la prevalencia de obesidad a los 5 años en una cohorte prospectiva de 848 recién nacidos a término (12). El 30,7% de los niños realizó el catch-up antes de los años, siendo este grupo el que presentaba un peso, una talla y un índice ponderal al nacimiento menor, una talla paterna mayor, un bajo peso materno al nacimiento, mayor porcentaje de primiparidad y mayor tendencia al hábito tabáquico durante la gestación.

En la evaluación a los 5 años encontraron que los niños que habían conseguido realizar el catch-up tenían un peso, una talla, un índice de masa corporal, un porcentaje de grasa corporal y una masa grasa total significativamente mayor que los niños que no habían realizado el catch-up. Es decir, la mayoría de factores que en el mencionado trabajo encuentran asociados al catch-up a los 2 años, son reconocidos factores de restricción del crecimiento intrauterino.

Como posibles factores etiopatogénicos que expliquen la relación entre el catch-up acelerado y el aumento de riesgo cardiovascular, se ha propuesto por un lado la composición corporal alterada de los niños que nacen pequeños para la edad gestacional y por tanto, con un porcentaje de masa grasa y muscular muy disminuido, en los que el rápido aumento de peso supone un aumento significativo del tejido adiposo, que determinará la posterior aparición de obesidad y de las comorbilidades asociadas a la misma. Por otro lado, se cree que la restricción del crecimiento fetal conduce a una reducción del número total de células (adipocitos), produciéndose posteriormente con el catch-up, el crecimiento excesivo de una masa celular limitada. Una tercera posibilidad que explique la relación entre la recuperación del crecimiento y la enfermedad coronaria es la persistencia de los cambios en la secreción de hormonas (incluyendo la insulina, el factor de crecimiento insulínico tipo 1, y la hormona del crecimiento), que se establecieron intraútero, en respuesta a la desnutrición y que posteriormente influirían tanto en el crecimiento infantil como en el desarrollo de enfermedades coronarias (11).

#### **4.- RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y DISLIPEMIA**

El bajo peso al nacimiento también se ha relacionado con la dislipemia. Se ha descrito la presencia de hipercolesterolemia asociada a restricción del crecimiento intrauterino, independientemente del resto de componentes del síndrome metabólico, aunque dicha asociación parece más evidente cuando se evalúa junto con los otros elementos del síndrome X (2,8).

Se ha postulado que alteraciones en la regulación del metabolismo lipídico, puedan explicar la relación entre el bajo peso para la edad gestacional al nacimiento y el síndrome de resistencia a la insulina. Sin embargo, Phillips y su grupo de investigación no consiguen encontrar una relación estadísticamente significativa entre el peso al nacimiento y los niveles de triglicéridos y ácidos grasos no esterificados, si bien dicho estudio se realizó de manera retrospectiva sobre una población de adultos (29).

Otro trabajo sueco realizado en hombres de edad avanzada concluye que el bajo peso al nacer se asocia a hipertensión arterial, resistencia a la insulina, obesidad troncal y aumento de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (lo que traduce una alteración en el proceso fibrinolítico), pero no a la obesidad abdominal o la dislipidemia (30). Estas diferencias parece que podrían explicarse, al menos en parte, por el origen étnico. En la infancia, el efecto del bajo peso al nacer sobre la dislipidemia, resulta más pronunciado en los afroamericanos que en los caucásicos, mientras que la resistencia a la insulina ocurre por igual en ambos grupos étnicos. Por lo tanto, no parece desacertado especular que, aunque la asociación entre la resistencia a la insulina y la reducción del crecimiento fetal es constante, la expresión o la edad de aparición de los otros parámetros del síndrome metabólico depende del grado de predisposición genética de una población determinada.

Otro trabajo retrospectivo realizado por Barker y sus colaboradores, muestra cómo adultos de mediana edad, con historia de circunferencia abdominal pequeña al nacimiento (como reflejo del tamaño hepático

comprometido debido al retraso del crecimiento intrauterino), tienen valores más elevados de colesterol total, LDL-colesterol y apolipoproteína B, independientemente de la edad gestacional (31). Sin embargo, la relación entre éstos parámetros y el peso al nacimiento no consigue alcanzar la significación estadística.

E. Louise Thomas por un lado, y P.E. Breukhoven por otro, describen cómo un grupo de jóvenes exprematuros presenta un tejido adiposo tanto troncular-abdominal como total mayor y un depósito ectópico de lípidos con respecto a los que fueron recién nacidos a término (32,33).

Los datos aportados por la literatura en este tema son contradictorios y no han conseguido demostrar la presencia de una asociación robusta entre el peso al nacimiento y el perfil lipídico. Además, la información disponible es difícil de comparar debido a las grandes diferencias existentes en las poblaciones a estudio en términos de edad, género y origen étnico o genético (34).

En un meta-análisis realizado por Lauren y colaboradores no se consiguió demostrar un vínculo entre el bajo peso al nacimiento y el perfil lipídico en la vida futura (35). Los autores evaluaron 39 publicaciones, que incluían tanto población infantil como adulta, y únicamente encontraron una relación negativa entre el peso al nacimiento y el nivel de triglicéridos.

*Existen pocos estudios prospectivos realizados en recién nacidos prematuros con el fin de estudiar el perfil lipídico de estos niños y su relación con el peso al nacimiento y, hasta nuestro conocimiento, ninguno que tenga en cuenta el retraso del crecimiento extrauterino.*

## 5.- EL PAPEL DE LA ADIPOSIDAD. LAS ADIPOQUINAS

Aunque el mecanismo permanece sin esclarecer, existe suficiente evidencia a favor de una contribución activa por parte del tejido adiposo en la relación entre la desnutrición intraútero y la insulinoresistencia.

Los recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional muestran una reducción drástica del tejido adiposo en el momento del nacimiento, lo que refleja principalmente una disminución de la acumulación de grasa en los adipocitos (7,8). La recuperación del crecimiento que experimentan estos niños tras el nacimiento se caracteriza por un aumento desproporcionado de la masa grasa en relación con el tejido magro. Este crecimiento graso preferencial conlleva la alteración de la composición corporal en los recién nacidos con bajo peso, de manera que al compararlos con individuos con similares Índices de Masa Corporal, los nacidos PEG tienen un mayor porcentaje de grasa corporal que los nacidos AGA en la edad adulta, incluso sin llegar a ser obesos, lo que sugiere que la distribución de grasa es más importante que el peso per se. La restricción del crecimiento intrauterino no sólo influye en el porcentaje de tejido adiposo futuro, sino también en la distribución preferentemente abdominal del mismo y en la disregulación de sus funciones hormonales.

Un concepto importante a destacar es el de *rebote de adiposidad*: después de los 2 años de edad el grado de obesidad en niños, medido con el IMC, disminuye progresivamente hasta alcanzar un mínimo alrededor de los 6 años, para posteriormente volver a ascender en el llamado “rebote de adiposidad”. La edad en la que suelen sufrir este rebote oscila entre los 3 y los 8 años. Se ha observado cómo rebotes de adiposidad precoces se relacionan con un mayor IMC en la adolescencia y la vida adulta, así como con una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (4). Un rebote de adiposidad precoz se asocia con un índice ponderal menor al nacimiento y al año de edad. Por lo tanto, no son los niños que sufren sobrepeso los que más riesgo tienen de padecer diabetes tipo 2, sino aquellos delgados al nacimiento que tienen una rápida ganancia ponderal posterior.

En los últimos años se ha remarcado el papel del tejido adiposo, que ya no se considera un mero órgano de almacenamiento, sino un verdadero órgano endocrino que ejerce sus funciones por medio de la síntesis y secreción de un

gran número de péptidos y citoquinas, denominados adipoquinas (36). El tejido adiposo consta de dos componentes esenciales, los adipocitos y la matriz estromo-vascular. A las 6 semanas de gestación, ya es posible la identificación de los adipocitos. En este momento, la mayor parte de la grasa se acumula en forma de tejido adiposo marrón, que se encarga del consumo de energía y de la generación de calor, en contraposición al tejido adiposo blanco, destinado al almacenaje de energía en forma de triglicéridos. Tras el nacimiento, el tejido adiposo marrón es sustituido, casi en su totalidad, por tejido adiposo blanco. En la matriz estromal encontramos células del sistema mononuclear-fagocítico, capaces de secretar citoquinas y además se ha demostrado una comunicación bidireccional entre los adipocitos y el sistema nervioso central, hechos que demuestran que el tejido adiposo es catalogable como órgano endocrino.

El desarrollo de obesidad determina la instauración de cambios histológicos, metabólicos y endocrinos en el tejido adiposo blanco. La obesidad de instauración precoz (en la infancia o adolescencia), induce una tasa de reclutamiento de preadipocitos más acelerada que en la edad adulta, lo que determina un incremento de la población celular adipocitaria (*obesidad hiperplásica de los niños*), permitiendo además, al menos durante un tiempo, la existencia de un mayor grado de hipertrofia adipocitaria, que afectaría al patrón de secreción de adipoquinas. Se incrementa así el riesgo de obesidad severa y de sus comorbilidades asociadas.

Veamos detenidamente cada una de las adipoquinas producidas por el adipocito y las funciones que se les atribuyen:

### **Leptina.**

La leptina actúa más como una señal de adiposidad que como una señal de saciedad, correlacionándose sus niveles séricos con el contenido de grasa corporal y fluctuando en relación con los cambios en el mismo y con su contenido en triglicéridos, aunque con una gran variabilidad interindividual para un mismo índice de masa corporal (36). Los niveles de leptina siguen un ritmo circadiano, con mayores niveles nocturnos. Esta adipoquina tiene la capacidad



de actuar tanto a nivel central, modulando la actividad de poblaciones neuronales del hipotálamo y del tronco encéfalo, para que actúen como señal de suficiencia energética; como a nivel periférico, incrementando el gasto energético a nivel de los miocitos. Además, está también implicada en la promoción del crecimiento, el metabolismo mineral óseo, la función inmunitaria, la mitosis celular y la regulación de la secreción hormonal de la mayor parte de los ejes hipotálamo-hipofisarios.

La deficiencia congénita de leptina se asocia a hiperfagia y obesidad. Sin embargo, la hiperleptinemia que sufren los individuos obesos no es capaz de estimular la pérdida de peso, lo que sugiere que un estado de cierta resistencia a la leptina está relacionado con el desarrollo de obesidad (37).

Existe una influencia bidireccional entre leptina e insulina, de modo que la hiperinsulinemia exagera la producción de leptina, al tiempo que la elevación de la leptina sérica intensifica la resistencia periférica a la insulina (36).

Los recién nacidos prematuros y aquellos con bajo peso para la edad gestacional muestran niveles más bajos de leptina que los recién nacidos a término y con peso adecuado a la edad gestacional. De forma opuesta, los recién nacidos macrosómicos presentan una elevación de la leptina circulante. Sin embargo, esta reducción de los niveles de leptina circulantes observados en los recién nacidos de bajo peso, aumentan postnatalmente hasta niveles mayores que los encontrados en recién nacidos de peso adecuado en la infancia, juventud y edad adulta; lo que sugiere o bien una resistencia adaptativa a la leptina con el fin de favorecer el catch-up, o bien una disfunción de los adipocitos asociada al retraso del crecimiento intrauterino (37,38).

El índice de masa corporal parece el mejor predictor de los niveles séricos de leptina. Existe una tendencia a la mayor concentración de leptina en las niñas que en los niños nacidos a término, pero no en aquellas nacidas prematuramente. Los niveles de leptina aumentan, de manera significativa, a lo largo del desarrollo puberal fundamentalmente en las niñas, lo que se ha interpretado como una señal de suficiencia energética para el desarrollo sexual y el establecimiento de la función reproductora.

Esta hormona se produce tanto en el tejido adiposo materno como en el fetal y en la placenta, y sus receptores abundan en el endometrio, el trofoblasto

y el feto (37). Se ha confirmado la existencia de una asociación entre los niveles neonatales de leptina y el contenido mineral óseo y la densidad ósea, lo que apoya la existencia de un papel de la leptina en el proceso de remodelado óseo fetal.

Timo Hytinantti y su grupo estudiaron las cifras de leptina en el cordón umbilical de prematuros expuestos a preeclampsia materna y describen unas cifras de leptina mayores en estos niños que podrían responder a una respuesta adaptativa al estrés (39). Otros estudios han encontrado una relación positiva entre los niveles de leptina en el cordón umbilical y el peso al nacimiento (40–42).

Yanni y sus colaboradores en un estudio transversal reciente realizado en niños de 3 años que fueron prematuros pequeños o adecuados a la edad gestacional, no encuentra diferencias en sus niveles séricos de leptina, receptor de leptina, adiponectina, visfatina o en su sensibilidad a la insulina (43).

El grupo estadounidense de Spear, en un estudio prospectivo realizado en prematuros menores de 32 semanas con peso al nacimiento adecuado a la edad gestacional, observa cómo los niveles de leptina son muy bajos en esta población comparados con los recién nacidos a término, niños y adultos y no presentan cambios apreciables durante el ingreso y hasta el momento del alta hospitalaria (44). Especulan con la posibilidad de que las cifras tan bajas de leptina en esta población se deban a la escasa cantidad de tejido adiposo que presentan, que no sería suficiente para aumentar la producción de la misma, o bien a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal.

En un estudio de Migdalia Resto y su grupo, publicado en el *Pediatrics* en 2001, encuentran niveles de leptina menores en prematuros alimentados con leche materna frente a la fórmula adaptada, sugiriendo así, que la alimentación con fórmula pueda aumentar el riesgo de obesidad posterior (45).

## **Adiponectina.**

La adiponectina es sintetizada fundamentalmente en el tejido adiposo blanco subcutáneo. La forma más abundante en suero es la de alto peso molecular, que se ha postulado como la determinante de las acciones metabólicas de la adiponectina; de hecho, parece que el grado de sensibilidad a la acción periférica de la insulina se correlaciona mejor con el cociente entre adiponectina de alto peso molecular en relación a la total, que con los niveles totales circulantes de esta adipoquina (36,46). La adiponectina ejerce su acción sobre el músculo, el hígado y el tejido adiposo, resultando en un incremento de la sensibilidad a la captación periférica de glucosa inducida por la insulina y en la promoción de la oxidación de los ácidos grasos y de un perfil de apoproteínas beneficioso. Existe evidencia de la implicación de la adiponectina en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, con disminución de los niveles de la misma en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de manera independiente a su grado de adiposidad. Además, la adiponectina producida por los adipocitos localizados en el tejido adiposo perivascular ejerce un efecto beneficioso inhibiendo el desarrollo de arteriosclerosis. La hipoadiponectinemia se ha relacionado con un mayor riesgo de síndrome metabólico, hipertensión, dislipemia y enfermedad cardiovascular (47). En modelos animales se ha comprobado que la administración exógena de adiponectina puede revertir situaciones de insulino-resistencia. El mecanismo bioquímico pasaría por la activación de la 5'- AMP proteín quinasa (AMPK), que provocaría la fosforilación de la acetil-coenzima A carboxilasa y la oxidación de los ácidos grasos en los miocitos y hepatocitos, regulando así directamente el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (48).

En los recién nacidos, al igual que ocurre con la leptina, existe una correlación positiva entre los niveles de adiponectina, la edad gestacional y el peso en el momento del nacimiento, con niveles más altos en el sexo femenino. Se postula que tiene un papel en el crecimiento fetal, probablemente potenciando el efecto de la insulina a través del aumento de la sensibilidad a la misma (37). En el momento del nacimiento, los niveles de adiponectina duplican o triplican a los del adulto, con un posterior descenso y desaparición de su correlación positiva con el peso hacia los dos años de vida; de manera

que, en adolescentes obesos, ya se observa una correlación negativa entre el contenido graso corporal, la resistencia a la insulina y los niveles circulantes de adiponectina. La reducción ponderal se asocia a un incremento de los niveles circulantes de adiponectina a cualquier edad.

La asociación entre el bajo peso al nacimiento y los niveles de adiponectina no se ha encontrado de manera constante en la literatura. Jaquet y su grupo de investigación describe unos niveles de adiponectina significativamente disminuidos en adultos con antecedentes de haber nacido con un peso bajo para la edad gestacional, en relación con los que fueron adecuados a la edad gestacional (49). Otra serie de estudios encuentra niveles de adiponectina particularmente bajos al nacimiento en aquellos recién nacidos de bajo peso que realizan el catch-up postnatal con respecto a los que no lo realizan, por lo que podría actuar como factor predictor de una futura resistencia a la insulina (50,51).

El grupo chileno de Soto, estudió la asociación entre los niveles de adiponectina, el patrón de crecimiento postnatal y la sensibilidad a la insulina en una cohorte prospectiva de recién nacidos a término con peso pequeño y adecuado a la edad gestacional (21). Observaron una caída en las cifras de adiponectina desde el nacimiento a los 2 años de edad, siendo este descenso menor en las niñas. No encuentran diferencias en los valores de adiponectina entre los recién nacidos de peso adecuado y pequeño para la edad gestacional, ni relación entre adiponectina y sensibilidad a la insulina. Únicamente en el subgrupo de peso pequeño para la edad, describen una relación inversa entre la caída de los niveles de adiponectina y la ganancia de peso. Finalmente, en el análisis multivariante, encuentran que el principal factor asociado a la adiponectina es la edad postnatal, y proporciona unos valores de referencia de la misma que varían entre 61,1 +/-19 ug/ml al nacimiento y 12,1 ug/ml (4,6-20,8) en la adolescencia.

El grupo griego de Evagelidou y sus colaboradores realiza una serie de estudios retrospectivos en niños que fueron al nacimiento pequeños, grandes y adecuados a la edad gestacional, encontrando cómo los niveles de adiponectina son significativamente mayores a la edad de 6-8 años en los niños con un peso al nacimiento pequeño para su edad gestacional, y en aquellos que no consiguen realizar el catch-up postnatal, pero también en

aquellos con un peso al nacimiento grande para la edad gestacional. Esto último podría explicarse porque el catch-up negativo que estos niños sufren tras el nacimiento acarrearía un aumento de los niveles de adiponectina o bien porque los recién nacidos grandes para la edad gestacional tuvieran un aumento de adiponectina genéticamente predeterminado (52,20).

En un estudio transversal reciente, Nakano y sus colaboradores encuentran que la acumulación de grasa subcutánea contribuye al aumento de las cifras de adiponectina en 53 recién nacidos prematuros de menos de 34 semanas de edad gestacional; sin embargo observan que la acumulación de grasa visceral no ejerce ningún efecto en dichas cifras (53).

También en prematuros centra su trabajo Tania Siahianidou, quien describe que los niveles de adiponectina son menores en prematuros en el momento del alta que en recién nacidos a término, aunque tras ajustar los resultados por el peso, la prematuridad deja de tener un efecto significativo (54). Además en el grupo de prematuros encuentra una relación entre los niveles de adiponectina y la restricción del crecimiento intrauterino y la ganancia de peso.

### **Visfatina**

Inicialmente se pensaba que esta adipoquina era producida por el tejido adiposo visceral, pero estudios recientes demuestran que la fuente fundamental de producción son los leucocitos, lo cual señala que sus acciones estarían mayoritariamente relacionadas con la inflamación y no con la regulación metabólica (36). El papel fisiopatológico de la visfatina en humanos todavía es controvertido y en gran medida desconocido.

Los niveles de visfatina durante el periodo fetal son elevados, manteniendo una correlación positiva con el peso corporal, tanto en recién nacidos a término como en prematuros. Existe también una correlación positiva entre los niveles de visfatina y el índice de masa corporal.

Se han descrito mayores niveles de visfatina en recién nacidos de bajo peso, respecto a recién nacidos de peso adecuado, probablemente debido al

aumento de adiposidad visceral o al desarrollo alterado del tejido adiposo de estos niños (37).

### **Vaspina**

Su expresión se ha comprobado tanto en el tejido adiposo subcutáneo como en el visceral (36). Hasta ahora no se han podido establecer correlaciones significativas entre vaspina, índice de masa corporal, resistencia a la insulina medida por índice HOMA o insulinemia, en niños ni en adultos sanos, aunque sí en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En recién nacidos, las concentraciones de vaspina no muestran relación con los niveles de insulina ni con el peso al nacimiento. Durante la pubertad se observan niveles estables en los niños y progresivamente más altos en las niñas, sin relación con el índice de masa corporal.

### **Omentina**

Es producida por el tejido adiposo visceral y se postula que podría actuar incrementando la captación de glucosa mediada por insulina, inhibiendo la inflamación y la angiogénesis y provocando vasodilatación arterial, lo que en conjunto protegería del desarrollo de síndrome metabólico (36).

En adultos, sus niveles plasmáticos aparecen disminuidos en casos de obesidad o resistencia a la insulina, mientras que la información disponible en niños es mínima.

*→ Cabe destacar otras citoquinas pro-inflamatorias que, si bien también se producen en el tejido adiposo, su secreción ocurre mayoritariamente en las células del sistema mononuclear-fagocítico de cualquier localización anatómica:*

## **Resistina**

Secretada por adipocitos y células mononucleares del tejido adiposo. Aunque su principal efecto es pro-inflamatorio, recientes estudios han demostrado la existencia de un riesgo incrementado de obesidad y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con niveles elevados de resistina (36). Parece que ejerce su acción inhibiendo la función de la insulina en los tejidos periféricos (37).

En recién nacidos, los niveles de resistina de los prematuros son superiores a los de los recién nacidos a término, lo cual podría reflejar la mayor prevalencia de un entorno pro-inflamatorio en estos embarazos.

Estudios recientes han demostrado la presencia de niveles elevados de resistina en sangre de cordón umbilical, indicando un potencial papel en la homeostasis energética fetal y la formación del tejido adiposo intraútero (37).

## **Interleuquina 6 y Factor de necrosis tumoral alfa**

Los monocitos y macrófagos del tejido adiposo producen citoquinas inflamatorias como la IL-6 y el FNT-alfa. Estas citoquinas también son producidas por la placenta durante la gestación (37). La producción de ambas citoquinas por el tejido adiposo es mayor en estados de obesidad (36).

Los niveles de IL-6 son mayores en prematuros que en recién nacidos a término, sin embargo, son más bajos en niños con bajo peso al nacimiento, que en aquellos adecuados a la edad gestacional. No se observan cambios en los niveles de TNF-alfa en relación con la edad gestacional ni con el peso al nacimiento.

Los niños obesos presentan niveles elevados de IL-6 y de TNF-alfa. Ambas citoquinas muestran una correlación positiva con el índice de masa corporal, reduciéndose los niveles de IL-6 en un corto período de tiempo tras la reducción ponderal, mientras que los niveles de TNF-alfa precisan una reducción ponderal mantenida en el tiempo para experimentar dicho descenso. Además, los niveles de IL-6 se han correlacionado también con los índices de resistencia a la insulina.

### **Gherlina**

Es producida fundamentalmente por el estómago, pero también por otros tejidos, incluyendo la pituitaria y la placenta (37). Tiene un potente efecto orexigénico, adipogénico y aumenta la liberación de GH, lo que facilita la ingesta de alimentos y el almacenamiento de grasa. A este respecto, las concentraciones de gherlina aumentan con el ayuno y disminuyen tras la alimentación, lo que sugiere que podría ser un vínculo importante entre la nutrición y el crecimiento. La presencia de concentraciones significativas de gherlina en sangre de cordón y su relación inversa con el peso al nacimiento, se ha demostrado en los últimos años, de forma que hay aumento de gherlina en neonatos con restricción del crecimiento intrauterino. Este hallazgo se atribuye al estado de subnutrición fetal y a un papel adaptativo de la gherlina en la malnutrición. Además se sabe que en neonatos PEG hay un aumento de los niveles basales de GH, que podrían ser consecuencia de los elevados niveles de gherlina. Con el tiempo, estas concentraciones elevadas de gherlina, pueden servir para estimular el apetito durante el catch-up postnatal.

### **Apelina**

Producida por varios órganos, incluyendo el cerebro, los pulmones, la mama y el tracto gastrointestinal parece tener una acción angiogénica fundamental para el normal desarrollo de los vasos y la proliferación celular endotelial (37). También se han demostrado niveles elevados de esta adipoquina en sangre de cordón, indicando un potencial papel en el crecimiento intrauterino. La apelina está regulada positivamente por la obesidad y la hiperinsulinemia.



## **6.- PREMATURIDAD Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRAUTERINO**

Aunque no hay consenso entre autores, se suele usar el término restricción del crecimiento extrauterino (RCEU) para referirse a aquel recién nacido prematuro que presenta valores de crecimiento por debajo de lo esperado, es decir, por debajo del percentil 3 o del percentil 10 en las curvas de crecimiento intrauterino (55), a las 36 semanas de edad corregida o en el momento del alta de la Unidad Neonatal (9,10,47,56–59). Otros autores lo definen como la disminución de más de 2 puntos en el z-score de peso, talla o PC desde el momento del nacimiento hasta el momento del alta hospitalaria (60).

La incidencia del RCEU varía en los diferentes estudios entre el 28% y el 56,8% para el peso, entre el 34% y el 49% para la talla y entre el 6% y el 16% para el PC (56–58). Los factores que se encuentran asociados a este RCEU en los distintos trabajos, son la edad gestacional al nacimiento, el peso al nacimiento, el sexo masculino y otra serie de factores relacionados con el mayor grado de gravedad durante el ingreso (duración de la estancia hospitalaria, necesidad de ventilación en el primer día de vida, historia de enterocolitis necrotizante, necesidad de soporte respiratorio a los 28 días de vida u oxígeno a las 36 semanas de edad corregida, tratamiento con corticoides durante el ingreso, días de vida a los que se inicia alimentación con lactancia materna, días que se tarda en alcanzar nutrición enteral total y días que se tarda en recuperar el peso al nacimiento).

La mayoría de estudios que relacionan el bajo peso al nacimiento con un aumento de riesgo cardiovascular están realizados en recién nacidos a término. Menos estudiada ha sido la población de prematuros, en la que algunos autores defienden que también hay un riesgo aumentado de resistencia insulínica (7) y otros componentes del síndrome metabólico, aunque no está muy claro si la causa es la prematuridad en sí misma o la desnutrición que la mayoría de estos niños sufre en sus primeras semanas de vida. Hay que tener en cuenta que los recién nacidos prematuros transcurren los primeros

momentos de sus vidas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, con múltiples complicaciones que aumentan sus requerimientos nutricionales, que difícilmente pueden ser satisfechos (61,62), lo que conlleva en estos niños una situación de RCEU, de manera que un número importante de ellos llega a la edad del término con un peso por debajo de los percentiles adecuados para la edad gestacional, independiente de que fuera o no pequeño para la edad gestacional en el momento del nacimiento. No contamos con muchos datos acerca de si esta restricción del crecimiento postnatal se relaciona también con efectos cardiovasculares adversos a medio-largo plazo.

Embleton y colaboradores encuentran que la ingesta de nutrientes postnatal sub-óptima explica el 45% del retraso del crecimiento de estos niños, el peso al nacimiento explica el 7% y el resto quedaría explicado por factores no nutricionales (62).

Un estudio multicéntrico, realizado en varios hospitales de Shanghai, remarca la importancia de contar con equipos multidisciplinares que aseguren un manejo nutricional adecuado de nuestros prematuros durante su ingreso, de cara a disminuir la incidencia del RCEU (56,61).

Además, una proporción significativa de la población de prematuros que ha sufrido RCEU muestra también un crecimiento retardado durante la infancia temprana, lo que sugiere la necesidad de un seguimiento clínico estrecho de estos niños para determinar su potencial teórico de crecimiento e implementar estrategias de intervención efectivas (59,63).

Como ya hemos comentado con anterioridad, existe sobrada evidencia de que eventos ocurridos en la vida intrauterina pueden inducir cambios en el tejido adiposo y en la programación metabólica, dado que ocurren en un período ventana crítico del desarrollo orgánico, cuando cambios funcionales pueden convertirse en permanentes, alterando definitivamente los mecanismos metabólicos. El período postnatal temprano se considera otro período ventana crítico, de manera que alteraciones en el crecimiento del niño podrían tener también efectos negativos a largo plazo (47).

Se postula que la malnutrición postnatal inicial que sufren los recién nacidos prematuros con RCEU, lleva a los neonatólogos a la sobrenutrición de estos niños, como un intento de alcanzar el catch-up en peso lo antes posible. Esta sobrenutrición relativa afectaría a la función del tejido adiposo, lo que

provocaría alteraciones en el patrón de secreción de adipoquinas y un estado pro-inflamatorio de bajo grado, que podría tener consecuencias futuras (47,64).

En varios estudios recientes, realizados en nuestro país por Ortiz-Espejo y colaboradores, analizan las alteraciones metabólicas y las concentraciones de adipoquinas en niños prepuberales con historia de RCEU (47,63). Para ello incluyen en el estudio a 38 niños con una edad media de 8,5 años, que fueron prematuros con un peso al nacimiento igual o menor a 1500 g, todos ellos adecuados a la edad gestacional y con historia de RCEU (peso por debajo del percentil 3 a las 36 semanas de edad corregida o en el momento del alta) y los comparan con una población de 123 niños que fueron recién nacidos a término sanos. Encuentran que los niños que habían sufrido RCEU tienen un peso, una talla y un IMC en la edad prepuberal menor que los controles a término sanos. Sin embargo, presentan unas cifras de glucosa, GGT, tensión arterial sistólica y diastólica mayores y unos valores de HDL-colesterol y ferritina menores que el grupo control. En cuanto a las adipoquinas, objetivan unas concentraciones de adiponectina significativamente menores y unos niveles de resistina significativamente mayores en los que sufrieron RCEU, sin encontrar diferencias en la leptina. Las concentraciones de adiponectina se correlacionaron negativamente con los valores de tensión arterial sistólica y de HDL-colesterol en el grupo de RCEU, y los valores de leptina se correlacionaron positivamente con el IMC, la insulinemia y la resistencia a la insulina medida con el índice HOMA.

## 7.- PREMATURIDAD Y NUTRICIÓN

Los bebés prematuros son muy susceptibles a sufrir restricción del crecimiento extrauterino. Sin el apoyo nutricional adecuado y temprano pueden acumular rápidamente importantes déficits nutricionales, fundamentalmente de energía y proteínas, que posteriormente resultan muy difíciles de remontar antes del alta hospitalaria. La insuficiente ingesta de nutrientes en recién nacidos prematuros tiene muchas consecuencias adversas teóricas. Además de retraso del crecimiento, desnutrición y pobres resultados cognitivos a medio-largo plazo, puede conducir a una mayor vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas derivada de una respuesta inmune subóptima, un mayor agravamiento de lesiones pulmonares debido a la debilidad muscular, una función reparadora de tejidos alterada, un aumento de la toxicidad del oxígeno causada por la producción de glutatión deteriorada, y el subdesarrollo general de todos los órganos. La relación entre la desnutrición y el cerebro en desarrollo es clara. De hecho, las proteínas parecen ser el componente nutricional crítico en este aspecto, de manera que el crecimiento cerebral y el desarrollo de las funciones cognitivas están directamente relacionados con la ingesta de proteínas durante el período neonatal en recién nacidos prematuros (65–67).

Un trabajo ya clásico realizado por Lucas y su grupo de investigación a finales de los años 80, randomiza a un importante número de prematuros a recibir 4 semanas de leche materna de donante no fortificada versus una fórmula de prematuros (con mayor aporte proteico y de minerales), siempre y cuando fuera necesario suplementar la leche materna de su propia madre. Encuentran mejores resultados neurológicos en las áreas de motricidad fina, adaptativa, lenguaje y social, así como un mayor cociente de desarrollo en la cohorte suplementada con fórmula de prematuros a los 18 meses de edad corregida (68). En el seguimiento de estos niños se objetivaron mayores volúmenes del núcleo caudado, medido mediante resonancia magnética y coeficiente intelectual más alto a los 16 años de edad en el grupo que recibió fórmula (69,70).

En otro estudio mucho más reciente publicado en el Pediatrics en el año 2009, se estudió la relación entre el aporte proteico y calórico en las primeras semanas de vida en prematuros de muy bajo peso y los resultados neurológicos a los 18 meses de edad corregida y encontraron que los índices de desarrollo neurológico se incrementaron en 8,2 y 4,6 puntos, respectivamente, por cada gramo de proteína / kg / día extra o cada incremento de 10 kcal / kg / día que recibieron los niños durante la primera semana de vida (71). Las ingestas nutricionales recibidas durante las siguientes semanas de vida no mostraron correlación con resultados neurocognitivos.

Los beneficios de una dieta rica en proteínas y calorías se han demostrado también en recién nacidos prematuros y a término con daño cerebral perinatal, en los que se ha visto que la administración de un 120% de las recomendaciones estándar de proteínas y calorías se relaciona con el aumento del perímetro cefálico a la edad corregida de 12 meses, así como con un diámetro axonal en el tracto corticoespinal significativamente mayor (72).

Se entiende crecimiento postnatal adecuado en los recién nacidos prematuros como aquel que imita la velocidad de crecimiento intraútero del tercer trimestre, ya que éste último se asocia a un desarrollo óptimo cerebral, de perímetro cefálico y a unos resultados de desarrollo neurológico adecuados en la primera infancia.

El objetivo inmediato de la nutrición postnatal es proporcionar energía suficiente al recién nacido para mantener el estado anabólico del feto y una cantidad proteica ideal para promover el aumento de la masa corporal magra (73).

La identificación del fallo en el crecimiento postnatal es, por tanto fundamental y, para ello, solemos usar el cálculo de la velocidad de crecimiento en g/kg/día, que representa la variabilidad en las mediciones diarias. La velocidad de crecimiento generalmente aceptada como óptima para un recién nacido es de 15 g / kg / día para el aumento de peso y 0,9 cm / semana para el perímetro cefálico y la longitud, aunque el patrón de crecimiento ideal de los bebés prematuros es verdaderamente indefinido.

Las tablas de crecimiento son otra herramienta frecuentemente utilizada para

evaluar la adecuación del crecimiento en recién nacidos. Pero la mayoría de las curvas neonatales no reflejan la disminución en el peso que ocurre justo después del nacimiento, el llamado "nadir postnatal".

En un estudio publicado en el *Pediatrics* en el año 2006 (74), dividieron a los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento en 4 cuartiles según su velocidad de crecimiento y observaron cómo aquellos niños del cuarto cuartil que aumentaron de peso un promedio de 21 g / kg / día veían reducida significativamente su probabilidad de desarrollar parálisis cerebral con respecto a aquellos del primer cuartil que aumentaron de peso un promedio de 12 g / kg / día durante su hospitalización. Otras comorbilidades importantes como la enterocolitis necrotizante, la sepsis de aparición tardía y la displasia broncopulmonar también fueron menos frecuentes en los recién nacidos con mayor velocidad de crecimiento.

En los últimos años se observa un cambio en la mentalidad neonatológica con la introducción en las Unidades Neonatales de la mal llamada "nutrición agresiva" para referirse a aquella nutrición intensiva, que defiende el inicio de la nutrición parenteral inmediatamente después del nacimiento, con el fin de asegurar un aporte precoz de nutrientes, especialmente proteínas, que ayuden al recién nacido a mantener el estado anabólico (75–77). Parte de la premisa de que un nacimiento prematuro es una emergencia nutricional y por tanto, recomienda iniciar el aporte de proteínas con 2,5-3 g/Kg/día y, aunque en las primeras 24 horas de vida podrían ser aceptables aportes algo menores, nunca descenderán de 1,5 g/Kg/día, dado que éstos son los aportes mínimos necesarios para conseguir un balance proteico positivo (66,75,78,79). La dosis proteica se incrementará hasta un máximo de 3,5-4 g/Kg/día en los prematuros menores de 30 semanas de edad gestacional y hasta 2,5-3,5 g/Kg/día en aquellos mayores de 30 semanas. La dosis de proteínas por vía parenteral se podrá ir reduciendo conforme se consiga avanzar con la nutrición enteral. Un trabajo reciente demuestra que los bebés que reciben un aporte proteico de 3 g/kg/día inmediatamente después del nacimiento sufren menor restricción del crecimiento a las 36 semanas edad gestacional, en comparación con los bebés que reciben cantidades idénticas de aminoácidos después de 48 horas de vida (79).

En cuanto al aporte de hidratos de carbono y, dado que el objetivo es el de

maximizar el aporte de energía, esta nueva forma de nutrición propone el uso de insulina cuando un ritmo de infusión de glucosa de 6 mg/Kg/min o menos produzca hiperglucemia en el paciente. El aporte lipídico comenzará en las primeras 24 horas de vida con una dosis inicial de 1 mg/Kg/día que se podrá incrementar gradualmente hasta 3 mg/Kg/día. La nutrición enteral también se iniciará, si es posible, durante el primer día de vida.

Las principales preocupaciones que despierta este nuevo modelo de nutrición tienen que ver con la potencial toxicidad, la uremia y la acidosis metabólica que teóricamente podrían derivarse de un aporte proteico elevado; así como la necesidad de un mayor aporte de calorías no proteicas para conseguir el adecuado metabolismo de dichas proteínas. Sin embargo, trabajos recientes han demostrado que tales preocupaciones son infundadas (66,80).

La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición publicó en 2005 la última guía de alimentación parenteral del recién nacido prematuro, recomendando en la misma dirección que lo anteriormente expuesto, unos aportes proteicos-calóricos mucho mayores que los que se venían administrando hasta el momento (81,82), sin embargo en la realidad de la práctica clínica se ha observado que existe una gran discrepancia entre la ingesta diaria recomendada de principios inmediatos y el consumo real durante las primeras semanas de vida, lo que resulta en déficits nutricionales importantes en los recién nacidos prematuros. Además, también existen importantes diferencias tanto en el momento de inicio de la nutrición parenteral o enteral como en la cantidad nutrientes administrados, entre los diferentes neonatólogos de una misma Unidad neonatal, con un mismo protocolo nutricional (71,83). Estas variaciones podrían ser parcialmente explicadas por el diferente grado de reticencia de los profesionales respecto a la sobrecarga de líquidos y la potencial intolerancia a los aminoácidos intravenosos a dosis altas y a las grasas.

La alimentación enteral es el método de soporte nutricional ideal (84), pero puede ser complicado de utilizar en los primeros días de vida debido a problemas de intolerancia a la alimentación, infecciones, anomalías gastrointestinales, o una función renal todavía no bien establecida o alterada. Por ello, tanto la nutrición parenteral como la nutrición enteral se utilizan en

combinación hasta que los aportes enterales totales puedan ser alcanzados. La leche humana es la primera opción para iniciar la alimentación enteral en prematuros debido a sus efectos tróficos en el tracto gastrointestinal y a sus efectos anti-infecciosos. Pero, a pesar de que el contenido calórico y proteico de la misma es inicialmente alto, las cantidades de todos los nutrientes siguen siendo insuficientes para el recién nacido prematuro, lo que obliga a la utilización de fortificantes de leche materna.

*Todo lo anteriormente expuesto resalta la importancia de un buen manejo nutricional del recién nacido prematuro en el período postnatal temprano y, más concretamente en las primeras semanas de vida.*



## **JUSTIFICACIÓN**



Aunque contamos con abundante literatura sobre la relación entre el síndrome metabólico y los recién nacidos a término pequeños para la edad gestacional, los conocimientos de este tema en la población de recién nacidos prematuros son mucho más limitados. Además, la prematuridad conlleva un mayor riesgo de retraso del crecimiento extrauterino, lo que no está muy claro si podría influir en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares futuras en esta población. Encontramos escasos trabajos que aborden este tema, siendo la mayoría de ellos retrospectivos, realizados sobre poblaciones que nacieron hace más de una década.

Así, existe una laguna de conocimiento acerca de la influencia de la prematuridad en sí misma, del retraso del crecimiento extrauterino ligado a la prematuridad y de la nutrición postnatal temprana sobre el desarrollo de complicaciones futuras.

Además, en los últimos años, se ha descubierto el importante papel que podría jugar el tejido adiposo. Desde el descubrimiento de las hormonas derivadas de los adipocitos, colectivamente llamadas adipocitoquinas, el tejido adiposo ha dejado de considerarse un órgano de almacenamiento inactivo, pasando a ser un auténtico órgano endocrino, que secreta gran variedad de moléculas bioactivas implicadas en la regulación del metabolismo, la homeostásis energética y el crecimiento fetal. Poco se sabe, sin embargo, acerca de la implicación de las adipocitoquinas en el crecimiento postnatal de los recién nacidos prematuros. Parece interesante estudiar el comportamiento de las principales hormonas derivadas del tejido adiposo en esta población, de cara a entender mejor la fisiopatología de la restricción del crecimiento extrauterino y proporcionar un mejor manejo nutricional durante el ingreso y durante el seguimiento de estos niños, con el fin de minimizar las consecuencias metabólicas a largo plazo.

En España, se ha observado un aumento de las tasas de prematuridad y una disminución de la morbimortalidad de los grandes prematuros en los últimos 20 años. Según la Asociación Española de Pediatría, la tasa de prematuridad global aumentó desde un 5,84% en 1996 hasta un 6,84% en el 2006, con variaciones entre las distintas comunidades autónomas y los distintos hospitales (85,86). El subgrupo de los recién nacidos con peso al nacimiento menor de 1500g aumentó también del 0,62% en el año 1996 al

0,75% en el 2006. El Instituto Nacional de Estadística publicó que en 2011 ocurrieron 30.998 nacimientos prematuros, lo que supuso un 6,3% de todos los nacimientos de ese año.

En el Hospital General Universitario de Alicante, hospital terciario de referencia en Neonatología para la provincia, durante el año 2014 nacieron 90 niños con 32 semanas de edad gestacional o menos, lo que supone el 14% de los ingresos en la Unidad de Neonatología. Considerando únicamente el peso al nacimiento, 59 niños nacieron con 1500 g o menos, de los cuales 30 pesaron 1000 g o menos. Dado que los prematuros suponen cada vez un colectivo más numeroso, es importante ampliar los conocimientos acerca de sus problemas específicos con la finalidad de diseñar un óptimo seguimiento y mejorar el pronóstico a largo plazo de esta población.

## **HIPÓTESIS**



Teniendo en cuenta que los recién nacidos a término PEG tienen un aumento de riesgo metabólico en la vida futura, y considerando que la mayoría de los prematuros transcurren sus primeras semanas de vida extrauterina en las UCI neonatales en un ambiente adverso con múltiples complicaciones, que condicionan una subnutrición y la consiguiente restricción del crecimiento extrauterino, planteamos como hipótesis de trabajo que la prematuridad no es en si misma un factor de riesgo para complicaciones metabólicas futuras, sino que este riesgo va ligado a la desnutrición extrauterina que sufren gran parte de los prematuros.

Los recién nacidos prematuros que sufren restricción del crecimiento extrauterino presentarán las mismas alteraciones en el adipocito que sufren los recién nacidos con retraso del crecimiento intrauterino, lo que conllevará alteraciones en la síntesis y secreción de adipoquinas por parte del tejido adiposo y un aumento del riesgo de sufrir enfermedades metabólicas y cardiovasculares en el futuro. Sin embargo, aquellos prematuros que alcancen las 36 semanas de edad corregida con un peso adecuado a la edad gestacional se comportarán de manera similar a la población de recién nacidos a término sanos.





## **OBJETIVOS**



## Objetivos Principales

- Evaluar si existen diferencias significativas en las concentraciones de Adiponectina y Leptina (como principales adipocitoquinas derivadas del tejido adiposo) a los 2 años de edad corregida (EC) entre recién nacidos prematuros de 32 semanas o menos que nacen con un peso adecuado a la edad gestacional (AEG) y sufren una restricción del crecimiento extrauterino a las 36 semanas de edad corregida y aquellos que no la sufren. Y entre ambos grupos y una población de recién nacidos a término, de peso adecuado a la edad gestacional.

## Objetivos Secundarios

- Analizar la relación entre los valores de Adiponectina y Leptina a los 2 años de edad corregida y el perfil lipídico a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM), al año y los 2 años de edad corregida (Triglicéridos (TG), colesterol total y LDL-Colesterol) y la adiposidad (medida mediante el Índice de Masa Corporal) al nacimiento, a las 36 semanas de EPM y al mes, 3, 6, 12, 18 y 24 meses de edad corregida, en los 3 grupos de estudio.
- Evaluar si existen diferencias significativas a las 36 semanas de EPM, al año y dos años de edad corregida en cuanto a perfil lipídico (TG, colesterol total y LDL-Colesterol), y obesidad (IMC) entre los 3 grupos de estudio.
- Evaluar la nutrición temprana (intrahospitalaria y extrahospitalaria) hasta los 6 meses de edad corregida y su posible relación con las concentraciones de Adiponectina y Leptina a los 2 años de edad corregida, el perfil lipídico a las 36 semanas de EPM, al año y los 2 años

de edad corregida y la adiposidad al nacimiento, a las 36 semanas de EPM y al mes, 3, 6, 12, 18 y 24 meses de edad corregida.

- Evaluar la posible influencia de los antecedentes familiares y prenatales y de los principales indicadores de gravedad clínica durante el ingreso, en el estado nutricional a las 36 semanas de edad corregida de los recién nacidos prematuros de 32 semanas de edad gestacional o menos.

## **MATERIAL Y MÉTODO**



## 1.- DISEÑO Y SUJETOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo y longitudinal, a dos años de seguimiento; en el que se incluyeron recién nacidos prematuros con edad gestacional (EG) entre 24 y 32+6 semanas y peso al nacimiento adecuado a la edad gestacional, (definido como aquel peso por encima del percentil 3 y por debajo del percentil 97, según las curvas publicadas por Olsen en 2010 (55)), que ingresan en la Unidad Neonatal del Hospital General de Alicante con menos de 12 horas de vida. El período de reclutamiento fue de 25 meses (desde septiembre del 2009 hasta octubre del 2011). Todos los sujetos incluidos en el estudio contaban con consentimiento paterno. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica del hospital.

A las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta de nuestra Unidad, en el caso de que ésta se hubiera producido antes de las 36 semanas, se evaluó el estado nutricional de los sujetos, dividiéndolos en dos cohortes según su peso sea adecuado o no a la edad gestacional en ese momento, es decir, se encuentre por encima o por debajo del percentil 3 según las curvas anteriormente citadas. A estas 2 cohortes se suma una tercera de recién nacidos a término sanos ( edad gestacional entre 37 y 42 semanas) con peso adecuado a la edad gestacional, que permanecieron en la Maternidad de nuestro hospital.

Quedaron excluidos aquellos niños sin posibilidad de seguimiento en nuestra consulta, los trasladados a sus hospitales de origen antes de las 3 semanas de vida o las 34 semanas de EPM, los hijos de madre con diabetes mellitus pregestacional o gestacional insulinizada, los recién nacidos con cromosomopatías, síndromes polimalformativos, patologías quirúrgicas (excepto ligadura del ductus arterioso persistente) u otras patologías crónicas graves que pudieran afectar a su estado nutricional: cardiopatías congénitas cianosantes, displasia broncopulmonar grave con necesidad de ventilación mecánica , CPAP o  $FiO_2 > 30\%$  a las 36 semanas de EPM o al alta, asfisia neonatal grave y PCI grave con tetraparesia espástica y/o retraso mental severo con  $CD < 40$  medido con el test Brunet-Lezine a los 24 meses de edad corregida.

## 2.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Dado que la determinación de adiponeptina se realizaría a los 2 años de seguimiento, para el cálculo muestral nos basamos en datos de la literatura (47). Así, considerando una diferencia de 5 microg/ml entre prematuros con retraso del crecimiento extrauterino y prematuros normonutridos, y teniendo en cuenta además los datos de nuestra unidad de Neonatología, donde la relación entre prematuros de 32 semanas o menos de gestación que a las 36 semanas tienen retraso de crecimiento extrauterino con respecto a los que no lo tienen había sido en los años anteriores al estudio de 1/3 y asumiendo un error alfa de 5% y un error beta del 20%, se determinó que el número de niños a estudiar era de 23 “expuestos” (pretérminos de igual o menos de 32 semanas que a las 36 semanas llegan desnutridos) y de 69 “no expuestos”, normonutridos. En consecuencia, el número de niños “controles” a término con peso adecuado para la edad de gestación también tenía que ser de 23.

A los dos años de comenzado el estudio y teniendo los primeros 15 casos de recién nacidos prematuros con RCEU con analítica de leptina ya realizada, se determinó la potencia del estudio mediante el cálculo de comparación de medias de leptina entre el grupo con RCEU y el grupo sin RCEU a las 36 semanas (2,87 pg/ml vs 0,48 pg/ml) y asumiendo una diferencia de medias a detectar con todos los casos de 1,5 pg/ml con una razón entre tamaños muestrales de 2, obteníamos una potencia del 80%, lo que nos reafirmaba en la elección de un tamaño muestral “a priori” adecuado para los objetivos de la investigación



### 3.- MÉTODO DE MUESTREO

Se incluyeron todos los recién nacidos prematuros de 32 semanas o menos que cumplieron los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión. Respecto a la población de recién nacidos a término sanos, se obtuvo de la Maternidad de nuestro hospital durante los últimos 3 meses de recogida de pacientes.

### 4.- VARIABLES (Hojas de recogida de datos en los anexos 1 y 2)

De cada uno de los sujetos incluidos en el estudio se recogieron antecedentes familiares y perinatales, variables nutricionales, variables analíticas y variables antropométricas. Además, en los recién nacidos prematuros se recogieron también variables de gravedad durante el ingreso.

▪ *ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERINATALES DE INTERÉS:* recogidos a través de un cuestionario realizado a los padres en el momento de la inclusión del paciente en el estudio.

- Edad Gestacional según fecha de última regla y corregida por ecografía en el primer trimestre en caso de que el ginecólogo lo considerara necesario.
- Sexo.
- Historia Familiar de Diabetes Mellitus tipo 2, en familiares de primer y segundo grado.
- Historia Familiar de Hipertensión arterial que requiere tratamiento en familiares de primer y segundo grado.
- Diabetes gestacional no insulinizada.
- Hipertensión arterial gestacional que requiere tratamiento.

- Preeclampsia : Hipertensión (TAS  $\geq$ 140 mmHg y/o TAD  $\geq$ 90 mmHg, en dos tomas separadas 6 horas tras 10 minutos de reposo con la gestante sentada, los pies apoyados y el brazo a la altura del corazón) y proteinuria (presencia de  $>$ 300 mg de proteínas en orina de 24 horas y/o ratio proteínas/creatinina  $>$ 30 mg/mmol (o 0.265 mg/mg) en un muestra de orina en ausencia de infección urinaria).
- Eclampsia: Madre con preeclampsia grave + convulsiones o coma.
- Enfermedad Renal materna (cualquiera).
- Enfermedad del Colágeno materna (cualquiera).
- Otras enfermedades maternas que puedan provocar hipoxia (cardiopatía cianógena, EPOC, anemia crónica...)
- Peso materno en Kg previo al embarazo.
- Ganancia de peso en Kg durante el embarazo.
- Talla materna y paterna en cm.
- Raza materna y paterna: Caucásica, negra, gitana, asiática, latino americana u otras.
- Edad materna.
- Consumo materno de tabaco durante el embarazo (cualquier cantidad).
- Consumo materno de alcohol durante el embarazo (cualquier cantidad).
- Consumo materno de otras drogas o fármacos durante el embarazo en cualquier cantidad (warfarina, anticomiciales, antineoplásicos, antagonistas del ácido fólico...).
- Infección connatal con IgM positiva: Rubeola, Toxoplasma, Citomegalovirus, VHS, VIH, Sífilis...
- Otras infecciones (Paludismo, tripanosomiasis, Chagas...)
- Glucocorticoides prenatales (1 o 2 dosis)
- Gestación Múltiple
- Recién nacido pequeño para la edad gestacional (peso al nacimiento por debajo del percentil 3 para la edad gestacional en las curvas de crecimiento intrauterino publicadas por Olsen en 2010 (55)) en embarazos anteriores.
- Factores útero-placentarios que puedan provocar retraso del crecimiento intrauterino: placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, infarto placentario, hemangioma placentario, cordón velamentoso u otros.

- **VARIABLES CLÍNICAS DE GRAVEDAD DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN:** recogidas al alta del paciente a domicilio mediante revisión de la historia clínica.
  - Días de tratamiento antibiótico.
  - Horas de soporte Inotrópico.
  - Número de transfusiones de Concentrado de hematíes.
  - Número de transfusiones de Plaquetas.
  - Número de transfusiones de Plasma fresco congelado.
  - Días de Ventilación Mecánica ( a partir de 12 horas se contabiliza como día completo).
  - Días de CPAP nasal ( a partir de 12 horas se contabiliza como día completo).
  - Días que ha recibido FiO2 suplementaria ( a partir de 12 horas se contabiliza como día completo).
  - Displasia broncopulmonar: Se considera que existe Displasia Broncopulmonar si a las 36 semanas de EPM o en el momento del alta a domicilio el paciente ha precisado tratamiento con oxígeno suplementario >21% durante 28 días o más. Se clasifica en *Leve* si a las 36 semanas de EPM o el alta respira aire ambiente, *Moderada* si precisa FiO2 < 30% y *Grave* si precisa 30% o más y/o CPAP o ventilación mecánica, siendo ésta última criterio de exclusión.
  - Tratamiento para la Displasia broncopulmonar: corticoides inhalados, corticoides sistémicos, diuréticos, broncodilatadores inhalados, otros (cualquier dosis).
  - Presencia de Ductus arterioso persistente
  - Tratamiento del Ductus arterioso con Ibuprofeno (cualquier número de dosis)
  - Tratamiento quirúrgico del Ductus arterioso
  - Días de ingreso.
  - Escala de gravedad durante el ingreso NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System). 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 (87).

- *VARIABLES NUTRICIONALES DURANTE EL INGRESO*: recogidas al alta del paciente a domicilio mediante revisión de la historia clínica.
  - Días de dieta enteral a lo largo de su estancia hospitalaria ( a partir de 12 horas se contabiliza como día completo).
  - Días de vida al alcanzar la nutrición enteral total.
  - Días de nutrición parenteral exclusiva ( a partir de 12 horas se contabiliza como día completo).
  - Total de días de nutrición parenteral ( a partir de 12 horas se contabiliza como día completo).
  - Días con lactancia materna exclusiva o mayoritaria (4 o más tomas de leche materna al día).
  - Días de lactancia materna exclusiva o mayoritaria en relación a días de ingreso: Se obtiene mediante una fracción, siendo el numerador los días totales de LM mayoritaria y el denominador los días totales de ingreso.
  - Máxima pérdida de peso ( en porcentaje %).
  - Días de vida a los que recupera el peso al nacimiento.
  - Aporte medio de energía (Kcal/Kg/día), proteínas (g/Kg/día), grasas (g/Kg/día), e hidratos de carbono (HdC) (g/Kg/día) durante el ingreso: Se extraen los datos de la composición de la nutrición parenteral solicitada diariamente para cada paciente, la composición de las fórmulas de prematuros administradas en el Servicio y de una estimación de la composición de la leche materna con y sin fortificar recibida por el sujeto durante su estancia hospitalaria. Se utilizan los datos de composición de leche materna extraídos del protocolo de alimentación del recién nacido de la Asociación Española de Pediatría (88) . Diariamente se registran los aportes enterales y parenterales de cada principio inmediato recibidos por cada paciente en una tabla de Excel, obteniéndose al alta los aportes medios administrados durante todo el ingreso.

▪ **VARIABLES NUTRICIONALES DURANTE EL SEGUIMIENTO POST-ALTA:** recogidas mediante entrevista a los padres en las distintas visitas del seguimiento.

- Semana de edad corregida en la que la leche materna deja de ser exclusiva o mayoritaria.

- Semana de edad corregida en la que inicia lactancia artificial tipo 1.

- Ingesta media de leche (ml/kg/día): se pregunta la ingesta media de leche de la semana previa en el momento de la consulta, tanto al mes de edad corregida como a los 3 y 6 meses o hasta el inicio de la alimentación complementaria.

- Aporte medio de energía (Kcal/kg/día), proteínas (g/kg/día), grasas (g/kg/día) e hidratos de carbono (g/kg/día), calculado a partir de la ingesta media de leche indicada en el apartado anterior, mediante tablas de composición de fórmulas adaptadas o de leche materna (88). Se valora al mes de edad corregida, a los 3 y 6 meses o hasta el inicio de la alimentación complementaria.

▪ **SOMATOMETRÍA:** Se valora al nacimiento, 14 días de vida, 28 días de vida y 36 semanas de edad corregida o en el momento del alta hospitalaria, si ésta ocurriera antes. Posteriormente, durante el seguimiento, se realiza somatometría al mes, 3, 6, 12, 18 y 24 meses de edad corregida.

- Peso: en gramos (g) con balanza digital SECA modelo 335. Se expresa como valor absoluto. A las 36 semanas de edad corregida se clasifica a los pacientes en adecuados o pequeños para la edad gestacional según su peso esté por encima o por debajo del percentil 3 en las curvas de crecimiento intrauterino publicadas por Olsen en 2010 (55). Tras el alta se evalúa el peso mediante las curvas de la OMS (89).

- Talla: en centímetros (cm), medida con tallímetro horizontal. Se expresa como valor absoluto. Durante el ingreso se usan las curvas de crecimiento intrauterino publicadas por Olsen en 2010 (55). Tras el alta se evalúa la talla mediante las curvas de la OMS (89).

- Perímetro cefálico (PC): en centímetros (cm), medido con cinta métrica. Se expresa como valor absoluto. Durante el ingreso se usan las curvas de

crecimiento intrauterino publicadas por Olsen en 2010 (55) y tras el alta, las curvas de la OMS (89).

- Índice de Masa Corporal (IMC): calculado mediante la siguiente fórmula:  $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Longitud(m)}^2$ . Se expresa como valor absoluto y se evalúa mediante las curvas de la OMS (89).

- Z-score de peso, talla y PC: entendido como el número de desviaciones estándar que un dato está por encima o por debajo de la media para la EG y el sexo. Es una cantidad adimensional que se obtiene restando a un dato determinado la media de la población y luego dividiendo la diferencia por la desviación estándar de dicha población. El z-score es valorado como valor absoluto en cada momento de evaluación somatométrica y como incrementos de z-score entre los distintos intervalos de tiempo (0-3 meses EC, 3-6 meses EC, 6-12 meses de EC, 12-18 meses de EC, 18-24 meses de EC, 0-12 meses de EC y 12-24 meses de EC). Durante el ingreso se usan las curvas de crecimiento intrauterino publicadas por Olsen en 2010 (55) y durante el seguimiento post-alta las curvas publicadas por la OMS (89).

▪ *VARIABLES ANALÍTICAS:* Se obtienen las cifras de colesterol total, colesterol-LDL y TG a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta y a los 12 y 24 meses de edad corregida y las cifras de Adiponectina y Leptina únicamente a los 24 meses de EC

- Adiponectina: Se expresa en microgramos/ml. Se determina mediante enzimo-inmunoanálisis (Human Adiponectin EIA, Mediagnost, Linco Corp) , tipo sandwich.

- Leptina: Se expresa en nanogramos/ml. Se determina mediante método inmunoradiométrico (Human Leptin IRMA DSL-23100, de Diagnostic Systems Laboratorios, Inc, USA)

- Triglicéridos: Se expresa en mg/dl. Son determinados en suero, en ayuno, con técnica analítica enzimático-fotometría Vis-UV en un autoanalizador Hitachi, modelo Cobas c 711 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim , Germany), por el método de rutina del laboratorio.

- Colesterol total: Se expresa en mg/dl. Es determinado en suero, en ayuno, con técnica analítica enzimático-fotometría Vis-UV en un autoanalizador Hitachi, modelo Cobas c 711 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim , Germany), por el método de rutina del laboratorio.
- Colesterol –LDL: Se expresa en mg/dl. Se determina en suero, en ayuno, con técnica analítica enzimático-fotometría Vis-UV en un autoanalizador Hitachi, modelo Cobas c 711 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim , Germany), por el método de rutina del laboratorio.

### PROTOCOLO NUTRICIONAL:

En el momento de inicio del estudio y durante la realización del mismo todavía no se había iniciado en nuestra unidad de cuidados neonatales el protocolo que se aplica actualmente de nutrición precoz e intensiva del recién nacido prematuro. En general y sin tener en cuenta la variabilidad interindividual de los distintos profesionales en la práctica clínica, los niños que han participado en el trabajo recibían nutrición parenteral desde las primeras horas de vida con aportes iniciales de hidratos de carbono de aproximadamente 5-7 mg/kg/min con ascensos progresivos, según la glucemia del paciente, hasta un máximo de 14 mg/kg/min. Los aportes de proteínas se iniciaban también en las primeras horas de vida a 1-1,5 g/kg/día con aumentos de 0.5-1 g/Kg/día hasta un máximo de 3-3.5 g/Kg/día. La administración de lípidos comenzaba durante las primeras 24 horas, inicialmente con 1 g/Kg/día y con ascensos progresivos de 0.5 g/Kg/día hasta un máximo de 3 g/Kg/día. La nutrición enteral se iniciaba alrededor de las 24-48 horas de vida, si el estado clínico del paciente lo permitía, con aportes mínimos en las primeras horas y ascensos progresivos posteriores según la tolerancia del paciente.

## 5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describen las variables cuantitativas con distribución normal con la Media y la Desviación Estándar (Media +/- DS) y las que no siguen una distribución normal con la Mediana y los Cuartiles ( Mediana , p25- p75). Las variables cualitativas se describen con la frecuencia absoluta y relativa en porcentajes de cada uno de los valores de la variable.

Para el estudio de asociación entre variables cualitativas se utiliza la prueba de la Ji cuadrado. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utiliza la prueba de la T-Student o de la U de Mann Whitney según la distribución de la variable sea normal o no, respectivamente. Para la comparación de variables cuantitativas entre tres o más grupos, se utiliza el Análisis de la varianza (ANOVA) o la prueba de Kruskal Wallis, según la distribución de la variable sea normal o no, respectivamente; y posteriormente se aplica un sistema de comparaciones múltiples post hoc mediante el test de Scheffe. Para el estudio de la relación lineal existente entre variables cuantitativas se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman, dependiendo del tipo de distribución de éstas, normal o no, respectivamente.

En una segunda fase, se realiza un análisis multivariante, utilizando una regresión logística multivariante si la variable dependiente es dicotómica y una regresión lineal multivariante si es cuantitativa y sigue una distribución normal. Se han usado técnicas de normalización cuando ha sido necesario para el análisis.

En todos los contrastes de hipótesis se usa un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ . El programa utilizado para el análisis estadístico de los datos es el SPSS v.19



## **RESULTADOS**



## **1.- MUESTRA**

Durante el período de tiempo que duró la recogida de datos del estudio, de septiembre del 2009 a octubre del 2011, ingresaron en la UCI neonatal 156 prematuros entre 24 y 32+6 semanas de gestación. 29 de ellos cumplían criterios de exclusión: 6 niños con bajo peso para la edad gestacional, 3 con antecedente de diabetes gestacional insulinizada, 2 con madres con diabetes mellitus tipo 1, 3 síndromes polimalformativos y 18 niños con imposibilidad de seguimiento en nuestra consulta. De los 127 recién nacidos restantes, que cumplían criterios de inclusión, 12 fallecieron durante el ingreso, 1 se excluyó por displasia broncopulmonar grave y 8 se trasladaron precozmente a sus hospitales de origen, quedando finalmente una muestra de 103 prematuros para el análisis de resultados.

La muestra de niños a término sanos se obtuvo durante su estancia en maternidad. Se invitó a participar a todos los niños que cumplían criterios de inclusión, siendo necesario ofrecer el consentimiento informado a 96 padres para obtener una muestra final de 50 niños.

## **2.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

### *2.1.- Somatometría al nacimiento, antecedentes familiares y perinatales*

Las tablas 1, 2 y 3 describen las características muestrales de prematuros y niños a término en cuanto a somatometría al nacimiento, antecedentes familiares y perinatales. Obviamente, el grupo de prematuros presentó un peso, talla, PC e IMC al nacimiento, así como unos valores de z-score de peso y talla al nacimiento significativamente menores que el grupo de recién nacidos a

término. Un 8% de los RNPT tuvieron al nacimiento pesos entre 500 y 750g, un 21% entre 751 y 1000g, un 43% entre 1000 y 1500g ( en total el 72% de la muestra de prematuros presentó un peso al nacimiento menor de 1500g) y el 28% restante fueron mayores de 1500g, con un peso máximo al nacimiento de 1850g.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las principales variables demográficas entre los dos grupos; sin embargo, la prevalencia de diabetes gestacional no insulinizada, HTA gestacional, preeclampsia, gestación múltiple y presencia de factores útero-placentarios que pueden provocar hipoxia ( la mayoría fueron casos de placenta previa), fue significativamente mayor en el grupo de prematuros. No tuvimos ningún caso de eclampsia, enfermedad renal o del colágeno maternas, ni ninguna infección vertical por rubeola, toxoplasma, CMV, VHS o VIH.

**Tabla 1. Somatometría al nacimiento.**

|                                   | <b>RNPT</b> | <b>RNT</b>  | <b>p</b>         |
|-----------------------------------|-------------|-------------|------------------|
|                                   | n= 103      | n= 50       |                  |
| <b>Edad gestacional (semanas)</b> | 30 (27-31)  | 39 (39-40)  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Sexo (varón/mujer)</b>         | 55/ 48      | 29 / 21     | 0.592            |
| <b>Peso (g)</b>                   | 1259 ± 343  | 3265 ± 298  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>z-score de peso</b>            | -0.09 ± 0.8 | -0.37 ± 0.5 | <b>0.011</b>     |
| <b>Talla (cm)</b>                 | 38 ± 3.6    | 49.6 ± 1.4  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>z-score de talla</b>           | -0.04 ± 0.7 | -0.49 ± 0.5 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>PC (cm)</b>                    | 26.8 ± 2.6  | 34.6 ± 1.0  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>z-score de PC</b>              | 0.03 ± 0.8  | 0.13 ± 0.6  | 0.457            |
| <b>IMC</b>                        | 8.4 ±1.1    | 13.3 ± 0.9  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>z-score de IMC</b>             | -0.06 ± 0.8 | -0.01 ± 0.6 | 0.670            |

PC: perímetro craneal; IMC: índice de masa corporal; IP: índice ponderal. Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal y como mediana y cuartiles en las variables que no siguen una distribución normal.

**Tabla 2. Antecedentes familiares.**

|   | <b>RNPT</b>   | <b>RNT</b>    | <b>p</b> |
|---|---------------|---------------|----------|
|   | n= 103        | n= 50         |          |
| <b>Historia familiar DM tipo 2 (%)</b>          | 42.4          | 40            | 0.777    |
| <b>Historia familiar HTA en tratamiento (%)</b> | 43.4          | 52            | 0.322    |
| <b>Edad materna (años)</b>                      | 31 ± 5.6      | 32 ± 4        | 0.327    |
| <b>Peso materno previo (Kg)</b>                 | 61.4 ± 10.5   | 65.1 ± 13.1   | 0.064    |
| <b>Talla materna (cm)</b>                       | 164 (160-168) | 163 (159-168) | 0.436    |
| <b>Talla paterna (cm)</b>                       | 177.2 ± 7.2   | 175.8 ± 6.8   | 0.260    |
| <b>Raza caucásica materna (%)</b>               | 88            | 95.9          | 0.145    |

DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial. Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal, como mediana y cuartiles en las que no siguen una distribución normal y como porcentaje en las variables cualitativas.

**Tabla 3. Antecedentes perinatales.**

|  | <b>RNPT</b> | <b>RNT</b> | <b>p</b>         |
|--|-------------|------------|------------------|
|  | n= 103      | n= 50      |                  |
| <b>Ganancia peso en gestación (Kg)</b>                       | 10.5 ± 5.4  | 10.6 ± 4.6 | 0.873            |
| <b>DG no insulinizada (%)</b>                                | 12.6        | 2          | <b>0.04</b>      |
| <b>HTA gestacional (%)</b>                                   | 20.4        | 0          | <b>0.001</b>     |
| <b>Preeclampsia materna (%)</b>                              | 12.6        | 0          | <b>0.005</b>     |
| <b>Enfermedad hipóxica materna (%)</b>                       | 1           | 0          | 1                |
| <b>Factores útero-placentarios que provoquen hipoxia (%)</b> | 8.7         | 0          | <b>0.03</b>      |
| <b>Consumo tabaco en gestación (%)</b>                       | 15.5        | 16         | 0.941            |
| <b>Consumo alcohol en gestación (%)</b>                      | 1           | 0          | 1                |
| <b>Consumo otras drogas en gestación (%)</b>                 | 1           | 0          | 1                |
| <b>RN PEG en embarazo anterior (%)</b>                       | 1           | 0          | 1                |
| <b>Gestación múltiple (%)</b>                                | 48.5        | 0          | <b>&lt;0.001</b> |

DG: diabetes gestacional, HTA: hipertensión arterial, RN PEG: recién nacido pequeño para la edad gestacional. Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal y como porcentaje en las variables cualitativas.

## 2.2.- Variables clínicas durante la hospitalización en el grupo de prematuros

La tabla 4 describe las características que presentó el grupo de prematuros durante su estancia hospitalaria. Como se puede observar, tuvimos un alto porcentaje de tratamiento prenatal con corticoides (1 o 2 dosis). El número máximo de transfusiones fue de 4 para el CH y 2 para las plaquetas y el plasma. Más de la mitad de los niños precisó soporte respiratorio invasivo y la CPAP se utilizó en un elevado porcentaje de prematuros.

**Tabla 4. Variables clínicas durante el ingreso en los prematuros.**

|   | <b>RNPT</b> |
|---|-------------|
|   | n= 103      |
| <b>Corticoides prenatales (%)</b>         | 89.3        |
| <b>Días de tratamiento antibiótico</b>    | 6 (4-8)     |
| <b>Inotropos (%)</b>                      | 18.4        |
| <b>Transfusiones CH (%)</b>               | 27.2        |
| <b>Transfusiones plaquetas (%)</b>        | 4.9         |
| <b>Transfusiones PFC (%)</b>              | 7.8         |
| <b>Ventilación mecánica (%)</b>           | 56.3        |
| <b>CPAP (%)</b>                           | 88.3        |
| <b>FiO2 (%)</b>                           | 67          |
| <b>DAP (%)</b>                            | 52.4        |
| <b>Cirugía del DAP (%)</b>                | 15.5        |
| <b>Displasia Broncopulmonar (%)</b>       | 13.6        |
| <b>Tratamiento con corticoides IV (%)</b> | 7.8         |
| <b>Escala de gravedad NTISS</b>           |             |
|   | 21 (17-25)  |
| <b>Días ingreso</b>                       | 44 (33-68)  |

CH: Concentrado de hematíes, PFC: plasma fresco congelado, DAP: Ductus arterioso persistente, IV: intravenoso, NTISS: Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System. Resultados expresados como mediana y cuartiles en las variables que no siguen una distribución normal y como porcentaje en las variables cualitativas.

### 2.3.- Variables nutricionales durante la hospitalización en el grupo de prematuros

En la tabla 5 se describen las variables nutricionales de los RNPT durante su estancia hospitalaria. El aporte medio de calorías durante el ingreso incluye los primeros días de vida. La alimentación al alta fue en un 36.9% de los casos lactancia materna exclusiva, en un 49.5% lactancia mixta y en el 13.6% restante lactancia artificial.

**Tabla 5. Variables nutricionales durante el ingreso en los prematuros.**

|  | <b>RNPT</b>   |
|--|---------------|
|  | n= 103        |
| <b>Días de dieta absoluta</b>                | 2 (1-3)       |
| <b>Días de vida al alcanzar NE total</b>     | 12.5 (10-19)  |
| <b>Total días de NPT</b>                     | 10 (8-17)     |
| <b>Días LM / Días ingreso</b>                | 0.6 (0.2-0.9) |
| <b>Pérdida de peso máx (%)</b>               | 12.4 ± 3.5    |
| <b>Días de vida al recuperar PN</b>          | 11 (9-15)     |
| <b>Aporte medio de energía (Kcal/Kg/día)</b> | 99.9 ± 7.1    |
| <b>Aporte medio de proteínas (g/Kg/día)</b>  | 3.4 ± 0.4     |
| <b>Aporte medio de HdC (g/Kg/día)</b>        | 10.5 ± 0.9    |
| <b>Aporte medio de grasas (g/Kg/día)</b>     | 5.3 ± 0.7     |

NE= nutrición enteral, NPT= nutrición parenteral, LM= lactancia materna, PN= peso al nacimiento. Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal y como mediana y cuartiles en las que no siguen una distribución normal.



## 2.4.- Variables analíticas (perfil lipídico)

En la tabla 6 se reflejan los valores de perfil lipídico obtenido en el grupo de prematuros en el momento de su llegada a las 36 semanas de EPM o al alta de nuestra unidad, si esta ocurría antes de las 36 semanas.

**Tabla 6. Perfil lipídico a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta en los prematuros**

|   | <b>RNPT</b>   |
|---|---------------|
|   | <b>n=103</b>  |
| <b>Colesterol total</b><br><b>(mg/dl)</b> | 94.3 ± 21.4   |
| <b>Colesterol-LDL</b><br><b>(mg/dl)</b>   | 33.4 ± 14.6   |
| <b>Triglicéridos (mg/dl)</b>              | 87 (64-111.5) |

Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal y como mediana y cuartiles en las que no siguen una distribución normal.

### **3.- ESTUDIO COMPARATIVO PRÓXIMO AL TÉRMINO EN LOS PREMATUROS Y AL NACIMIENTO EN LOS RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO**

#### *3.1.- Evaluación del estado nutricional*

El momento de evaluación en el grupo de prematuros es a las 36 semanas o al alta, en caso de que ésta se hubiera producido antes de las 36 semanas.

De 103 niños pretérmino con peso al nacimiento adecuado a la EG, 15 niños (14.6 %) llegaron a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta con desnutrición extrauterina según el percentil 3 y tuvieron pesos, tallas, perímetros craneales, IMC y z-score en peso, talla, PC e IMC significativamente menores que los RNPT sin RCEU y que los RNT ( $p < 0.001$ ), como se observa en la tabla 7 y en las figuras 1 y 2. La p mostrada refleja la comparación de los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar un sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante el test de Scheffe), se mantienen las diferencias estadísticamente significativas entre los prematuros con RCEU y los otros dos grupos.

Si tenemos en cuenta el percentil 10, el porcentaje de desnutrición asciende al 46.6 % (48 niños).

El resto de prematuros se consideraron “adecuadamente nutridos al alta” sin embargo, como se muestra en la tabla 5, presentaron un deficiente estado nutricional respecto a los niños a término sanos con medias de peso, talla, PC e IMC significativamente menores que estos últimos ( $p < 0.001$ ). Y, además presentaron una mayor desviación de la media con respecto a la somatometría

que presentaban al nacimiento (tabla 6), como se observa en la disminución de los valores de z-score, lo que traduce que incluso los prematuros “bien nutridos” han sufrido en mayor o menor medida, una restricción del crecimiento extrauterino .

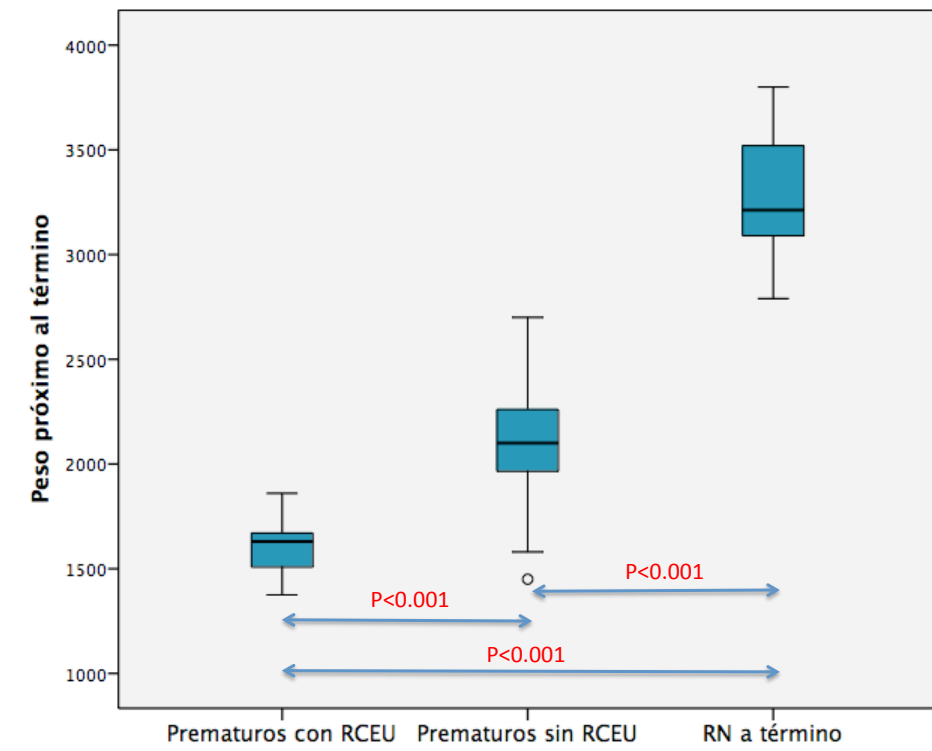
Si consideramos solamente los 74 niños con peso al nacimiento menor a 1500g, la tasa de desnutrición postnatal, definida en este trabajo como un peso a las 36 semanas por debajo del percentil 3, fue del 20.3 % (15 niños). Considerando el percentil 10, 44 niños (59.5%) de los nacidos con un peso menor a 1500g sufrieron desnutrición extrauterina.

*Así, a partir de ahora estableceremos 3 grupos de población a la hora de describir los resultados, los prematuros normnutridos, los prematuros con desnutrición extrauterina y los recién nacidos a término.*

**Tabla 7. Somatometría próxima al término en RNPT y al nacimiento en RNT**

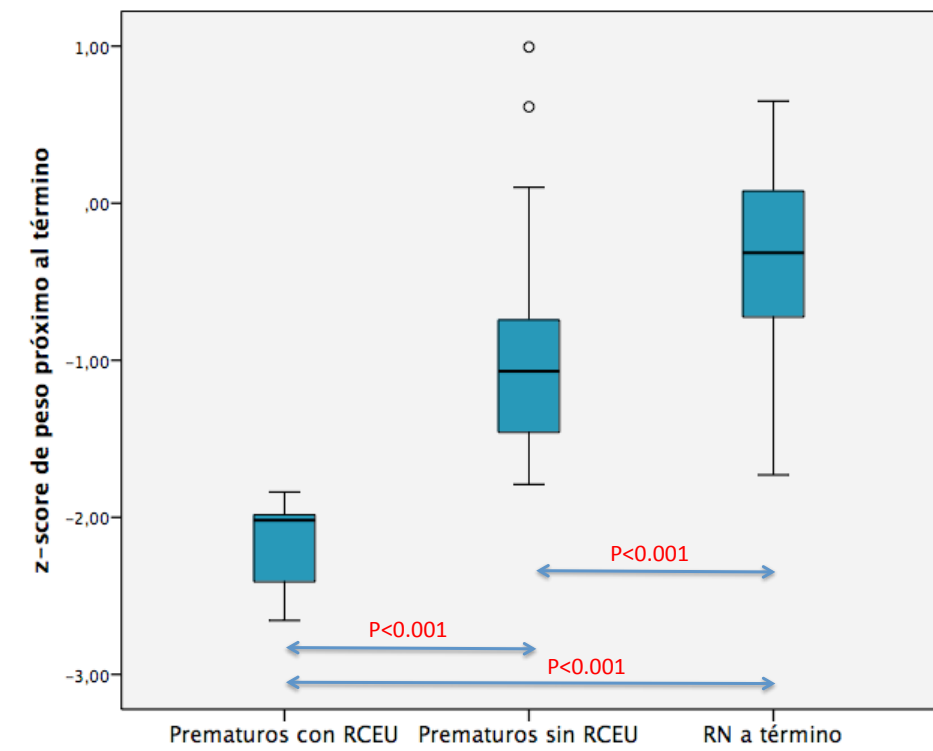
|                      | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>RNT</b>  | <b>p</b> |
|----------------------|----------------------|----------------------|-------------|----------|
|                      | n=15                 | n=88                 | n=50        |          |
| <b>Peso (g)</b>      | 1612 ± 141           | 2100 ± 246           | 3265 ± 298  | <0.001   |
| <b>z-score Peso</b>  | -2.15± 0.3           | -1.05 ± 0.5          | -0.37 ± 0.6 | <0.001   |
| <b>Talla (cm)</b>    | 40.7 ± 2.7           | 44 ± 2               | 49.5 ± 1.4  | <0.001   |
| <b>z-score talla</b> | -2.35 ± 1            | -1.10 ± 0.8          | -0.49 ± 0.5 | <0.001   |
| <b>PC (cm)</b>       | 30.4 ± 1.1           | 31.8 ± 1.1           | 34.6 ± 1    | <0.001   |
| <b>z-score PC</b>    | -1.33 ± 0.6          | -0.38 ± 0.7          | 0.13 ± 0.6  | <0.001   |
| <b>IMC</b>           | 9.6 ± 1.2            | 10.8 ± 0.8           | 13.3 ± 0.9  | <0.001   |
| <b>z-score IMC</b>   | -1.62 ± 0.9          | -0.57 ± 0.6          | -0.01 ± 0.6 | <0.001   |

PC= perímetro craneal, IMC: índice de masa corporal, IP: índice ponderal. Resultados expresados como media ± desviación estándar.



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 1. Diagrama de cajas para el peso próximo al término en prematuros y al nacimiento en recién nacidos a término.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 2. Diagrama de cajas para el z-score de peso próximo al término en prematuros y al nacimiento en recién nacidos a término.**

### 3.2.- Somatometría al nacimiento, antecedentes familiares y perinatales y variables clínicas durante la hospitalización en el grupo de prematuros

Los RNPT con retraso del crecimiento extrauterino (RCEU) fueron significativamente de menor EG y tuvieron menores peso, talla, PC, IMC y z-scores de peso, talla, PC e IMC al nacimiento que los RNPT que llegaron a las 36 semanas con adecuado estado de nutrición como se observa en la tabla 8.

**Tabla 8. Variables demográficas y somatometría al nacimiento según el estado nutricional próximo al término en el grupo de prematuros.**

|                                    | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>P</b>         |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
|                                    | n= 15                | n=88                 |                  |
| <b>Edad gestacional (semanas)</b>  | 27 (25-30)           | 30 (28-31)           | <b>0.014</b>     |
| <b>Sexo (varón/mujer)</b>          | 53/47                | 53/47                | 0.996            |
| <b>Peso nacimiento (g)</b>         | 900 ± 247            | 1321 ± 318           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>z-score PN</b>                  | -0.90 ± 0.7          | 0.05 ± 0.7           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Talla nacimiento (cm)</b>       | 34.2 ± 2.9           | 38.8 ± 3.3           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>z-score talla al nacimiento</b> | -0.79 ± 0.8          | 0.08 ± 0.7           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>PC nacimiento (cm)</b>          | 24.6 ± 2.6           | 27.1 ± 2.4           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>z-score PC al nacimiento</b>    | -0.51 ± 0.5          | 0.13 ± 0.8           | <b>0.025</b>     |
| <b>IMC nacimiento</b>              | 7.5 ± 0.8            | 8.6 ± 1              | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>z-score IMC al nacimiento</b>   | -0.55 ± 0.5          | 0.02 ± 0.7           | <b>0.005</b>     |

PC: perímetro craneal, IMC: índice de masa corporal, PN: peso al nacimiento. Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal y como mediana y cuartiles en las que no siguen una distribución normal.

**Tabla 9. Antecedentes familiares según el estado nutricional próximo al término en el grupo de prematuros.**

|   | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>P</b> |
|---|----------------------|----------------------|----------|
|   | n= 15                | n=88                 |          |
| <b>Historia familiar DM tipo 2 (%)</b>          | 46.7                 | 41.7                 | 0.718    |
| <b>Historia familiar HTA en tratamiento (%)</b> | 33.3                 | 45.2                 | 0.392    |
| <b>Edad materna (años)</b>                      | 31 ± 5               | 31 ±6                | 0.947    |
| <b>Talla materna (cm)</b>                       | 163 (163-167.5)      | 164 (160 -167.5)     | 0.720    |
| <b>Talla paterna (cm)</b>                       | 174.3 ±5.1           | 177.7 ±7.3           | 0.115    |
| <b>Raza caucásica materna (%)</b>               | 93.3                 | 87.1                 | 0.687    |

DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial. Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal, como mediana y cuartiles en las que no siguen una distribución normal y como porcentaje en las variables cualitativas.

El hecho de presentar antecedentes de HTA gestacional y preeclampsia durante el embarazo elevó el riesgo de sufrir restricción del crecimiento extrauterino 3.4 veces ( IC 95% (1.4 -8.4)) y 3.5 veces ( IC 95% (1.4 – 8.5)) respectivamente.

El resto de variables no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

**Tabla 10. Antecedentes perinatales según el estado nutricional próximo al término en el grupo de prematuros.**

|  | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>P</b>     |
|--|----------------------|----------------------|--------------|
|  | n= 15                | n=88                 |              |
| <b>Peso materno previo (Kg)</b>                              | 62.1 ± 12.7          | 61.3 ± 10.2          | 0.779        |
| <b>Ganancia peso en gestación (Kg)</b>                       | 11.1 ± 7             | 10.3 ± 7             | 0.627        |
| <b>DG no insulinizada (%)</b>                                | 6.7                  | 13.6                 | 0.686        |
| <b>HTA gestacional (%)</b>                                   | 46.7                 | 15.9                 | <b>0.012</b> |
| <b>Preeclampsia materna (%)</b>                              | 33.3                 | 9.1                  | <b>0.021</b> |
| <b>Enfermedad hipóxica materna (%)</b>                       | 0                    | 1.1                  | 1            |
| <b>Factores útero-placentarios que provoquen hipoxia (%)</b> | 0                    | 10.2                 | 0.350        |
| <b>Consumo tabaco en gestación (%)</b>                       | 6.7                  | 17                   | 0.456        |
| <b>Consumo alcohol en gestación (%)</b>                      | 0                    | 1.1                  | 1            |
| <b>Consumo otras drogas en gestación (%)</b>                 | 0                    | 1.1                  | 1            |
| <b>RN PEG en embarazo anterior (%)</b>                       | 0                    | 1.1                  | 1            |
| <b>Gestación múltiple (%)</b>                                | 33.3                 | 51.1                 | 0.202        |

DG: diabetes gestacional, HTA: hipertensión arterial, RN PEG: recién nacido pequeño para la edad gestacional. Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal y como porcentaje en las variables cualitativas.

Los prematuros con RCEU presentaron cursos clínicos mas graves con puntuaciones significativamente mayores del NTISS (mayor necesidad de procedimientos durante el ingreso como ventilación mecánica, soporte inotrópico y transfusional) y con hospitalizaciones significativamente más largas que los prematuros normonutridos, como se puede observar en la tabla 11.



La gravedad durante el ingreso valorada por la necesidad de soporte inotropo elevó el riesgo de RCEU 3.9 veces (IC 95% (1.6-9.4)), el precisar soporte transfusional con concentrado de hematíes 3.1 veces (IC 95% (1.2-7.7)) y la necesidad de ventilación mecánica en 5 veces (IC 95% (1.2-21.2)). El hecho de presentar ductus arterioso persistente durante el ingreso aumentó el riesgo de sufrir retraso del crecimiento extrauterino 3.6 veces (IC 95% (1.1-12.1)), incrementándose este riesgo hasta 4.8 (IC 95% (2-11.3)) si dicho ductus precisaba tratamiento quirúrgico. El diagnóstico de Displasia broncopulmonar aumentó el riesgo de sufrir RCEU 4.2 veces (IC 95% (1.8-10.1)).

A pesar de que cualitativamente no hay diferencias en la necesidad de soporte respiratorio no invasivo con CPAP y en la necesidad de oxigenoterapia entre ambos grupos de prematuros, sí que existen diferencias estadísticamente significativas en el número de días que precisaron dichos tratamientos, siendo mayor en el grupo de prematuros con RCEU.

**Tabla 11. Variables clínicas durante la hospitalización según el estado nutricional próximo al término en el grupo de prematuros.**

|   | <b>RNPT con<br/>RCEU</b> | <b>RNPT<br/>sin<br/>RCEU</b> | <b>P</b>     |
|---|--------------------------|------------------------------|--------------|
|   | n= 15                    | n=88                         |              |
| <b>Corticoides prenatales (%)</b>             | 80                       | 90.9                         | 0.199        |
| <b>Días de tratamiento<br/>antibiótico</b>    | 7 (0-14)                 | 6 (4-8)                      | 0.727        |
| <b>Necesidad de soporte<br/>inotropeo (%)</b> | 46.7                     | 13.6                         | <b>0.006</b> |
| <b>Transfusiones de CH (%)</b>                | 53.3                     | 22.7                         | <b>0.025</b> |
| <b>Transfusiones de plaquetas<br/>(%)</b>     | 20                       | 2.3                          | <b>0.021</b> |
| <b>Transfusiones de PFC (%)</b>               | 13.3                     | 6.8                          | 0.329        |
| <b>Ventilación Mecánica (%)</b>               | 86.7                     | 51.1                         | <b>0.01</b>  |
| <b>CPAP (%)</b>                               | 100                      | 86.4                         | 0.206        |
| <b>Oxigenoterapia (%)</b>                     | 86.7                     | 63.6                         | 0.135        |
| <b>DAP (%)</b>                                | 80                       | 47.7                         | <b>0.03</b>  |
| <b>DAP quirúrgico (%)</b>                     | 46.7                     | 10.2                         | <b>0.002</b> |
| <b>Diagnóstico de DBP (%)</b>                 | 40                       | 9.1                          | <b>0.005</b> |
| <b>Tratamiento corticoides IV<br/>(%)</b>     | 20                       | 5.7                          | 0.090        |
| <b>Escala gravedad NTISS</b>                  | 28 (21-33)               | 19.5 (17-<br>24)             | <b>0.001</b> |
| <b>Días de ingreso</b>                        | 77 (38 - 101)            | 43 (31- 63)                  | <b>0.002</b> |

CH= concentrado de hemáties, PFC= plasma fresco congelado, CPAP= presión continua positiva en la vía aérea, DAP= ductus arterioso persistente, DBP= displasia broncopulmonar, NTISS= Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System. Resultados expresados como mediana y cuartiles en las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal y como porcentaje en las variables cualitativas.

### 3.3.- Variables nutricionales durante el ingreso en el grupo de prematuros.

Durante el ingreso los RNPT con RCEU sufrieron una mayor pérdida de peso en los primeros días de vida, más días de dieta absoluta y más días de nutrición parenteral, tardando más en alcanzar la nutrición enteral total que los RNPT sin desnutrición extrauterina. Además, recibieron mayores aportes proteicos y más días de lactancia materna mayoritaria en relación a sus días de ingreso.

**Tabla 12. Variables nutricionales durante la hospitalización según el estado nutricional próximo al término en el grupo de prematuros.**

|  | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>P</b>     |
|--|----------------------|----------------------|--------------|
|  | n= 15                | n=88                 |              |
| <b>Días de dieta absoluta</b>                | 3 (2-4)              | 2 (1-3)              | <b>0.005</b> |
| <b>Días de vida al alcanzar NE total</b>     | 20 (11-27)           | 12 (9-17)            | <b>0.005</b> |
| <b>Total días de NPT</b>                     | 19 (9-26)            | 10 (7-14)            | <b>0.004</b> |
| <b>Días LM / Días ingreso</b>                | 0.9 (0.8-1)          | 0.5 (0.1-0.9)        | <b>0.002</b> |
| <b>Pérdida de peso máx (%)</b>               | 14.1 ± 4.1           | 12.1 ± 3.4           | <b>0.046</b> |
| <b>Días de vida al recuperar PN</b>          | 11 (8-19)            | 11 (9-14)            | 0.714        |
| <b>Aporte medio de energía (Kcal/Kg/día)</b> | 99.9 ± 8.6           | 99.9 ± 6.9           | 0.996        |
| <b>Aporte medio de proteínas (g/Kg/día)</b>  | 3.6 ± 0.3            | 3.3 ± 0.4            | <b>0.002</b> |
| <b>Aporte medio de HdC (g/Kg/día)</b>        | 10.1 ± 0.7           | 10.5 ± 0.9           | 0.083        |
| <b>Aporte medio de grasas (g/Kg/día)</b>     | 5.5 ± 0.7            | 5.2 ± 0.7            | 0.225        |

NE= nutrición enteral, NPT= nutrición parenteral, LM= lactancia materna, PN= peso al nacimiento, HdC= hidratos de carbono. Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal y como mediana y cuartiles en las que no siguen una distribución normal.

### 3.4.- Perfil lipídico

Los RNT presentaron cifras de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos significativamente mayores que los RNPT como se puede ver en la tabla 9. La p mostrada refleja la comparación de los 3 grupos (ANOVA y Kruskal-Wallis). Al aplicar el sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante test de Scheffe), se mantiene la significación estadística entre los RNPT y los RNT; pero no entre los prematuros que sufren RCEU y los normonutridos.

**Tabla 13. Variables analíticas a las 36 semanas de EPM en RNPT y al nacimiento en RNT**

|                                 | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>RNT</b>      | <b>p</b>         |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|------------------|
|                                 | n=15                 | n=88                 | n=50            |                  |
| <b>Colesterol total (mg/dl)</b> | 86.4 ± 21.6          | 95.8 ± 21.1          | 126.5 ± 24.4    | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Colesterol-LDL (mg/dl)</b>   | 29.7 ± 14.5          | 34.2 ± 14.6          | 60.3 ± 19.4     | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Triglicéridos (mg/dl)</b>    | 96 (62-154)          | 86.5 (65.5-109.5)    | 153 (124-228.5) | <b>&lt;0.001</b> |

Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal y como mediana y cuartiles en las que no siguen una distribución normal.

### 3.5.- Análisis multivariante de las variables asociadas a la desnutrición extrauterina

Se realiza un análisis multivariante usando una regresión logística, dado que la variable dependiente (RCEU) es dicotómica, e introduciendo en el modelo todas aquellas variables de relevancia que parecen relacionarse con el retraso del crecimiento extrauterino. Se obtiene que únicamente el z-score de peso al nacimiento y la escala de gravedad clínica durante el ingreso se relacionan de manera independiente con la desnutrición extraútero (tabla 14).

La prueba de Hosmer-lesbow de bondad de ajuste confirma que el modelo es adecuado a nuestros datos, con una  $n= 103$ , un número de grupos= 10 y un chi cuadrado= 0.9996.

**Tabla 14. Regresión logística multivariante de las variables asociadas a la desnutrición extrauterina.**

|   | <b>OR ajustada</b> | <b>IC 95%</b>        | <b>P</b>     |
|---|--------------------|----------------------|--------------|
| <b>z-score de peso al nacimiento</b>                    | 0.0000461          | 1.65e-08 - 0.129042  | <b>0.014</b> |
| <b>EG (semanas)</b>                                     | 1.041664           | 0.4849687 - 2.23739  | 0.917        |
| <b>HTA gestacional</b>                                  | 0.0326928          | 0.0005432 - 1.967461 | 0.102        |
| <b>NTISS</b>  | 3.114966           | 1.148369 - 8.449385  | <b>0.026</b> |
| <b>Aporte proteico medio durante ingreso (g/Kg/día)</b> | 0.9654483          | 0.0027194 - 342.7569 | 0.991        |
| <b>Días dieta absoluta</b>                              | 0.6155631          | 0.3285088 - 1.153449 | 0.130        |
| <b>Días LM mayoritaria en relación a días ingreso</b>   | 23794.17           | 0.4610333 - 1.23e+09 | 0.069        |

### 3.6.- Resumen:

#### *A destacar de los resultados a las 36 semanas o al alta:*

- El porcentaje de desnutrición extrauterina en los prematuros según el percentil 3 fue del 14.6%. En el subgrupo de menores de 1500g ascendió al 20.3%.
- Los prematuros considerados “adecuadamente nutridos” por encontrarse su peso a las 36 semanas o al alta por encima del percentil 3, también sufrieron un cierto grado de desnutrición durante su ingreso.
- Los prematuros con RCEU fueron de menor edad gestacional y sus datos somatométricos al nacimiento fueron significativamente menores que los de los prematuros sin RCEU.
- El hecho de presentar antecedentes de HTA gestacional y preeclampsia durante el embarazo elevó el riesgo de sufrir restricción del crecimiento extrauterino.
- Los prematuros con RCEU presentaron cursos clínicos más graves, mayores dificultades nutricionales durante el ingreso y hospitalizaciones significativamente más largas que los prematuros normonutridos.
- Los RNT presentan cifras de colesterol y triglicéridos al nacimiento significativamente mayores que los prematuros.
- La desnutrición extrauterina parece relacionarse de manera independiente con el z-score de peso al nacimiento y con la escala de gravedad clínica durante el ingreso.

## **4.- DESCRIPTIVO Y ESTUDIO COMPARATIVO DEL CRECIMIENTO DESDE EL ALTA HOSPITALARIA**

### *4.1.- Un mes de edad corregida*

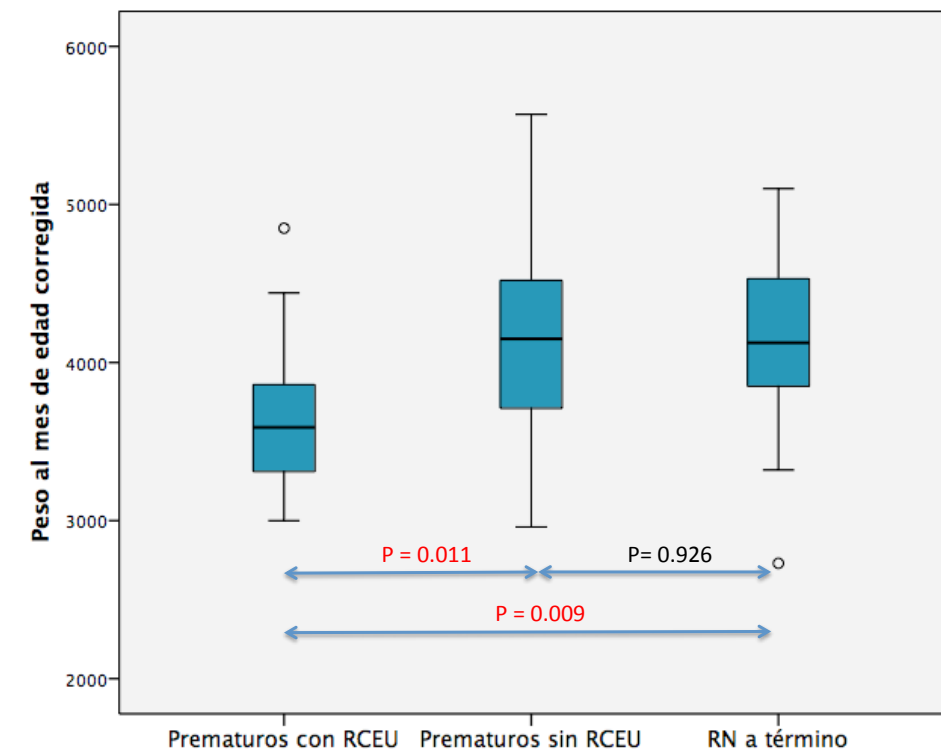
Al analizar las variables somatométricas al mes de edad en los diferentes grupos, encontramos que se mantienen las diferencias estadísticamente significativas en el peso, la talla y el z-score de peso y talla, no así en el PC, el IMC y los z-scores de PC e IMC, como se observa en la tabla 15. La p mostrada refleja la comparación de los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar el sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante test de Scheffe), se mantiene la significación estadística entre los prematuros desnutridos extraútero y los otros dos grupos, pero no entre los prematuros normonutridos y los recién nacidos a término (figuras 3 y 4).

**Tabla 15. Variables somatométricas al mes de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

|                       | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>RNT</b>   | <b>P</b>     |
|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|
|                       | n= 15                | n=88                 | n=50         |              |
| <b>Peso</b>           | 3669 ± 518           | 4143 ± 570           | 4182.4 ± 531 | <b>0.006</b> |
| <b>z-score peso</b>   | -1.26 ± 0.9          | -0.39 ± 0.9          | -0.33 ± 0.9  | <b>0.003</b> |
| <b>Talla</b>          | 50.2 ± 2.3           | 53.1 ± 3.6           | 53.7 ± 1.8   | <b>0.001</b> |
| <b>z-score talla</b>  | -2.06 ± 1.1          | -0.58 ± 1.9          | -0.30 ± 0.9  | <b>0.001</b> |
| <b>PC</b>             | 37.2 ± 1.1           | 37.6 ± 1.7           | 37.3 ± 1.0   | 0.333        |
| <b>z-score de PC</b>  | 0.20 ± 0.9           | 0.61 ± 1.3           | 0.32 ± 0.9   | 0.249        |
| <b>IMC</b>            | 14.5 ± 1.2           | 14.7 ± 1.8           | 14.5 ± 1.5   | 0.699        |
| <b>z-score de IMC</b> | -0.22 ± 0.9          | -0.09 ± 1.3          | -0.26 ± 1.2  | 0.725        |

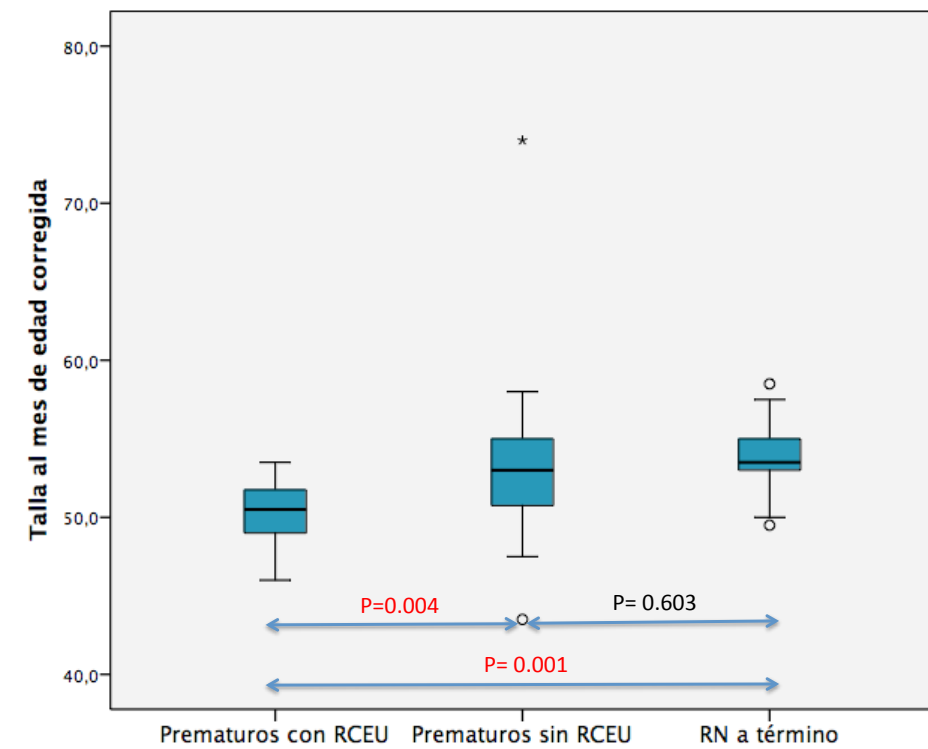
PC: perímetro craneal, IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media ± desviación estándar.





RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 3. Diagrama de cajas para el peso al mes de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 4. Diagrama de cajas para la talla al mes de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

#### 4.2.- Tres meses de edad corregida

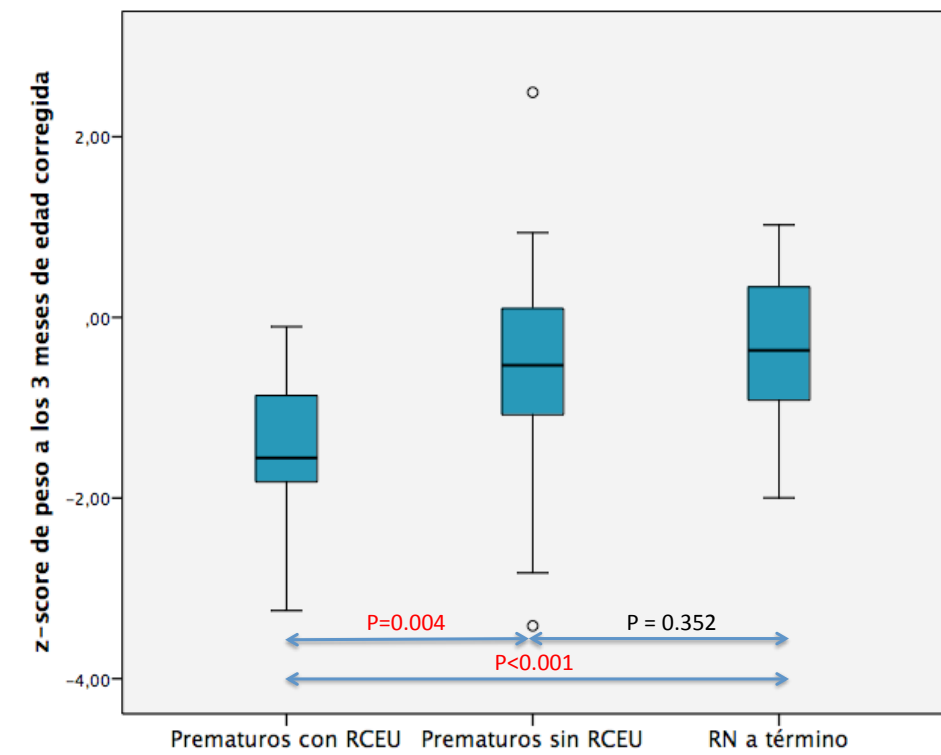
El análisis de las variables somatométricas a los 3 meses de edad en los diferentes grupos, arroja los mismos resultados que al mes de edad corregida, con diferencias estadísticamente significativas en el peso, la talla y el z-score de peso y talla (tabla 16). La p mostrada en la tabla refleja la comparación de los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar el sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante test de Scheffe), de nuevo se mantiene la

significación estadística entre los prematuros desnutridos extraútero y los otros dos grupos, pero no entre los prematuros normonutridos y los recién nacidos a término (figuras 5 y 6).

**Tabla 16. Variables somatométricas a los 3 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

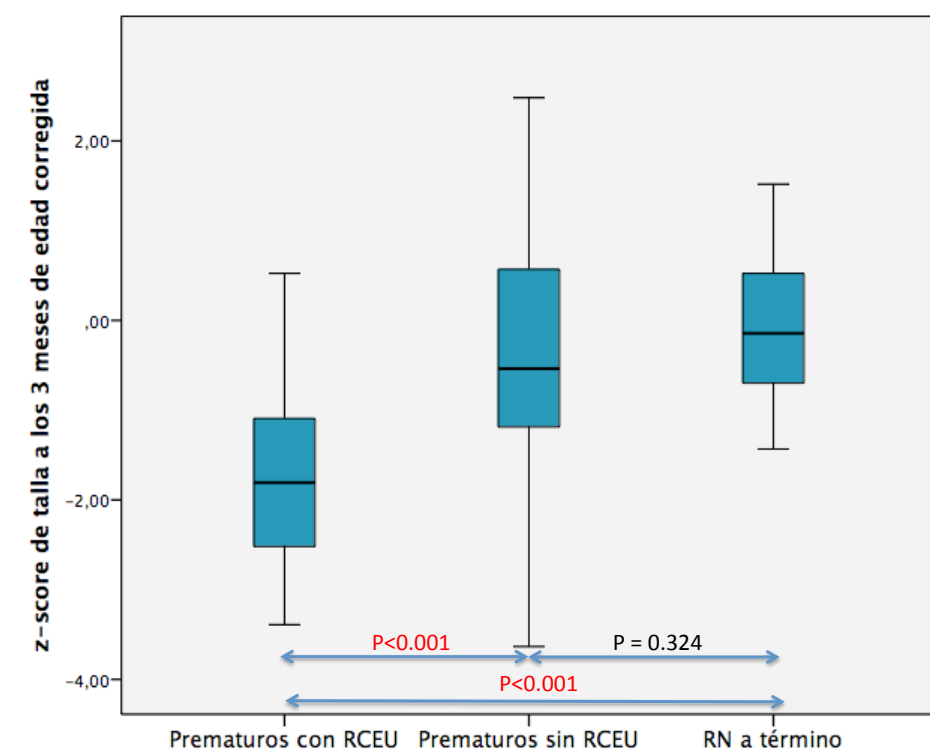
|                       | <b>RNPT con<br/>RCEU</b> | <b>RNPT sin<br/>RCEU</b> | <b>RNT</b>  | <b>P</b>         |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|------------------|
|                       | n= 15                    | n=88                     | n=50        |                  |
| <b>Peso</b>           | 5193 ± 612               | 5751 ± 707               | 5921 ± 594  | <b>0.003</b>     |
| <b>z-score peso</b>   | -1.45 ± 0.9              | -0.57 ± 0.9              | -0.34 ± 0.8 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Talla</b>          | 57.2 ± 2.6               | 59.9 ± 2.7               | 60.5 ± 1.8  | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>z-score talla</b>  | -1.73 ± 1.2              | -0.39 ± 1.2              | -0.10 ± 0.8 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>PC</b>             | 40.1 ± 1.3               | 40.6 ± 1.6               | 40.6 ± 1.0  | 0.516            |
| <b>z-score de PC</b>  | 0.01 ± 1.0               | 0.46 ± 1.1               | 0.42 ± 0.7  | 0.302            |
| <b>IMC</b>            | 15.8 ± 1.2               | 16.1 ± 1.5               | 16.1 ± 1.2  | 0.760            |
| <b>z-score de IMC</b> | -0.64 ± 0.8              | -0.45 ± 1.0              | -0.39 ± 0.8 | 0.712            |

PC: perímetro craneal, IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media ± desviación estándar.



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 5. Diagrama de cajas para el z-score de peso a los 3 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 6. Diagrama de cajas para el z-score de talla a los 3 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

#### 4.3.- Seis meses de edad corregida

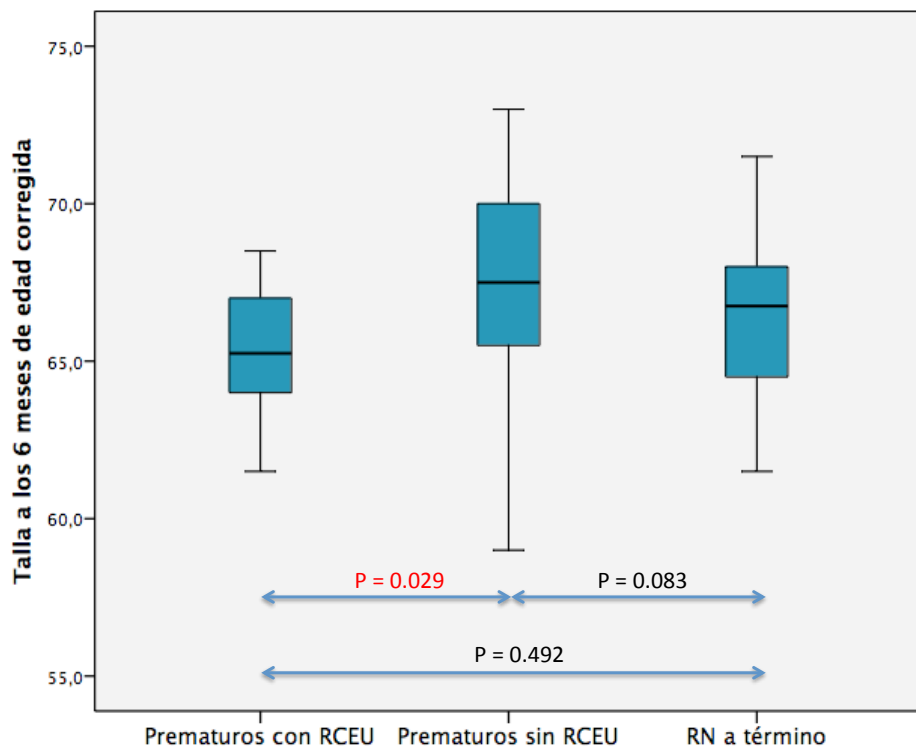
A los 6 meses de edad corregida obtenemos diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en el peso, la talla, el IMC y los z-scores de peso, talla e IMC (tabla 17). La p mostrada en la tabla refleja la comparación de los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar el sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante test de Scheffe), de nuevo se mantiene la significación estadística entre los prematuros desnutridos extraútero y los otros dos grupos, pero no entre los prematuros normonutridos

y los recién nacidos a término en el caso del peso y el z-score de peso. Si atendemos a la talla, sólo encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de prematuros; sin embargo, el z-score de talla arroja diferencias entre los dos grupos de prematuros y entre los prematuros normonutridos y los recién nacidos a término (figura 7). En el caso del IMC y el z-score de IMC las diferencias se encuentran entre los prematuros desnutridos extraútero y los recién nacidos a término y entre los prematuros normonutridos y los recién nacidos a término, pero no entre los dos grupos de prematuros (figura 8).

**Tabla 17. Variables somatométricas a los 6 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

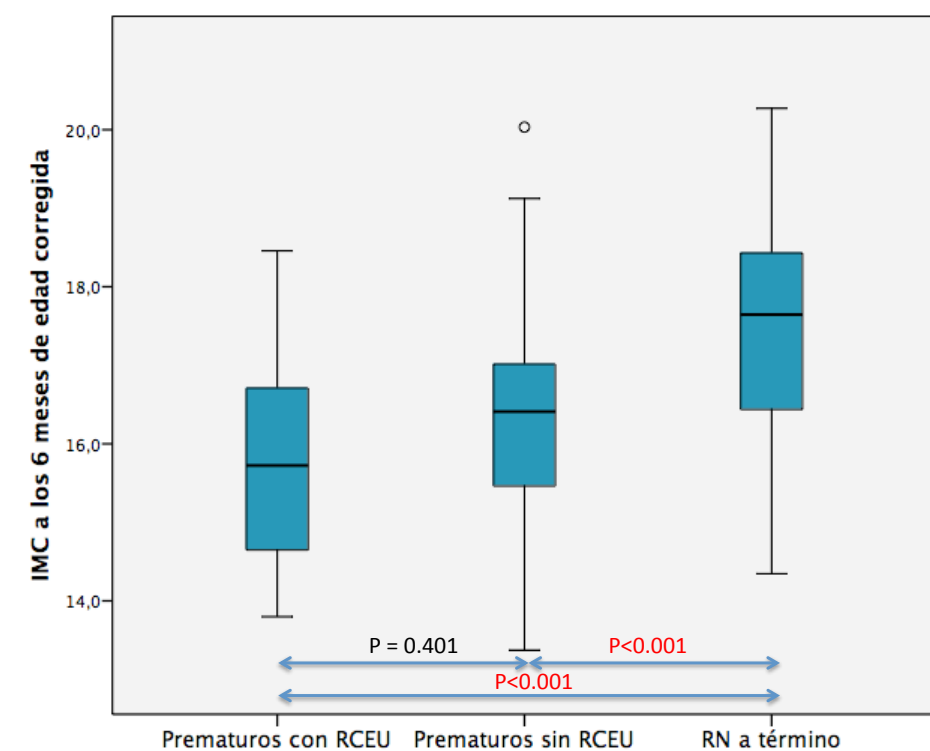
|                       | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>RNT</b>  | <b>P</b>         |
|-----------------------|----------------------|----------------------|-------------|------------------|
|                       | n= 15                | n=88                 | n=50        |                  |
| <b>Peso</b>           | 6763 ± 787           | 7443 ± 842           | 7690 ± 0.86 | <b>0.002</b>     |
| <b>z-score peso</b>   | -1.07 ± 0.8          | -0.26 ± 0.9          | -0.02 ± 0.9 | <b>0.001</b>     |
| <b>Talla</b>          | 65.4 ± 2.2           | 67.5 ± 3.1           | 66.4 ± 2.3  | <b>0.008</b>     |
| <b>z-score talla</b>  | -0.58 ± 0.8          | 0.37 ± 1.3           | -0.19 ± 0.9 | <b>0.002</b>     |
| <b>PC</b>             | 43.2 ± 1.5           | 43.6 ± 1.6           | 43.5 ± 1.4  | 0.599            |
| <b>z-score de PC</b>  | 0.35 ± 1.1           | 0.67 ± 1.1           | 0.50 ± 1.1  | 0.480            |
| <b>IMC</b>            | 15.8 ± 1.4           | 16.3 ± 1.2           | 17.4 ± 1.4  | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>z-score de IMC</b> | -0.99 ± 0.9          | -0.63 ± 0.9          | 0.12 ± 1.0  | <b>&lt;0.001</b> |

PC: perímetro craneal, IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media ± desviación estándar.



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 7. Diagrama de cajas para la talla a los 6 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 8. Diagrama de cajas para el IMC a los 6 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

#### 4.4.- Doce meses de edad corregida

A los 12 meses de edad corregida se mantienen las diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en el peso, el IMC y los z-scores de peso, talla e IMC, quedando la talla en el límite de la significación (tabla 18). La p mostrada en la tabla refleja la comparación de los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar el sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante test de Scheffe), encontramos que el peso y el z-score de peso e IMC

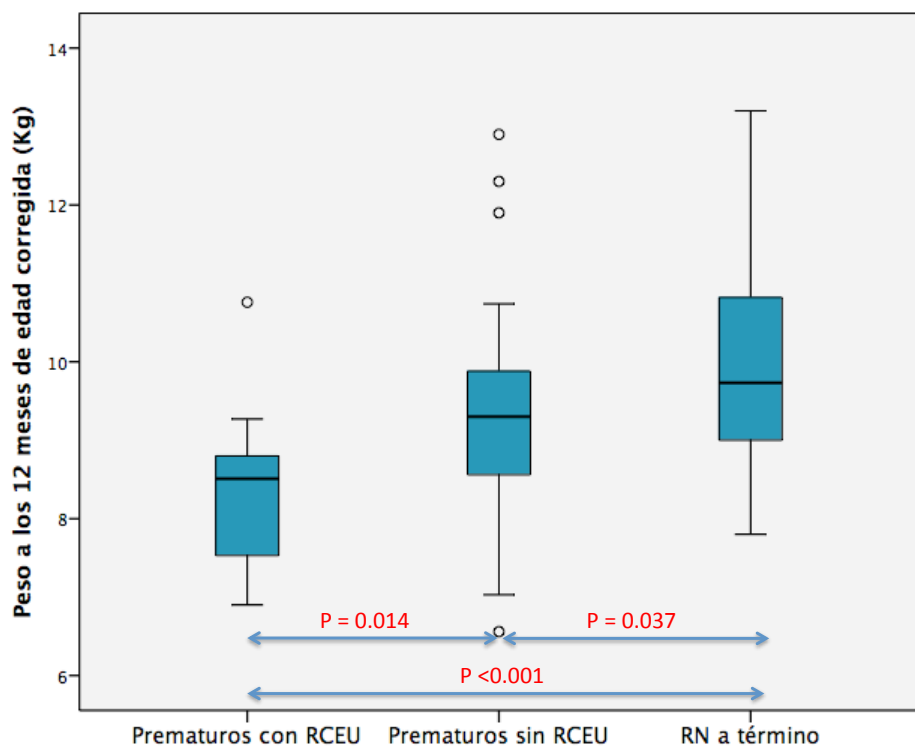


presentan diferencias significativas entre los tres grupos, la talla y el z-score de talla no muestran diferencias entre los tres grupos, aunque en la comparación de ambos grupos de prematuros rozan la significación con una  $p= 0.064$  para la variable talla y una  $p=0.054$  para el z-score. El IMC muestra diferencias entre los prematuros desnutridos extraútero y los recién nacidos a término y entre los prematuros normonutridos y los recién nacidos a término, pero no entre los dos grupos de prematuros (aunque roza la significación con una  $p= 0.062$ ) (figuras 9 y 10).

**Tabla 18. Variables somatométricas a los 12 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

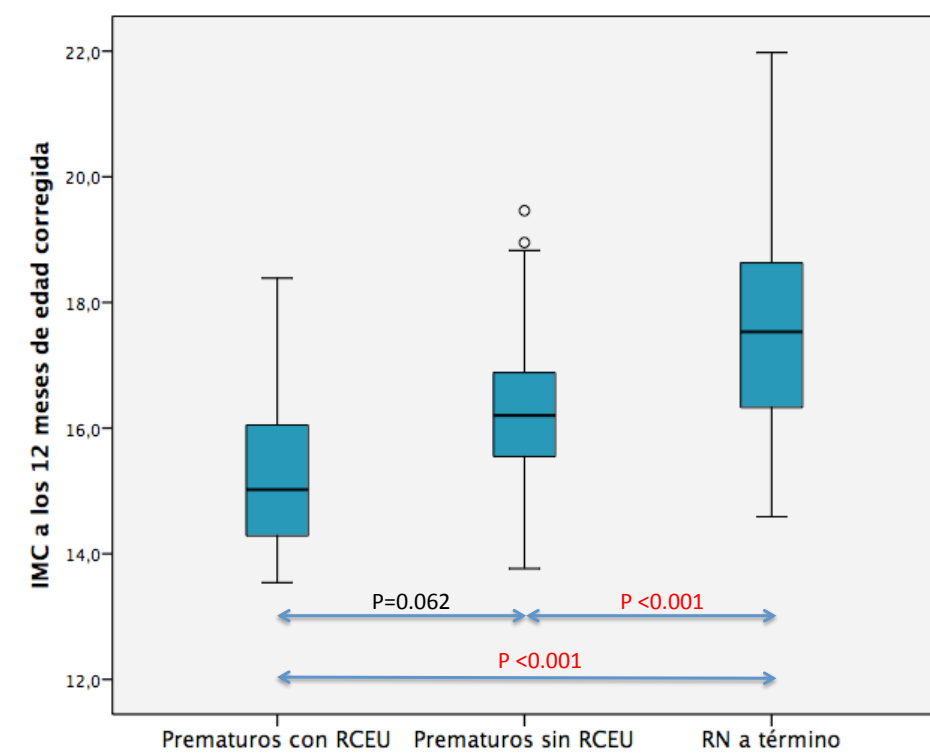
|                       | <b>RNPT con<br/>RCEU</b> | <b>RNPT sin<br/>RCEU</b> | <b>RNT</b>  | <b>P</b> |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|----------|
|                       | n= 15                    | n=88                     | n=50        |          |
| <b>Peso</b>           | 8360 ± 1047              | 9310 ± 1088              | 9840 ± 1142 | <0.001   |
| <b>z-score peso</b>   | -0.98 ± 0.9              | -0.08 ± 0.9              | 0.38 ± 1.0  | <0.001   |
| <b>Talla</b>          | 73.6 ± 2.1               | 75.5 ± 3.0               | 75.1 ± 2.5  | 0.061    |
| <b>z-score talla</b>  | -0.50 ± 0.7              | 0.23 ± 1.1               | 0.04 ± 0.9  | 0.05     |
| <b>PC</b>             | 45.6 ± 1.4               | 46.2 ± 1.7               | 46.5 ± 1.4  | 0.197    |
| <b>z-score de PC</b>  | 0.11 ± 1.0               | 0.49 ± 1.2               | 0.71 ± 0.9  | 0.183    |
| <b>IMC</b>            | 15.4 ± 1.5               | 16.3 ± 1.1               | 17.42 ± 1.5 | <0.001   |
| <b>z-score de IMC</b> | -0.96 ± 1.1              | -0.28 ± 0.8              | 0.50 ± 1.0  | <0.001   |

PC: perímetro craneal, IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media ± desviación estándar.



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 9. Diagrama de cajas para el peso a los 12 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 10. Diagrama de cajas para el IMC a los 12 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

#### 4.5.- Dieciocho meses de edad corregida

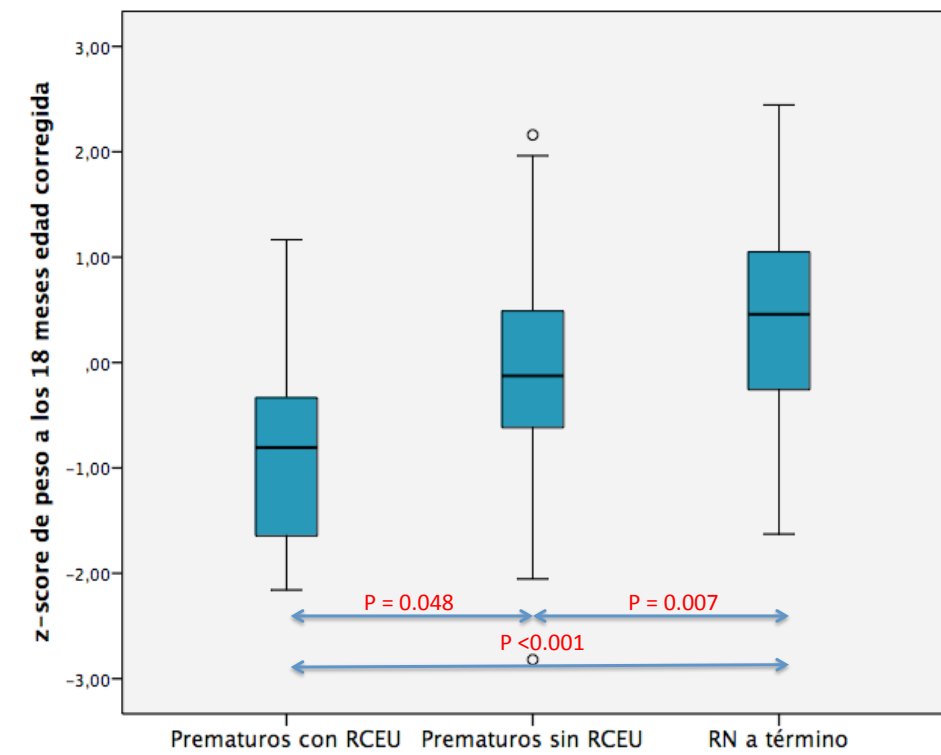
A los 18 meses de edad corregida se continúan observando las diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en el peso, la talla, el IMC y los z-scores de peso, talla e IMC (tabla 19). La p mostrada en la tabla refleja la comparación de los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar el sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante test de Scheffe), encontramos que el peso, el IMC y el z-score de IMC presentan diferencias significativas entre los prematuros desnutridos extraútero y los recién nacidos a término y

entre los prematuros normonutridos y los recién nacidos a término, pero no entre los dos grupos de prematuros; sin embargo el z-score de peso muestra diferencias entre los tres grupos. En el caso de la talla y el z-score de talla la comparación entre los dos grupos de prematuros roza la significación estadística con una  $p= 0.062$  en el caso de la talla y una  $p= 0.066$  en el caso del z-score de talla (figuras 11 y 12).

**Tabla 19. Variables somatométricas a los 18 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

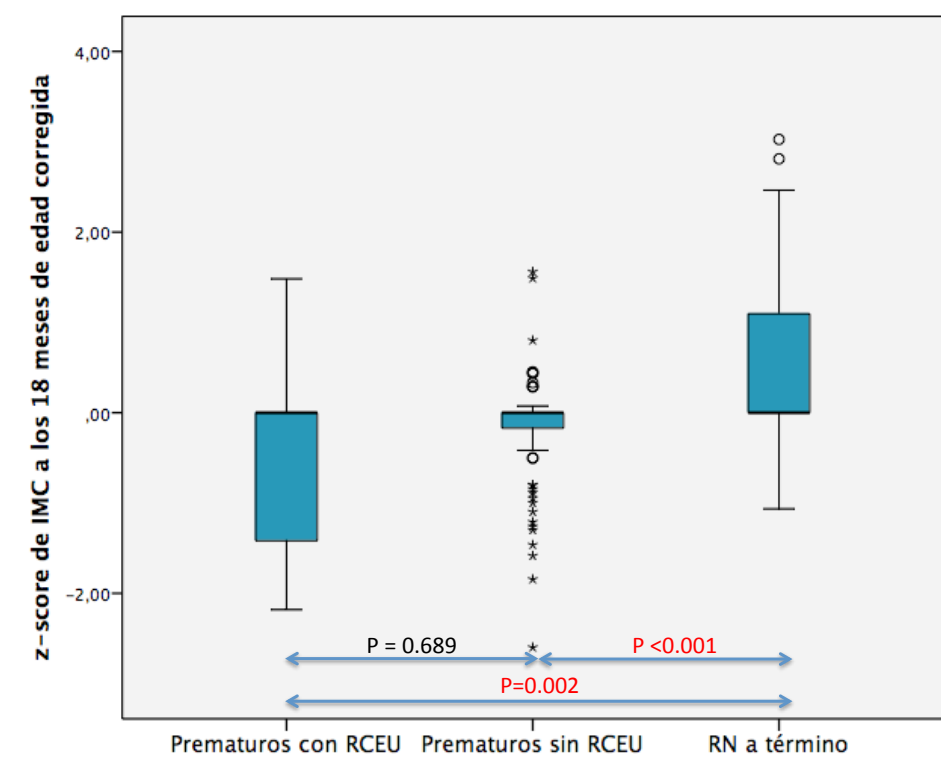
|                       | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>RNT</b>   | <b>P</b>         |
|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------|------------------|
|                       | n= 15                | n=88                 | n=50         |                  |
| <b>Peso</b>           | 9760 ± 1287          | 10560 ± 1142         | 11300 ± 1264 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>z-score peso</b>   | -0.79 ± 1.0          | -0.10 ± 0.9          | 0.47 ± 1.0   | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Talla</b>          | 79.9 ± 2.2           | 82.3 ± 3.5           | 81.4 ± 3.3   | <b>0.043</b>     |
| <b>z-score talla</b>  | -0.59 ± 0.6          | 0.25 ± 1.2           | -0.06 ± 1.1  | <b>0.036</b>     |
| <b>PC</b>             | 46.9 ± 1.6           | 47.4 ± 1.6           | 47.8 ± 1.5   | 0.135            |
| <b>z-score de PC</b>  | 0.02 ± 1.1           | 0.41 ± 1.0           | 0.71 ± 1.0   | 0.086            |
| <b>IMC</b>            | 15.3 ± 1.7           | 15.6 ± 1.4           | 17.1 ± 1.5   | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>z-score de IMC</b> | -0.37 ± 1.1          | -0.17 ± 0.6          | 0.52 ± 0.9   | <b>&lt;0.001</b> |

PC: perímetro craneal, IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media ± desviación estándar.



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 11. Diagrama de cajas para el z-score de peso a los 18 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 12. Diagrama de cajas para el z-score de IMC a los 18 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

#### 4.6.- Veinticuatro meses de edad corregida

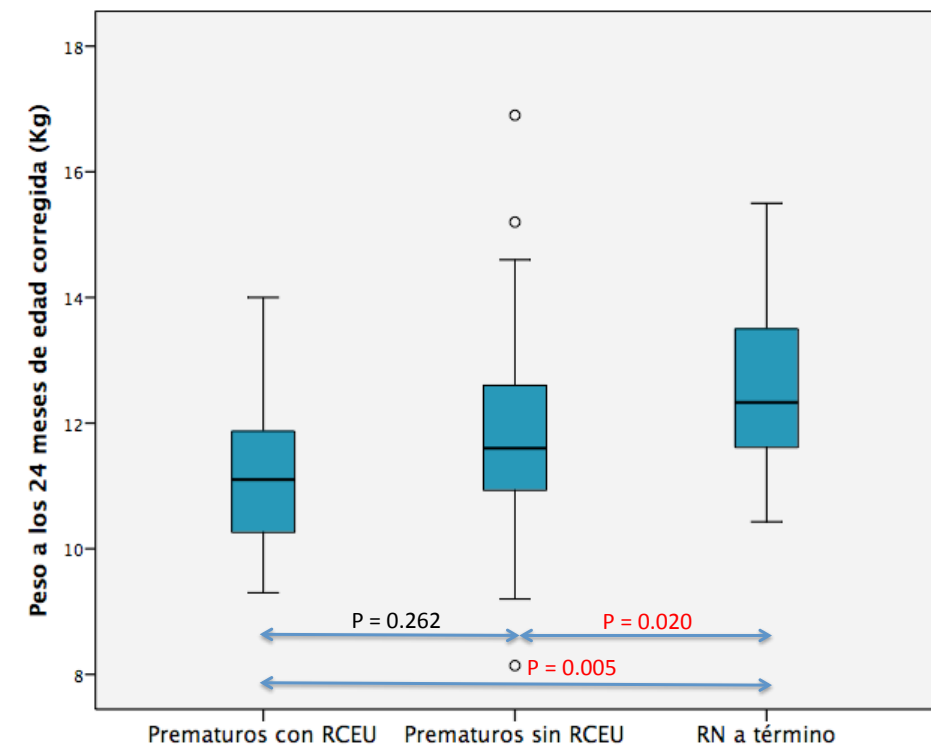
A los 24 meses de edad corregida las diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos se mantienen en el peso, el IMC y los z-scores de peso e IMC (tabla 20). La p mostrada en la tabla refleja la comparación de los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar el sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante test de Scheffe), se mantiene la significación estadística entre los prematuros desnutridos extraútero y los recién nacidos a término y entre los prematuros normonutridos y los recién

nacidos a término en las variables mencionadas, pero no entre ambos grupos de prematuros (figuras 13 y 14).

**Tabla 20. Variables somatométricas a los 24 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

|                       | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>RNT</b>   | <b>P</b>         |
|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------|------------------|
|                       | n= 15                | n=88                 | n=50         |                  |
| <b>Peso</b>           | 11110± 1304          | 11780 ± 1379         | 12540 ± 1323 | <b>0.002</b>     |
| <b>z-score peso</b>   | -0.59 ± 0.9          | -0.11 ± 0.9          | 0.41 ± 0.9   | <b>0.001</b>     |
| <b>Talla</b>          | 86.4 ± 2.5           | 87.9 ± 3.3           | 86.8 ± 2.9   | 0.099            |
| <b>z-score talla</b>  | -0.23 ± 0.7          | 0.24 ± 1.0           | -0.11 ± 0.9  | 0.085            |
| <b>PC</b>             | 47.9 ± 1.4           | 48.3 ± 1.7           | 48.8 ± 1.6   | 0.178            |
| <b>z-score de PC</b>  | 0.11 ± 1.0           | 0.39 ± 1.1           | 0.74 ± 1.1   | 0.121            |
| <b>IMC</b>            | 14.9 ± 1.6           | 15.2 ± 1.1           | 16.6 ± 1.7   | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>z-score de IMC</b> | -0.69 ± 1.3          | -0.37 ± 0.9          | 0.68 ± 1.2   | <b>&lt;0.001</b> |

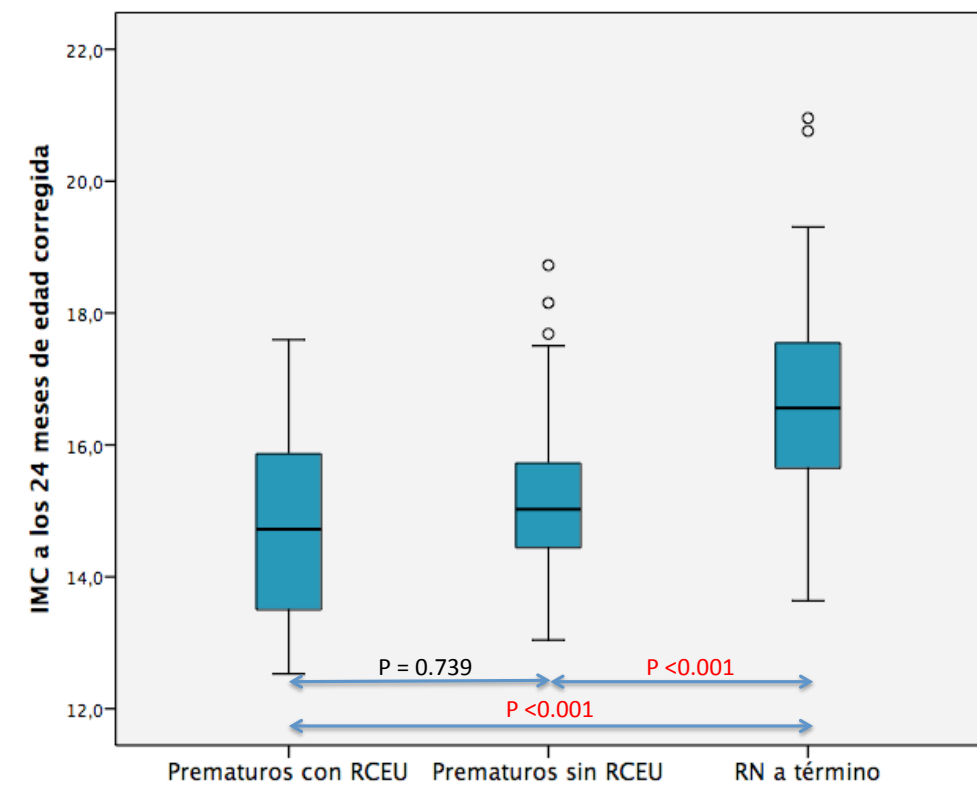
PC: perímetro craneal, IMC: índice de masa corporal. Resultados expresados como media ± desviación estándar.



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 13. Diagrama de cajas para el peso a los 24 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**





RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 14. Diagrama de cajas para el IMC a los 24 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

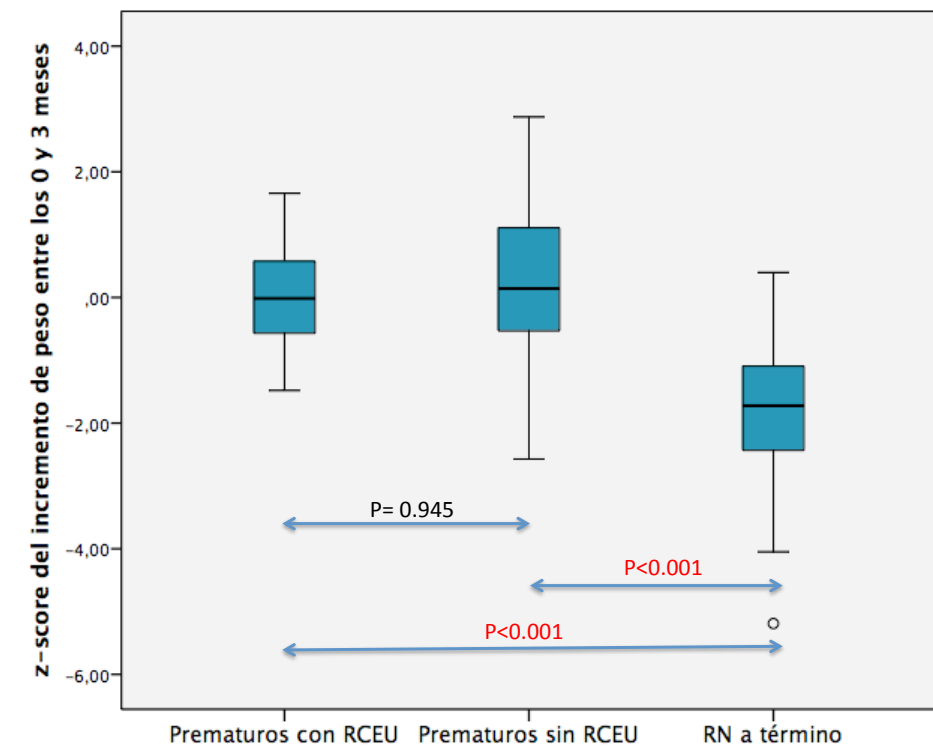
#### *4.7.- Crecimiento desde el alta hospitalaria valorado en intervalos de tiempo*

Analizamos en esta ocasión el crecimiento de los tres grupos en los diferentes intervalos de tiempo mediante dos variables: la media del incremento de peso desde el principio al final del intervalo y el z-score de dicho incremento medio de peso. Como se expone en la tabla 21 existen diferencias significativas en ambas variables en los intervalos de tiempo de 0 a 3 meses, de 6 a 12 meses y de 12 a 18 meses de edad corregida. La p mostrada en la tabla refleja la comparación de los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar el sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante test de Scheffe), se observa como entre los 0 y los 3 meses tanto los prematuros con desnutrición extrauterina como los normonutridos aumentaron significativamente más de peso que los recién nacidos a término, sin encontrar diferencias entre ambos grupos de prematuros. Lo contrario ocurre entre los 6 y los 12 meses, momento en que los recién nacidos a término aumentan significativamente más de peso que los dos grupos de prematuros; no presentando éstos últimos diferencias entre sí. Por último, en el intervalo de tiempo entre los 12 y los 18 meses, únicamente existen diferencias en el límite de la significación entre los prematuros normonutridos y los recién nacidos a término (figuras 15, 16 y 17).

**Tabla 21. Crecimiento desde los 0 a los 24 meses de edad corregida valorado en diferentes intervalos de tiempo en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

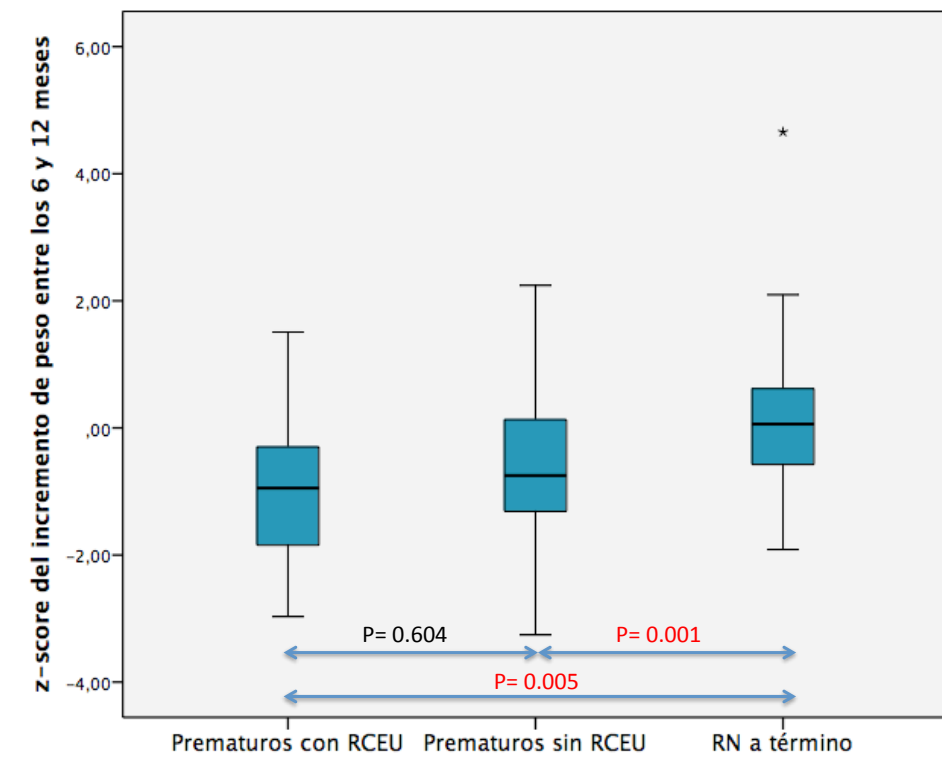
|                    |  | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>RNT</b>  | <b>P</b> |
|--------------------|--|----------------------|----------------------|-------------|----------|
|                    |  | n= 15                | n=88                 | n=50        |          |
| <b>0-3 meses</b>   | Incremento de peso entre los 0 y 3 meses   | 3585 ± 580           | 3644 ± 656           | 2638 ± 542  | <0.001   |
|                    | z-score del incremento de peso             | 0.04 ± 1.0           | 0.15 ± 1.1           | -1.80 ± 1.1 | <0.001   |
| <b>3-6 meses</b>   | Incremento de peso entre los 3 y 6 meses   | 1858 ± 524           | 1664 ± 453           | 1765 ± 434  | 0.254    |
|                    | z-score del incremento de peso             | -1.19 ± 1.6          | -1.76 ± 1.5          | -1.41 ± 1.4 | 0.268    |
| <b>6-12 meses</b>  | Incremento de peso entre los 6 y 12 meses  | 1597 ± 548           | 1744 ± 519           | 2156 ± 670  | <0.001   |
|                    | z-score del incremento de peso             | -0.99 ± 1.1          | -0.68 ± 1.1          | 0.12 ± 1.1  | <0.001   |
| <b>12-18 meses</b> | Incremento de peso entre los 12 y 18 meses | 1405 ± 453           | 1259 ± 431           | 1477 ± 468  | 0.034    |
|                    | z-score del incremento de peso             | -0.54 ± 0.9          | -0.86 ± 0.9          | -0.40 ± 1.0 | 0.042    |
| <b>18-24 meses</b> | Incremento de peso entre los 18 y 24 meses | 1352 ± 411           | 1232 ± 519           | 1398 ± 457  | 0.217    |
|                    | z-score del incremento de peso             | -0.51 ± 0.9          | -0.77 ± 1.1          | -0.40 ± 1.0 | 0.186    |

Resultados expresados como media ± desviación estándar.



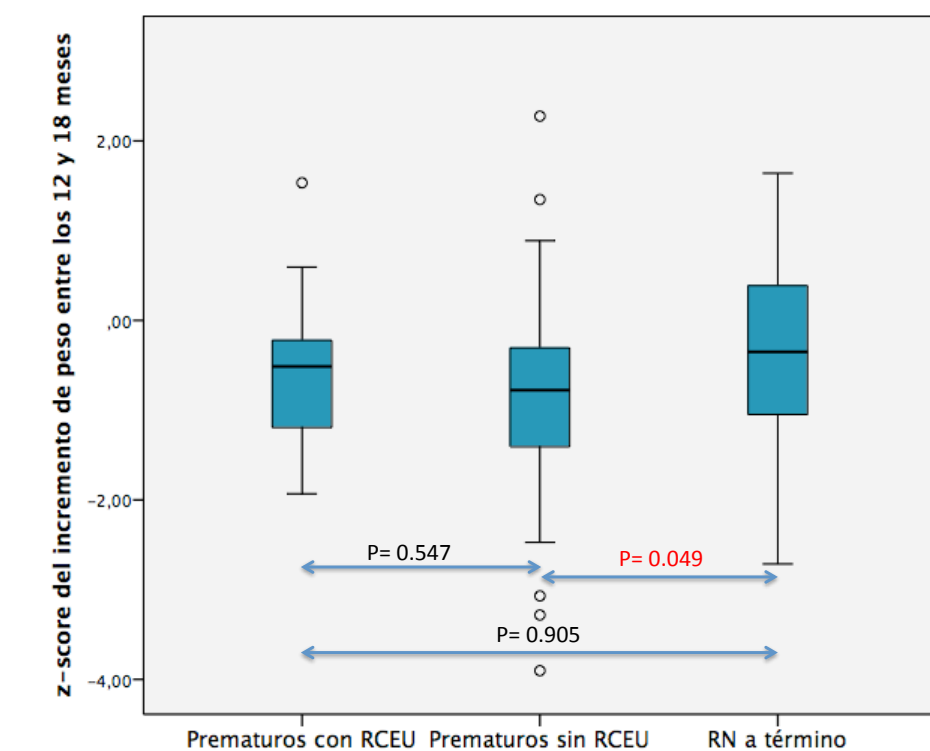
RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 15. Diagrama de cajas para el z-score del incremento de peso entre los 0 y los 3 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 16. Diagrama de cajas para el z-score del incremento de peso entre los 6 y los 12 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

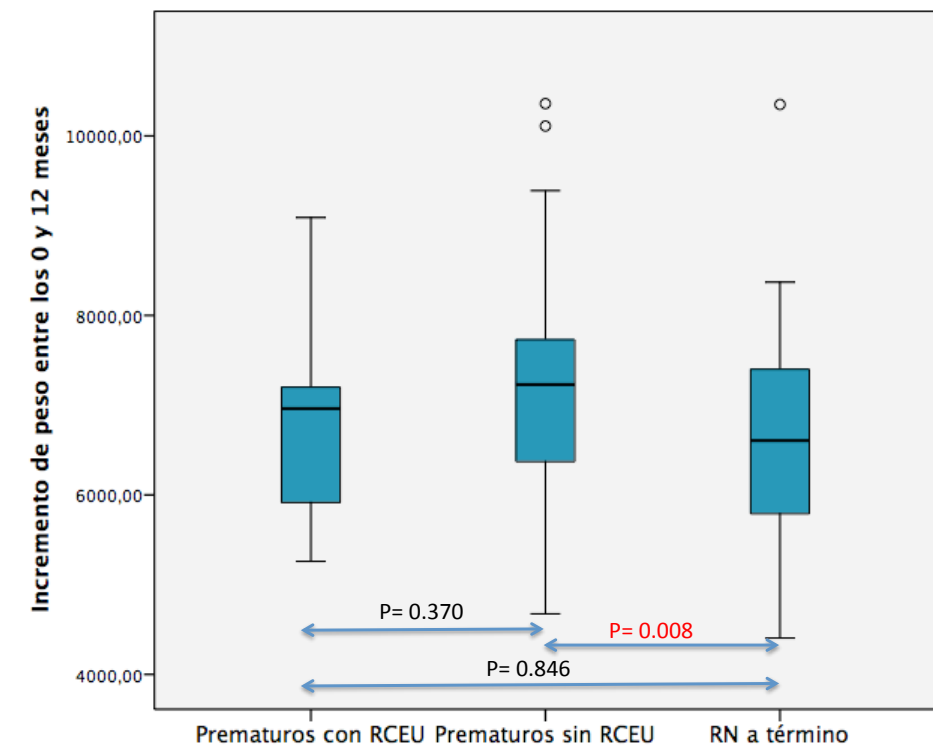
**Figura 17. Diagrama de cajas para el z-score del incremento de peso entre los 12 y los 18 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

Al estudiar el crecimiento de los 3 grupos en intervalos de tiempo más amplios, de 0 a 12 meses y de 12 a 24 meses de edad corregida a través de la media del incremento de peso desde el principio al final del intervalo, se comprueba que existen diferencias significativas (tabla 22). De nuevo, la p mostrada en la tabla refleja la comparación entre los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar el sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante test de Scheffe), se observa cómo las diferencias se mantienen únicamente entre los prematuros sin desnutrición extrauterina y los recién nacidos a término (figura 18 y 19).

**Tabla 22. Crecimiento desde los 0 a los 24 meses de edad corregida valorado en diferentes intervalos de tiempo en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

|   | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>RNT</b>  | <b>P</b>     |
|---|----------------------|----------------------|-------------|--------------|
|   | n= 15                | n=88                 | n=50        |              |
| <b>Incremento de peso entre los 0 y 12 meses</b>  | 6752 ± 1052          | 7199 ± 1068          | 6559 ± 1130 | <b>0.007</b> |
| <b>Incremento de peso entre los 12 y 24 meses</b> | 2758 ± 540           | 2481 ± 665           | 2859 ± 492  | <b>0.006</b> |

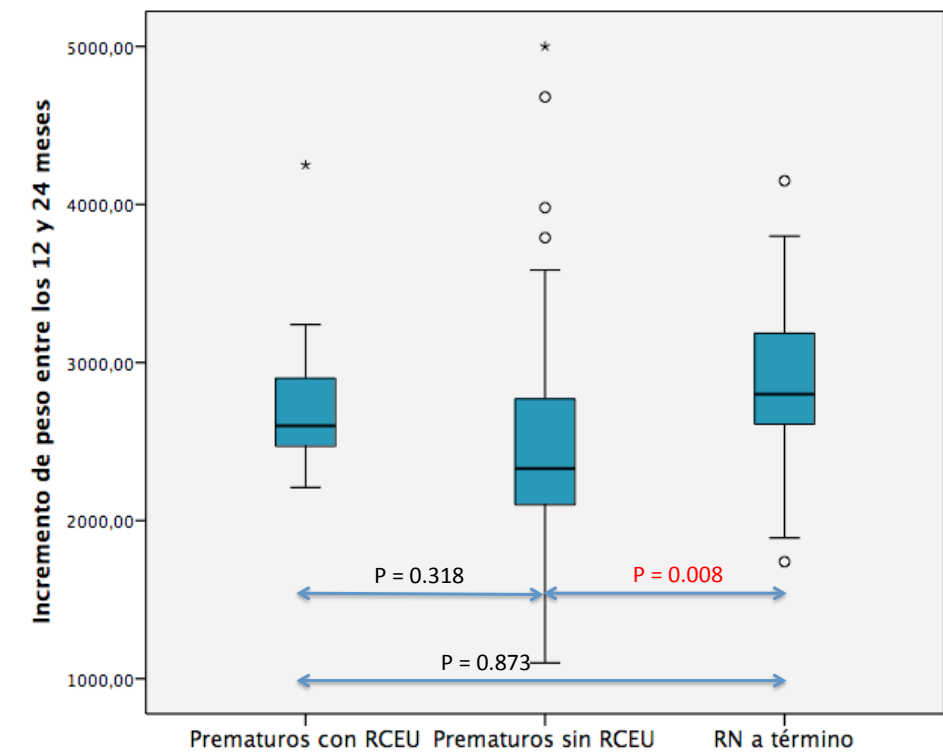
Resultados expresados como media ± desviación estándar.



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 18. Diagrama de cajas para la diferencia de peso entre los 0 y los 12 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**



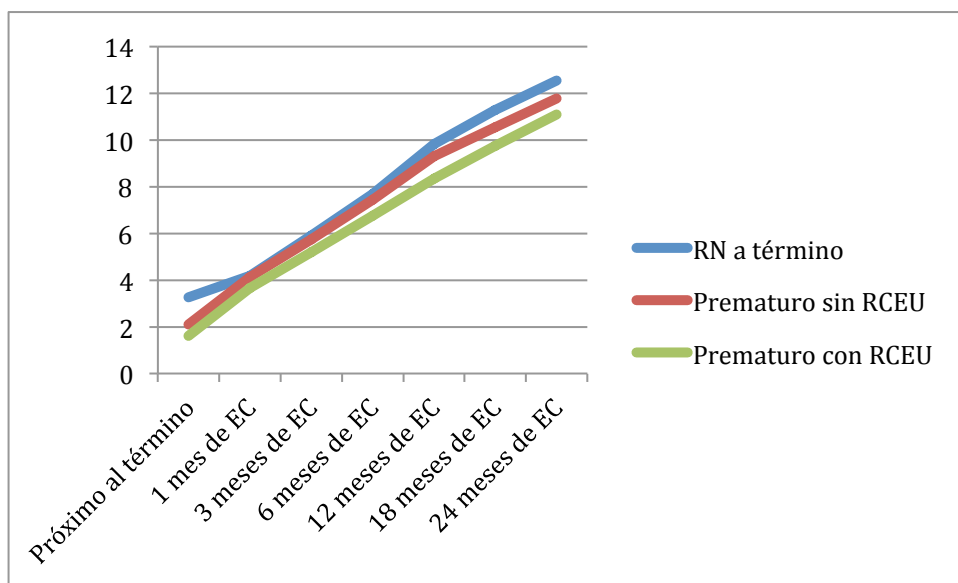


RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 19. Diagrama de cajas para la diferencia de peso entre los 12 y los 24 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

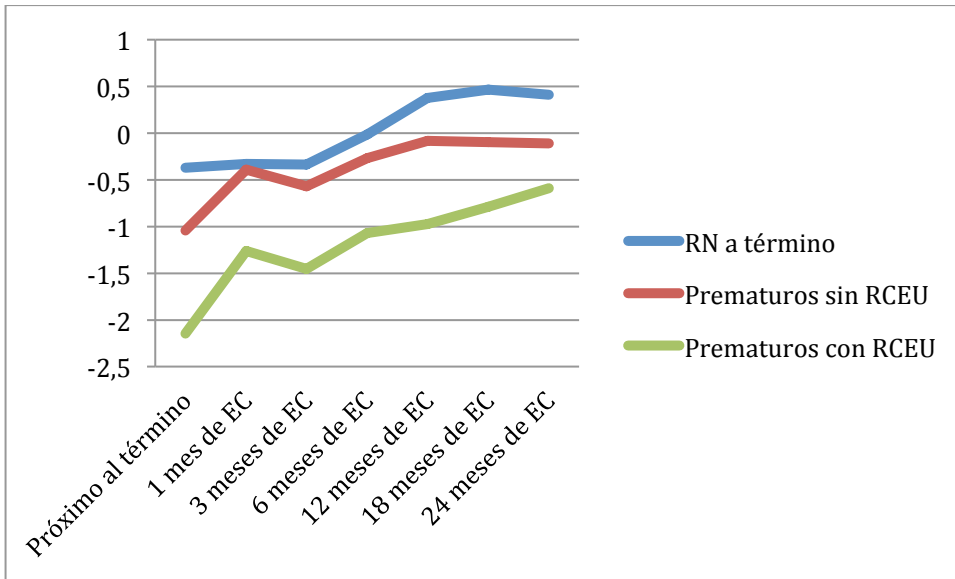
#### 4.8.- Evolución gráfica del peso y del z-score de peso

En los siguientes gráficos se puede observar el crecimiento en peso, talla, PC, IMC y z-score de peso, talla, PC e IMC de los tres grupos de estudio desde la edad próxima al término hasta los 24 meses de EC.



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido, EC= edad corregida.

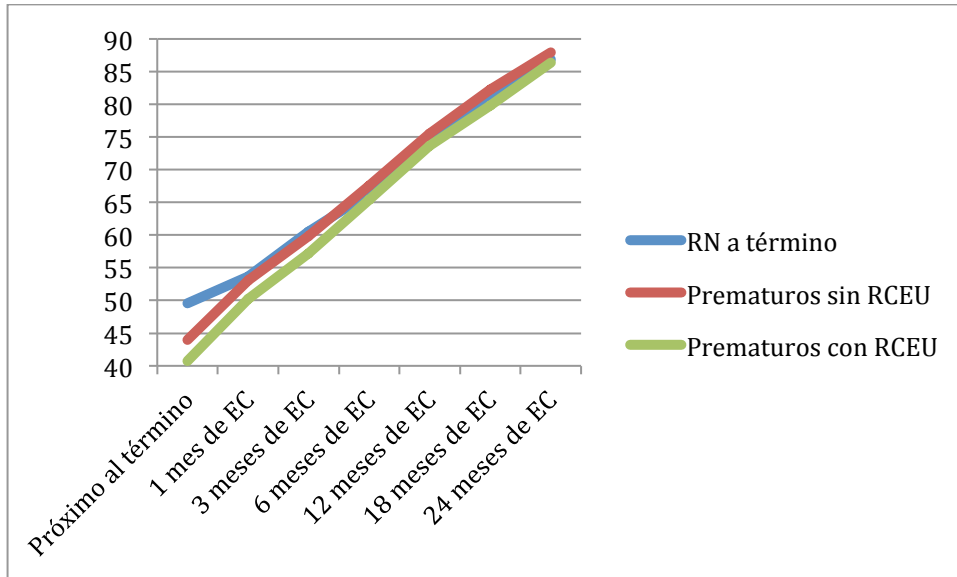
**Figura 20. Gráfico de líneas de la evolución del peso ( Kg) desde el momento próximo al término hasta los 24 meses de EC en los tres grupos de estudio.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido, EC= edad corregida.

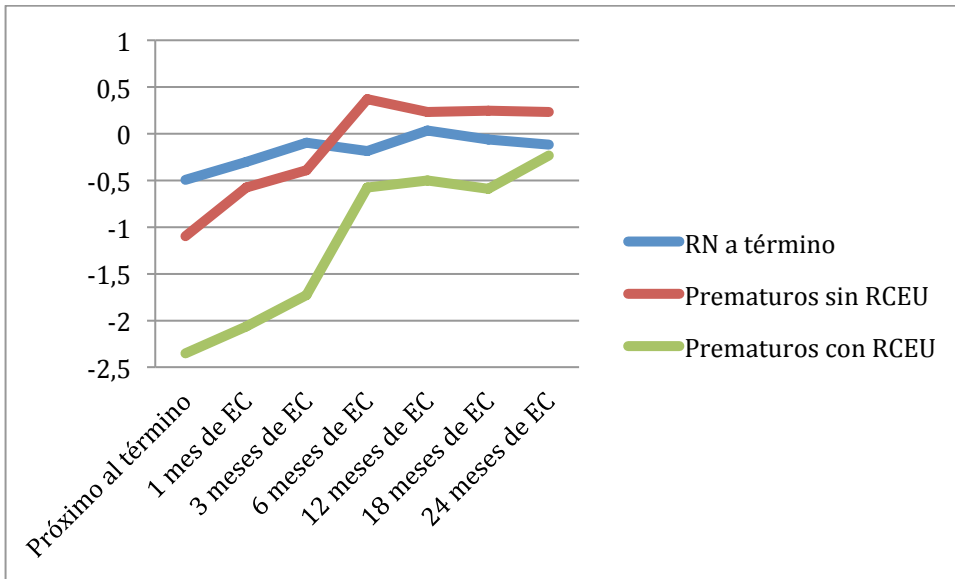
**Figura 21. Gráfico de líneas de la evolución del z-score de peso desde el momento próximo al término hasta los 24 meses de EC en los tres grupos de estudio.**

#### 4.9.- Evolución gráfica de la talla y del z-score de talla



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido, EC= edad corregida.

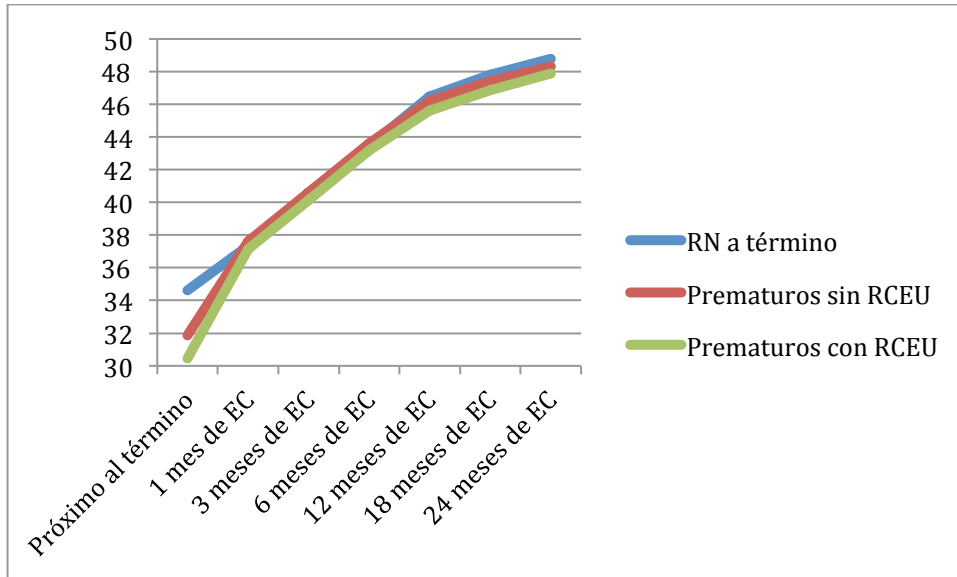
**Figura 22. Gráfico de líneas de la evolución de la talla (cm) desde el momento próximo al término hasta los 24 meses de EC en los tres grupos de estudio.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido, EC= edad corregida.

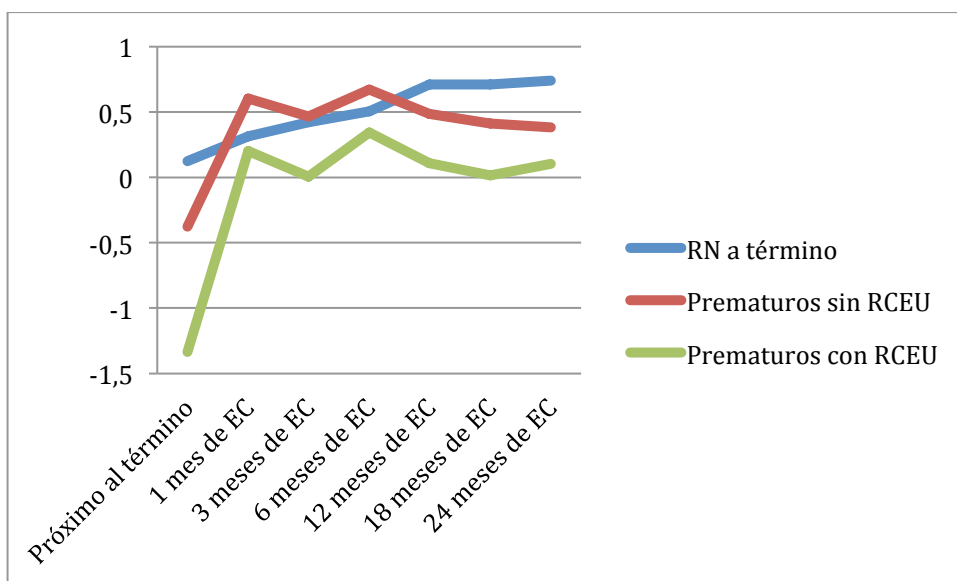
**Figura 23. Gráfico de líneas de la evolución del z-score de talla desde el momento próximo al término hasta los 24 meses de EC en los tres grupos de estudio.**

#### 4.10.- Evolución gráfica del pc y del z-score de pc



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido, EC= edad corregida.

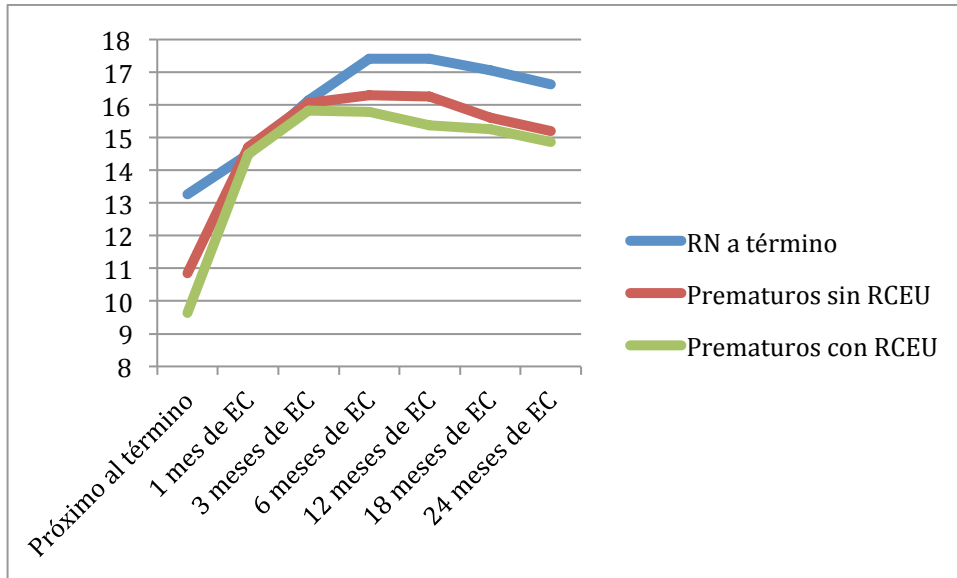
**Figura 23. Gráfico de líneas de la evolución del PC (cm) desde el momento próximo al término hasta los 24 meses de EC en los tres grupos de estudio.**



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido, EC= edad corregida.

**Figura 24. Gráfico de líneas de la evolución del z-score de PC desde el momento próximo al término hasta los 24 meses de EC en los tres grupos de estudio.**

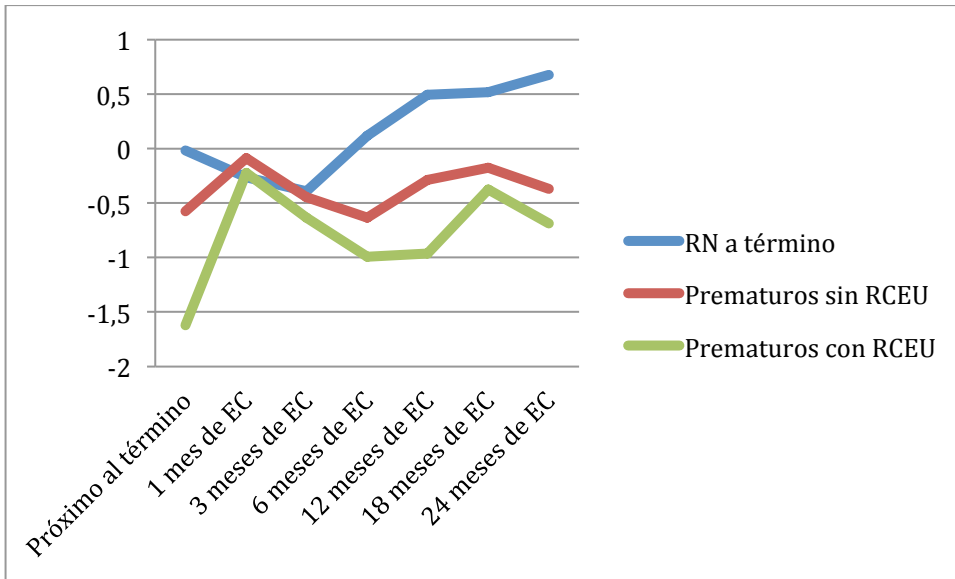
#### 4.11.- Evolución gráfica del IMC y del z-score de IMC



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido, EC= edad corregida.

**Figura 25. Gráfico de líneas de la evolución del IMC desde el momento próximo al término hasta los 24 meses de EC en los tres grupos de estudio.**





RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido, EC= edad corregida.

**Figura 26. Gráfico de líneas de la evolución del z-score de IMC desde el momento próximo al término hasta los 24 meses de EC en los tres grupos de estudio.**

#### 4.12.- Resumen

*A destacar de los resultados de crecimiento tras el alta hospitalaria y hasta los 24 meses de edad corregida:*

- Inicialmente, al mes y 3 meses de EC, los prematuros con restricción del crecimiento extrauterino presentan un peso y una talla significativamente menor que los prematuros sin restricción del crecimiento y que los recién nacidos a término, que en estos momentos de la valoración parecen comportarse de manera similar. A los 6 meses de EC también se mantiene esta tendencia en el caso del peso.
- Desde los 6 a los 18 meses de EC se observa un cambio de comportamiento, de manera que los prematuros con y sin restricción del crecimiento extrauterino comienzan a comportarse de manera similar entre sí y a presentar diferencias estadísticamente significativas con los recién nacidos a término en cuanto a IMC. A los 6 meses también se cumple lo anteriormente expuesto para la talla. Sin embargo, en cuanto al peso, encontramos diferencias entre los 3 grupos a los 12 y 18 meses de EC.
- A los 24 meses de EC se objetiva la misma tendencia tanto en peso como en IMC, presentando diferencias estadísticamente significativas entre los prematuros, que continúan comportándose de manera similar, y los recién nacidos a término.
- Las diferencias en cuanto a IMC aparecen a los 6 meses de EC.
- Las diferencias en cuanto a talla desaparecen a los 24 meses de EC.
- No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al PC en ninguno de los momentos evaluados en este trabajo.

- En cuanto al crecimiento evaluado en intervalos de tiempo, destaca que de los 0 a los 3 meses de EC los prematuros en conjunto aumentan su media de peso más que los recién nacidos a término y al contrario ocurre en el intervalo de tiempo de los 6 a los 12 meses.
- Al ampliar los intervalos se observa cómo los prematuros sin desnutrición extrauterina incrementan más su media de peso que los recién nacidos a término de los 0 a los 12 meses, ocurriendo lo contrario de los 12 a los 24 meses de EC.

## 5.- DESCRIPTIVO Y ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS APORTES NUTRICIONALES RECIBIDOS DESDE EL ALTA

### 5.1.- Un mes de edad corregida

Al mes de EC se observa cómo el grupo de prematuros desnutridos recibe lactancia materna exclusiva y lactancia artificial en el mismo porcentaje de niños, sin embargo en el grupo de prematuros sin desnutrición extrauterina, la mayoría reciben lactancia artificial y en el grupo de recién nacidos a término la mayoría reciben lactancia materna exclusiva en este momento (tabla 23). Estas diferencias resultan estadísticamente significativas con una  $p < 0.001$ .

**Tabla 23. Descriptivo de los aportes nutricionales recibidos al mes de edad corregida por los tres grupos de estudio.**

|   | <b>RNPT con<br/>RCEU</b> | <b>RNPT sin<br/>RCEU</b> | <b>RNT</b> |
|---|--------------------------|--------------------------|------------|
|   | n=15                     | n=88                     | n=50       |
| <b>Lactancia Materna exclusiva</b><br>(%) | 46.7                     | 15.9                     | 70         |
| <b>Lactancia Artificial (%)</b>           | 46.7                     | 71.6                     | 16         |
| <b>Lactancia Mixta (%)</b>                | 6.7                      | 8                        | 10         |

Resultados expresados como porcentaje.

### 5.2.- Tres meses de edad corregida

A los tres meses de EC se observa cómo aumenta el porcentaje de niños que reciben lactancia artificial en el grupo de prematuros desnutridos y en el grupo de recién nacidos a término fundamentalmente, aunque esta tendencia se cumple en los tres grupos de estudio (tabla 24). Las diferencias entre grupos siguen siendo estadísticamente significativas.

**Tabla 24. Descriptivo de los aportes nutricionales recibidos a los 3 meses de edad corregida por los tres grupos de estudio.**

|  | <b>RNPT con<br/>RCEU</b> | <b>RNPT sin<br/>RCEU</b> | <b>RNT</b> |
|--|--------------------------|--------------------------|------------|
|  | n=15                     | n=88                     | n=50       |
| <b>Lactancia Materna exclusiva (%)</b> | 13.3                     | 9.1                      | 52         |
| <b>Lactancia Artificial (%)</b>        | 60                       | 75                       | 34         |
| <b>Lactancia Mixta (%)</b>             | 13.3                     | 6.8                      | 8          |

Resultados expresados como porcentaje.

A los 6 meses de EC la práctica totalidad de los niños recibían alimentación complementaria.

### *5.3.- Aportes recibidos al mes y tres meses de edad corregida en los niños que reciben lactancia artificial*

En la tabla 25 se describen los aportes recibidos en cuanto a volumen de leche, energía, proteínas, lípidos e hidratos de carbono al mes y los tres meses de EC en los niños que reciben lactancia artificial en los tres grupos de estudio. No existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas.

**Tabla 25. Descriptivo y estudio comparativo de los aportes nutricionales recibidos al mes y los 3 meses de edad corregida en los niños con lactancia artificial de los tres grupos de estudio.**

|   | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>RNT</b>   | <b>P</b> |
|---|----------------------|----------------------|--------------|----------|
|   | n=15                 | n=88                 | n=50         |          |
| <b>Volumen de leche al mes de EC (ml/Kg/día)</b>          | 182 +/- 33           | 182 +/- 36           | 177 +/- 29   | 0.955    |
| <b>Volumen de leche a los 3 meses de EC (ml/Kg/día)</b>   | 148 +/- 16           | 144 +/- 33           | 140 +/- 23   | 0.857    |
| <b>Energía al mes de EC (Kcal/Kg/día)</b>                 | 139 +/- 27           | 141 +/- 28           | 135 +/- 17   | 0.855    |
| <b>Energía a los 3 meses de EC (Kcal/Kg/día)</b>          | 114 +/- 12           | 110 +/- 29           | 108 +/- 18   | 0.874    |
| <b>Proteínas al mes de EC (g/Kg/día)</b>                  | 3.9 +/-0.7           | 3.8 +/-0.8           | 3.7 +/-0.6   | 0.891    |
| <b>Proteínas a los 3 meses de EC (g/Kg/día)</b>           | 3.1 +/-0.4           | 3.0 +/-0.7           | 3.0 +/- 0.5  | 0.827    |
| <b>Lípidos al mes de EC (g/Kg/día)</b>                    | 7.5 +/- 1.3          | 7.4 +/- 1.5          | 7.3 +/- 1.5  | 0.934    |
| <b>Lípidos a los 3 meses de EC (g/Kg/día)</b>             | 6.0 +/- 0.7          | 5.8 +/- 1.3          | 5.8 +/- 0.9  | 0.907    |
| <b>Hidratos de carbono al mes de EC (g/Kg/día)</b>        | 14.3 +/- 3.3         | 15.0 +/- 2.9         | 12.3 +/- 4.7 | 0.078    |
| <b>Hidratos de carbono a los 3 meses de EC (g/Kg/día)</b> | 12.1 +/- 1.2         | 11.9 +/- 2.7         | 11.3 +/- 2.2 | 0.723    |

Resultados expresados como media  $\pm$  desviación estándar.

Como se observa en las tablas anteriores el grupo de recién nacidos prematuros sin desnutrición extrauterina es el que recibe alimentación con leche artificial en un mayor porcentaje, inicialmente leche de fórmula para prematuros hasta llegar a los 3250-3500 g y posteriormente leche artificial tipo 1, según nuestras indicaciones al alta hospitalaria. Además, es también dicho grupo el que experimenta un mayor incremento de peso en el intervalo de tiempo que va de los 0 a los 3 meses de edad corregida y de los 0 a los 12 meses de edad corregida. Con el fin de profundizar más en estos hallazgos, analizamos la relación entre la alimentación que reciben nuestros niños a los 3 meses de edad corregida y la media del incremento de peso que sufren entre los 0 y los 3 meses, observando cómo aquellos niños que reciben leche

artificial incrementan más su peso en dicho intervalo de tiempo, de manera estadísticamente significativa (tabla 26). La p mostrada en la tabla refleja la comparación entre los 3 grupos (ANOVA). Al aplicar el sistema de comparaciones múltiples (“post hoc” mediante test de Scheffe), se observa cómo las diferencias se mantienen únicamente entre los que reciben leche artificial y los que reciben leche materna.

**Tabla 26. Descriptivo y estudio comparativo de la media del incremento de peso entre los 0 y los 3 meses y el z-score del incremento de peso entre los 0 y los 3 meses según la alimentación recibida a los 3 meses de EC en el conjunto de niños del estudio.**

|  | <b>Lactancia Materna</b> | <b>Lactancia Artificial</b> | <b>Lactancia Mixta</b> | <b>P</b>         |
|--|--------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------|
| <b>Incremento peso 0-3 meses</b>         | 2813 +/-779              | 3493 +/- 746                | 3200 +/- 687           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>z-score Incremento peso 0-3 meses</b> | -1.47 +/- 1.29           | -0.13 +/- 1.31              | -0.75 +/- 1.27         | <b>&lt;0.001</b> |

Resultados expresados como media ± desviación estándar.

## 6.- DESCRIPTIVO Y ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS

### 6.1.- Doce meses de edad corregida

A los 12 meses de edad corregida se analiza el perfil lipídico (colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos) únicamente en los dos grupos de prematuros, no hallando diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas (tabla 27).

**Tabla 27. Perfil lipídico a los 12 meses de edad corregida en los dos grupos de prematuros según su estado nutricional próximo al término.**

|                               | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
|                               | n= 15                | n=88                 |          |
| <b>Colesterol (mg/dl)</b>     | 146 ± 39             | 154 ± 30             | 0.400    |
| <b>LDL-colesterol (mg/dl)</b> | 77 ± 32              | 93 ± 27              | 0.095    |
| <b>Triglicéridos (mg/dl)</b>  | 107 ± 50             | 87 ± 32              | 0.210    |

Resultados expresados como media ± desviación estándar.

### 6.2.- Veinticuatro meses de edad corregida

A los 24 meses de edad corregida se analiza el perfil lipídico (colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos) y los niveles de Adiponectina y Leptina, hallando diferencias estadísticamente significativas en los niveles de leptina



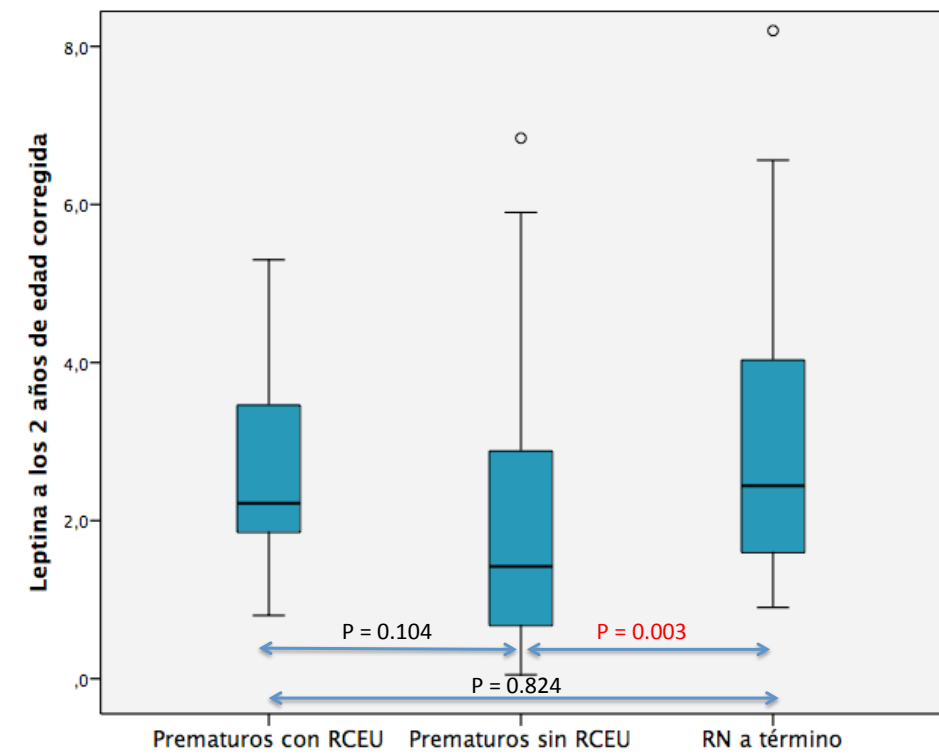
(tabla 28). La p mostrada refleja la comparación de los 3 grupos (Kruskal-Wallis). Al analizar los grupos dos a dos mediante el test de U de Mann-Whitney observamos cómo se mantiene la significación estadística únicamente entre los prematuros normonutridos y los recién nacidos a término (figura 27).

Además, quedan en el límite de la significación las cifras de LDL-colesterol y las de triglicéridos.

**Tabla 28. Variables analíticas a los 24 meses de edad corregida en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

|                                | <b>RNPT con RCEU</b> | <b>RNPT sin RCEU</b> | <b>RNT</b>      | <b>P</b>     |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|--------------|
|                                | n= 15                | n=88                 | n=50            |              |
| <b>Colesterol (mg/dl)</b>      | 156 ± 35             | 154 ± 28             | 155 ± 39        | 0.928        |
| <b>LDL-colesterol (mg/dl)</b>  | 97 ± 34              | 94 ± 26              | 107 ± 25        | 0.064        |
| <b>Triglicéridos (mg/dl)</b>   | 86 ± 42              | 66 ± 25              | 74 ± 27         | 0.062        |
| <b>Adiponectina (micrg/ml)</b> | 19.9 ± 6.9           | 18.1 ± 6.4           | 19.6 ± 7.5      | 0.534        |
| <b>Leptina (ng/ml)</b>         | 2.2 (1.6 – 4.3)      | 1.4 (0.7 – 3.4)      | 2.4 (1.6 – 4.2) | <b>0.007</b> |

Resultados expresados como media ± desviación estándar en las variables cuantitativas con distribución normal y como mediana y cuartiles en las variables que no siguen una distribución normal.



RCEU= retraso del crecimiento extrauterino, RN= recién nacido.

**Figura 27. Diagrama de cajas para las cifras de leptina a los 2 años de EC en prematuros según su estado nutricional próximo al término y en recién nacidos a término.**

## **7.- ESTUDIO DE RELACIÓN DE LA ADIPONECTINA Y LA LEPTINA A LOS 24 MESES DE EDAD CORREGIDA Y OTRAS VARIABLES SOMATOMÉTRICAS, NUTRICIONALES Y ANALÍTICAS**

Finalmente estudiamos la asociación entre la Adiponectina y la Leptina por un lado y una serie de variables de interés por otro lado.

### *7.1.- Adiponectina, edad gestacional al nacimiento y variables somatométricas al nacimiento y en el momento próximo al alta*

En la tabla 29 se expone el estudio comparativo de la adiponectina y la edad gestacional y somatometría al nacimiento y próxima al alta, sin haber encontrado ninguna relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas. Tampoco encontramos relación estadísticamente significativa entre los niveles de adiponectina y el sexo.

**Tabla 29. Estudio de relación de la adiponectina a los 24 meses de EC y la edad gestacional al nacimiento y la somatometría al nacimiento y próxima al alta.**

|                                       | <b>Adiponectina</b>            |  | <b>Adiponectina</b>            |
|---------------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|
| <b>Edad gestacional al nacimiento</b> | r= 0.040<br>p= 0.708<br>n= 91  | <b>Peso próximo al término</b>             | r= 0.048<br>p= 0.649<br>n= 91  |
| <b>Peso al nacimiento</b>             | r= 0.044<br>p= 0.677<br>n= 91  | <b>z-score de peso próximo al término</b>  | r= 0.038<br>p= 0.720<br>n= 91  |
| <b>z-score de peso al nacimiento</b>  | r= -0.083<br>p= 0.436<br>n= 91 | <b>Talla próxima al término</b>            | r= -0.033<br>p= 0.753<br>n= 91 |
| <b>Talla al nacimiento</b>            | r=- 0.006<br>p= 0.954<br>n= 91 | <b>z-score de talla próxima al término</b> | r= -0.090<br>p= 0.397<br>n= 91 |
| <b>z-score de talla al nacimiento</b> | r= -0.146<br>p= 0.169<br>n= 91 | <b>PC próximo al término</b>               | r= -0.007<br>p= 0.945<br>n= 91 |
| <b>PC al nacimiento</b>               | r= 0.009<br>p= 0.934<br>n= 91  | <b>z-score de PC próximo al término</b>    | r= -0.034<br>p= 0.751<br>n= 91 |
| <b>z-score de PC al nacimiento</b>    | r=- 0.076<br>p= 0.474<br>n= 91 | <b>IMC próximo al término</b>              | r= 0.107<br>p= 0.311<br>n= 91  |
| <b>IMC al nacimiento</b>              | r= 0.067<br>p= 0.526<br>n= 91  | <b>z-score de IMC próximo al término</b>   | r= 0.122<br>p= 0.248<br>n= 91  |
| <b>z-score de IMC al nacimiento</b>   | r= 0.023<br>p= 0.826<br>n= 91  |  |                                |

Resultados expresados con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman (según las variables sigan una distribución normal o no respectivamente), el nivel de significación y el tamaño de la muestra para cada variable.

## 7.2.- Adiponectina y variables nutricionales durante el ingreso

Al estudiar la relación entre la adiponectina y las variables nutricionales durante el ingreso, tampoco encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa (tabla 30).

**Tabla 30. Estudio de relación de la adiponectina a los 24 meses de EC y variables nutricionales durante el ingreso.**

|  | <b>Adiponectina</b>            |
|--|--------------------------------|
| <b>Días de dieta absoluta</b>              | r= 0.115<br>p= 0.380<br>n= 60  |
| <b>Días de vida al alcanzar NE total</b>   | r= 0.147<br>p= 0.263<br>n= 60  |
| <b>Total días de NPT</b>                   | r= 0.172<br>p= 0.190<br>n= 60  |
| <b>Días LM / Días ingreso</b>              | r= -0.137<br>p= 0.297<br>n= 60 |
| <b>Aporte medio de energía</b>             | r= -0.051<br>p= 0.701<br>n= 60 |
| <b>Aporte medio de proteínas</b>           | r= 0.001<br>p= 0.994<br>n= 60  |
| <b>Aporte medio de grasas</b>              | r= -0.136<br>p= 0.214<br>n= 60 |
| <b>Aporte medio de hidratos de carbono</b> | r= 0.136<br>p= 0.301<br>n= 60  |

|                                 |                                |
|---------------------------------|--------------------------------|
| <b>Pérdida de peso máxima</b>   | r= 0.023<br>p= 0.863<br>n= 59  |
| <b>Días de vida recupera PN</b> | r= -0.110<br>p= 0.404<br>n= 60 |

Resultados expresados con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman (según las variables sigan una distribución normal o no respectivamente), el nivel de significación y el tamaño de la muestra para cada variable.

### 7.3.- Adiponectina y variables analíticas

La adiponectina no presenta ninguna asociación estadísticamente significativa con las variables analíticas medidas al año de EC, aunque sí existe una tendencia a la significación con las cifras de colesterol total; sin embargo, se observa una relación entre la adiponectina y las cifras de colesterol total y colesterol-LDL a los 2 años de edad corregida. Además también parece que existe una tendencia a la significación estadística con las cifras de leptina a los 2 años de EC (tabla 31).

**Tabla 31. Estudio de relación de la adiponectina a los 24 meses de EC y variables analíticas a los 12 y 24 meses de EC.**

|                                   | <b>Adiponectina</b>                  |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Colesterol total 1 año EC</b>  | r= 0.273<br>p= 0.058<br>n= 49        |
| <b>Colesterol-LDL 1 año EC</b>    | r= 0.206<br>p= 0.165<br>n= 47        |
| <b>TG 1 año EC</b>                | r= -0.008<br>p= 0.954<br>n= 49       |
| <b>Colesterol total 2 años EC</b> | r= 0.287<br><b>p= 0.006</b><br>n= 90 |
| <b>Colesterol-LDL 2 años EC</b>   | r= 0.209<br><b>p= 0.050</b><br>n= 89 |
| <b>TG 2 años EC</b>               | r= 0.078<br>p= 0.468<br>n= 89        |
| <b>Leptina 2 años EC</b>          | r= 0.195<br>p= 0.064<br>n= 91        |

Resultados expresados con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman (según las variables sigan una distribución normal o no respectivamente), el nivel de significación y el tamaño de la muestra para cada variable.

#### 7.4.- Adiponectina y variables somatométricas tras el alta

No se observa ninguna relación estadísticamente significativa entre las cifras de adiponectina a los 2 años de EC y la somatometría durante el seguimiento de los niños, medida a los 12 y 24 meses de EC (tabla 32)

**Tabla 32. Estudio de relación de la adiponectina a los 24 meses de EC y la somatometría a los 12 y 24 meses de EC.**

|                                      | <b>Adiponectina</b>            |                                      | <b>Adiponectina</b>            |  |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| <b>Peso 12 meses EC</b>              | r= 0.013<br>p= 0.900<br>n= 91  | <b>Peso 24 meses EC</b>              | r= 0.032<br>p= 0.763<br>n= 91  |  |
| <b>z-score de peso 12 meses EC</b>   | r= 0.014<br>p= 0.897<br>n= 91  | <b>z-score de peso 24 meses EC</b>   | r= 0.037<br>p= 0.726<br>n= 91  |  |
| <b>Talla 12 meses EC</b>             | r= -0.071<br>p= 0.505<br>n= 91 | <b>Talla 24 meses EC</b>             | r= -0.059<br>p= 0.578<br>n= 91 |  |
| <b>z-score de talla 12 meses EC</b>  | r= -0.093<br>p= 0.383<br>n= 91 | <b>z-score de talla 24 meses EC</b>  | r= -0.076<br>p= 0.477<br>n= 91 |  |
| <b>PC 12 meses EC</b>                | r= -0.042<br>p= 0.693<br>n= 91 | <b>PC 24 meses EC</b>                | r= -0.055<br>p= 0.607<br>n= 91 |  |
| <b>z-score de PC 12 meses EC</b>     | r= -0.065<br>p= 0.542<br>n= 91 | <b>z-score de PC 24 meses EC</b>     | r= -0.078<br>p= 0.461<br>n= 91 |  |
| <b>IMC 12 meses de EC</b>            | r= 0.091<br>p= 0.392<br>n= 91  | <b>IMC 24 meses de EC</b>            | r= 0.081<br>p= 0.446<br>n= 91  |  |
| <b>z-score de IMC 12 meses de EC</b> | r= 0.099<br>p= 0.350<br>n= 91  | <b>z-score de IMC 24 meses de EC</b> | r= 0.104<br>p= 0.328<br>n= 91  |  |

Resultados expresados con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman (según las variables sigan una distribución normal o no respectivamente), el nivel de significación y el tamaño de la muestra para cada variable.



Tampoco se observa relación alguna con los incrementos de peso medidos en los diferentes intervalos de tiempo (tabla 33).

**Tabla 33. Estudio de relación de la adiponectina a los 24 meses de EC y los incrementos de peso medidos en los diferentes intervalos de tiempo.**

|   | <b>Adiponectina</b>            |
|---|--------------------------------|
| <b>Incremento de peso entre los 0 y 3 meses</b>               | r= -0.013<br>p= 0.904<br>n= 90 |
| <b>z-score del incremento de peso entre los 0 y 3 meses</b>   | r= -0.053<br>p= 0.623<br>n= 90 |
| <b>Incremento de peso entre los 3 y 6 meses</b>               | r= 0.121<br>p= 0.255<br>n= 90  |
| <b>z-score del incremento de peso entre los 3 y 6 meses</b>   | r= 0.117<br>p= 0.270<br>n= 90  |
| <b>Incremento de peso entre los 6 y 12 meses</b>              | r= -0.083<br>p= 0.436<br>n= 91 |
| <b>z-score del incremento de peso entre los 6 y 12 meses</b>  | r= -0.072<br>p= 0.498<br>n= 91 |
| <b>Incremento de peso entre los 12 y 18 meses</b>             | r= 0.135<br>p= 0.202<br>n= 91  |
| <b>z-score del incremento de peso entre los 12 y 18 meses</b> | r= 0.144<br>p= 0.173<br>n= 91  |
| <b>Incremento de peso entre los 18 y 24 meses</b>             | r= -0.055<br>p= 0.608<br>n= 91 |
| <b>z-score del incremento de peso entre los 18 y 24 meses</b> | r= -0.041<br>p= 0.702<br>n= 91 |

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| <b>Incremento de peso entre los 0 y 12 meses</b>  | r= -0.016<br>p= 0.883<br>n= 91 |
| <b>Incremento de peso entre los 12 y 24 meses</b> | r= 0.045<br>p= 0.674<br>n= 91  |

Resultados expresados con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman (según las variables sigan una distribución normal o no respectivamente), el nivel de significación y el tamaño de la muestra para cada variable.

### *7.5.- Leptina, edad gestacional al nacimiento y variables somatométricas al nacimiento y en el momento próximo al alta*

En la tabla 34 se expone el estudio comparativo de la leptina y la edad gestacional y somatometría al nacimiento y próxima al alta, sin haber encontrado ninguna relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas. Únicamente se observa una tendencia a la significación con el IMC próximo al término.

Encontramos además una relación estadísticamente significativa entre los niveles de leptina y el sexo con una  $p= 0.026$ , siendo el valor medio en los varones de 1.70 (0.99 – 2.44) y en las mujeres de 2.56 (0.99 – 5.05).

**Tabla 34. Estudio de relación de la leptina a los 24 meses de EC y la edad gestacional al nacimiento y la somatometría al nacimiento y próxima al alta.**

|                                       | <b>Leptina</b>                 |  | <b>Leptina</b>                 |
|---------------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|
| <b>Edad gestacional al nacimiento</b> | r= 0.155<br>p= 0.142<br>n= 91  | <b>Peso próximo al término</b>             | r= 0.142<br>p= 0.178<br>n= 91  |
| <b>Peso al nacimiento</b>             | r= 0.143<br>p= 0.176<br>n= 91  | <b>z-score de peso próximo al término</b>  | r= 0.090<br>p= 0.395<br>n= 91  |
| <b>z-score de peso al nacimiento</b>  | r= -0.064<br>p= 0.544<br>n= 91 | <b>Talla próxima al término</b>            | r= -0.155<br>p= 0.143<br>n= 91 |
| <b>Talla al nacimiento</b>            | r= 0.130<br>p= 0.221<br>n= 91  | <b>z-score de talla próxima al término</b> | r= -0.071<br>p= 0.503<br>n= 91 |
| <b>z-score de talla al nacimiento</b> | r= -0.113<br>p= 0.286<br>n= 91 | <b>PC próximo al término</b>               | r= -0.078<br>p= 0.460<br>n= 91 |
| <b>PC al nacimiento</b>               | r= 0.124<br>p= 0.241<br>n= 91  | <b>z-score de PC próximo al término</b>    | r= -0.054<br>p= 0.613<br>n= 91 |
| <b>z-score de PC al nacimiento</b>    | r=- 0.065<br>p= 0.543<br>n= 91 | <b>IMC próximo al término</b>              | r= 0.178<br>p= 0.091<br>n= 91  |
| <b>IMC al nacimiento</b>              | r= 0.148<br>p= 0.160<br>n= 91  | <b>z-score de IMC próximo al término</b>   | r= -0.064<br>p= 0.544<br>n= 91 |

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| <b>z-score de IMC al nacimiento</b> | r= -0.010 |
|                                     | p= 0.922  |
|                                     | n= 91     |

Resultados expresados con el coeficiente de correlación de Spearman, el nivel de significación y el tamaño de la muestra para cada variable.

### *7.6.- Leptina y variables nutricionales durante el ingreso.*

En la tabla 35 se observa cómo las cifras de leptina a los 24 meses de EC se relacionan con el aporte medio de energía, proteínas y grasas recibido durante el ingreso, así como con los días en que el niño recibió lactancia materna exclusiva o mayoritaria en relación a los días de ingreso.

**Tabla 35. Estudio de relación de la leptina a los 24 meses de EC y variables nutricionales durante el ingreso.**

|  | <b>Leptina</b>                       |
|--|--------------------------------------|
| <b>Días de dieta absoluta</b>              | r= -0.020<br>p= 0.877<br>n= 60       |
| <b>Días de vida al alcanzar NE total</b>   | r= 0.052<br>p= 0.695<br>n= 60        |
| <b>Total días de NPT</b>                   | r= 0.102<br>p= 0.437<br>n= 60        |
| <b>Días LM / Días ingreso</b>              | r= 0.333<br><b>p= 0.009</b><br>n= 60 |
| <b>Aporte medio de energía</b>             | r= 0.285<br><b>p= 0.028</b><br>n= 60 |
| <b>Aporte medio de proteínas</b>           | r= 0.440<br><b>p= 0.000</b><br>n= 60 |
| <b>Aporte medio de grasas</b>              | r= 0.342<br><b>p= 0.008</b><br>n= 60 |
| <b>Aporte medio de hidratos de carbono</b> | r= -0.085<br>p= 0.516<br>n= 60       |
| <b>Pérdida de peso máxima</b>              | r= 0.171<br>p= 0.195<br>n= 59        |
| <b>Días de vida recupera PN</b>            | r= 0.190<br>p= 0.146<br>n= 60        |

Resultados expresados con el coeficiente de correlación de Spearman, el nivel de significación y el tamaño de la muestra para cada variable.

## 7.7.- Leptina y variables analíticas

Al igual que ocurría con la adiponectina, la leptina a los 2 años de EC no presenta ninguna asociación estadísticamente significativa con las variables analíticas medidas al año de EC; sin embargo, se observa una relación entre la leptina y las cifras de colesterol total y colesterol-LDL a los 2 años de edad corregida. Además también parece que existe una tendencia a la significación estadística con las cifras de adiponeptina a los 2 años de EC (tabla 36).

**Tabla 36. Estudio de relación de la leptina a los 24 meses de EC y variables analíticas a los 12 y 24 meses de EC.**

|                                   | <b>Leptina</b>                       |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Colesterol total 1 año EC</b>  | r= 0.122<br>p= 0.403<br>n= 49        |
| <b>Colesterol-LDL 1 año EC</b>    | r= 0.127<br>p= 0.394<br>n= 47        |
| <b>TG 1 año EC</b>                | r= 0.115<br>p= 0.432<br>n= 49        |
| <b>Colesterol total 2 años EC</b> | r= 0.234<br><b>p= 0.026</b><br>n= 90 |
| <b>Colesterol-LDL 2 años EC</b>   | r= 0.272<br><b>p= 0.010</b><br>n= 89 |
| <b>TG 2 años EC</b>               | r= 0.125<br>p= 0.244<br>n= 89        |
| <b>Adiponectina 2 años EC</b>     | r= 0.195<br>p= 0.064<br>n= 91        |

Resultados expresados con el coeficiente de correlación de Spearman, el nivel de significación y el tamaño de la muestra para cada variable.

## 7.8.- Leptina y variables somatométricas tras el alta

Al estudiar la relación entre la leptina y la somatometría a los 12 y 24 meses de EC, se observa cómo existe una asociación estadísticamente significativa con el z-score de peso, el IMC y el z-score de IMC tanto a los 12 como a los 24 meses de EC (tabla 37).

**Tabla 37. Estudio de relación de la leptina a los 24 meses de EC y la somatometría a los 12 y 24 meses de EC.**

|                                      | <b>Leptina</b>                 |                                      | <b>Leptina</b>                 |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Peso 12 meses EC</b>              | r= 0.153<br>p= 0.149<br>n= 91  | <b>Peso 24 meses EC</b>              | r= 0.193<br>p= 0.067<br>n= 91  |
| <b>z-score de peso 12 meses EC</b>   | r= 0.253<br>p= 0.016<br>n= 91  | <b>z-score de peso 24 meses EC</b>   | r= 0.258<br>p= 0.013<br>n= 91  |
| <b>Talla 12 meses EC</b>             | r= -0.131<br>p= 0.215<br>n= 91 | <b>Talla 24 meses EC</b>             | r= -0.122<br>p= 0.249<br>n= 91 |
| <b>z-score de talla 12 meses EC</b>  | r= -0.061<br>p= 0.563<br>n= 91 | <b>z-score de talla 24 meses EC</b>  | r= -0.062<br>p= 0.559<br>n= 91 |
| <b>PC 12 meses EC</b>                | r= -0.115<br>p= 0.280<br>n= 91 | <b>PC 24 meses EC</b>                | r= -0.044<br>p= 0.677<br>n= 91 |
| <b>z-score de PC 12 meses EC</b>     | r= -0.019<br>p= 0.859<br>n= 91 | <b>z-score de PC 24 meses EC</b>     | r= 0.065<br>p= 0.541<br>n= 91  |
| <b>IMC 12 meses de EC</b>            | r= 0.383<br>p= 0.000<br>n= 91  | <b>IMC 24 meses de EC</b>            | r= 0.314<br>p= 0.002<br>n= 91  |
| <b>z-score de IMC 12 meses de EC</b> | r= 0.392<br>p= 0.000<br>n= 91  | <b>z-score de IMC 24 meses de EC</b> | r= 0.328<br>p= 0.002<br>n= 91  |

Resultados expresados con el coeficiente de correlación de Spearman, el nivel de significación y el tamaño de la muestra para cada variable.

En cuanto a los incrementos de peso medidos en los diferentes intervalos de tiempo, encontramos que las cifras de leptina a los 24 meses de EC se relacionan de manera estadísticamente significativa únicamente con el incremento de peso entre los 6 y los 12 meses y el z-score del incremento de peso entre los 6 y los 12 meses (tabla 38).

**Tabla 38. Estudio de relación de la leptina a los 24 meses de EC y los incrementos de peso medidos en los diferentes intervalos de tiempo.**

|   | <b>Leptina</b>                       |
|---|--------------------------------------|
| <b>Incremento de peso entre los 0 y 3 meses</b>               | r= -0.158<br>p= 0.138<br>n= 90       |
| <b>z-score del incremento de peso entre los 0 y 3 meses</b>   | r= -0.141<br>p= 0.185<br>n= 90       |
| <b>Incremento de peso entre los 3 y 6 meses</b>               | r= 0.134<br>p= 0.207<br>n= 90        |
| <b>z-score del incremento de peso entre los 3 y 6 meses</b>   | r= 0.084<br>p= 0.431<br>n= 90        |
| <b>Incremento de peso entre los 6 y 12 meses</b>              | r= 0.238<br><b>p= 0.023</b><br>n= 91 |
| <b>z-score del incremento de peso entre los 6 y 12 meses</b>  | r= 0.230<br><b>p= 0.028</b><br>n= 91 |
| <b>Incremento de peso entre los 12 y 18 meses</b>             | r= 0.063<br>p= 0.551<br>n= 91        |
| <b>z-score del incremento de peso entre los 12 y 18 meses</b> | r= 0.047<br>p= 0.655<br>n= 91        |



|   |                               |
|---|-------------------------------|
| <b>Incremento de peso entre los 18 y 24 meses</b>             | r= 0.105<br>p= 0.320<br>n= 91 |
| <b>z-score del incremento de peso entre los 18 y 24 meses</b> | r= 0.082<br>p= 0.439<br>n= 91 |
| <b>Incremento de peso entre los 0 y 12 meses</b>              | r= 0.057<br>p= 0.592<br>n= 91 |
| <b>Incremento de peso entre los 12 y 24 meses</b>             | r= 0.136<br>p= 0.200<br>n= 91 |

Resultados expresados con el coeficiente de correlación de Spearman, el nivel de significación y el tamaño de la muestra para cada variable.

### *7.9.- Análisis multivariante de las variables asociadas a los valores de leptina a los 24 meses de edad corregida*

Se realiza un análisis multivariante usando una regresión lineal multivariante, dado que la variable dependiente (Leptina a los 2 años de EC) es cuantitativa, e introduciendo en el modelo todas aquellas variables de relevancia que parecen relacionarse con las cifras de dicha adipocitoquina a los 24 meses de EC. Previamente normalizamos la distribución de la variable leptina mediante la raíz cuadrada de ésta.

Se obtiene que tanto el aporte proteico medio durante el ingreso hospitalario como el z-score de IMC a los 24 meses de EC se relacionan de manera independiente con las cifras de leptina a los 2 años (tabla 39).

**Tabla 39. Regresión lineal multivariante de las variables asociadas a la leptina a los 2 años.**

|   | <b>B</b>   | <b>IC 95%</b> |           | <b>P</b>     |
|---|------------|---------------|-----------|--------------|
| <b>Sexo</b>   | 0.2369579  | -0.0745559    | 0.5484718 | 0.133        |
| <b>z-score de peso al nacimiento</b>                        | 0.0461453  | -0.1662271    | 0.2585177 | 0.665        |
| <b>EG (semanas)</b>   | -0.0274915 | -0.1033002    | 0.0483173 | 0.470        |
| <b>Días LM mayoritaria en relación a días ingreso</b>       | -0.1253148 | -0.8453095    | 0.5946799 | 0.728        |
| <b>Aporte medio de proteínas durante ingreso (g/Kg/día)</b> | 0.9014535  | 0.1953406     | 1.607566  | <b>0.013</b> |
| <b>Aporte medio de lípidos durante ingreso (g/Kg/día)</b>   | 0.049886   | -0.4035663    | 0.5033383 | 0.826        |
| <b>Aporte calórico medio durante ingreso (g/Kg/día)</b>     | -0.0223174 | -0.0653674    | 0.0207326 | 0.303        |
| <b>z-score de IMC a los 24 meses EC</b>                     | 0.1977906  | 0.0265688     | 0.3690123 | <b>0.024</b> |

B= coeficiente no tipificado

Número de casos= 60, R-cuadrado= 0.3150

## 7.10.- Resumen

*A destacar de los resultados nutricionales y analíticos durante el seguimiento y hasta los 24 meses de edad corregida:*

- De los resultados nutricionales destaca que al mes de EC los prematuros con retraso del crecimiento extrauterino reciben lactancia materna exclusiva en un porcentaje mayor que los prematuros sin desnutrición extrauterina.
- En cuanto a los resultados analíticos, destacar que únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los prematuros sin desnutrición extrauterina y los recién nacidos a término en los niveles de leptina a los 24 meses de EC; quedando en el límite de la significación el LDL-colesterol y los niveles de triglicéridos.
- La adiponectina a los 24 meses de EC parece relacionarse solamente con las cifras de colesterol total y LDL a los 24 meses de EC. Queda al límite de la significación su relación con la leptina.
- La leptina a los 24 meses de EC, por su parte, parece relacionarse con los aportes medios de energía, proteínas y grasas recibidos durante el ingreso, con los días de lactancia materna en relación a los días de ingreso, con las cifras de colesterol total y LDL a los 24 meses de EC, con el IMC y el z-score de IMC y de peso a los 12 y a los 24 meses, y con el incremento de peso y el z-score del incremento de peso entre los 6 y los 12 meses. Queda al límite de la significación su relación con la adiponectina. Tras realizar el análisis multivariante, solamente el aporte proteico medio durante el ingreso y el z-score de IMC a los 24 meses de EC se relacionan de manera independiente con las cifras de esta adipocitoquina a los 2 años.



## **DISCUSIÓN**



Los recién nacidos prematuros son considerados una población particularmente susceptible al desarrollo de resultados adversos para la salud debido a su patrón de crecimiento extrauterino anormal; la mayoría presentan un pobre crecimiento durante el período postnatal inicial entre el nacimiento prematuro y la edad gestacional a término, pero posteriormente la mayoría de ellos muestra una rápida recuperación del crecimiento que vuelve a su trayectoria genética. Algunos estudios sugieren que en los recién nacidos prematuros este pobre crecimiento temprano se asocia con resultados adversos en cuanto a desarrollo neurológico; por lo tanto, las estrategias nutricionales actuales apuntan a aumentar su ingesta de nutrientes para promover un rápido crecimiento y desarrollo del cerebro a pesar de los posibles costos metabólicos a largo plazo. Y en relación a estos últimos, recientemente ha cobrado interés la determinación de los niveles de adipoquinas circulantes para la identificación precoz de cambios que puedan estar asociados con un mayor riesgo de síndrome metabólico o enfermedad cardiovascular en la vida futura del niño prematuro.

Nosotras partimos de la hipótesis de que los recién nacidos prematuros con historia de desnutrición extrauterina podrían presentar alteraciones en los adipocitos de su tejido graso como consecuencia de esta subnutrición, lo que a su vez podría tener un efecto en la síntesis y secreción de adipoquinas. Dicha situación se relacionaría con un aumento del riesgo metabólico a medio o largo plazo.

## 1.- DISCUSIÓN DEL MÉTODO

La elección del percentil 3 de peso como punto de corte para definir el retraso del crecimiento extrauterino se basa en la intención de obtener una muestra de niños con un retraso del crecimiento lo suficientemente importante (60,90) como para potenciar las posibles diferencias con respecto al grupo de niños teóricamente normonutridos y a los recién nacidos a término sanos, en cuanto a las variables estudiadas. Dicho punto de corte es utilizado también en otros estudios similares al nuestro (47,63).

En el presente trabajo no estudiamos el momento en que nuestros niños realizan el catch up de peso, dado que la muestra de recién nacidos prematuros con desnutrición extrauterina resulta muy pequeña para profundizar en dicho análisis. En su lugar, decidimos estudiar el incremento de peso medio que realizan en los distintos intervalos de tiempo los tres grupos de estudio.

### Fortalezas

Mencionar como bondades de nuestro trabajo que hasta nuestro conocimiento es el único estudio prospectivo sobre retraso del crecimiento extrauterino en recién nacidos prematuros que estudia el aumento de riesgo cardiovascular de dicha población a los 2 años de edad corregida a través de las cifras de adipoquinas. Y además, utilizando como población de referencia un grupo de recién nacidos a término sanos.

### Limitaciones

Como limitación del presente estudio destacar que la muestra de prematuros que sufre retraso del crecimiento extrauterino presentó con una mayor frecuencia hipertensión gestacional y preeclampsia maternas como antecedentes obstétricos (siendo ambos factores de riesgo bien conocidos para la restricción del crecimiento intrauterino), además de una edad



gestacional y una somatometría al nacimiento significativamente menor que los prematuros que no llegan desnutridos al alta. Todos estos hallazgos sugieren que a pesar de que en nuestra muestra todos los prematuros nacieron con un peso adecuado a su edad gestacional, y por tanto, cumplían con los criterios de inclusión del presente trabajo; el subgrupo de prematuros que llega a la edad próxima al término con un peso por debajo del percentil 3 ya sufría una cierta restricción del crecimiento intraútero que ha podido situar a estos niños en una situación de mayor susceptibilidad al retraso del crecimiento extrauterino posterior. Mencionar también que los prematuros que consideramos adecuadamente nutridos, en el momento del alta presentaron un deficiente estado nutricional con respecto a la población de recién nacidos a término sanos y además, presentaron unos valores de z-score al alta más alejados de la media con respecto a la somatometría con la que nacieron; lo que sugiere que incluso los prematuros normonutridos sufren cierto grado de restricción del crecimiento extrauterino durante su ingreso hospitalario.

En cuanto a la selección de la muestra de recién nacidos a término sanos, mencionar que ésta se realizó una vez estuvo prácticamente completada la muestra de recién nacidos prematuros, sin realizar por tanto emparejamiento entre los sujetos.

El grupo de recién nacidos con RCEU finalmente fue menos numeroso, al final del período de recogida de casos, de lo esperado inicialmente tras realizar el cálculo del tamaño muestral. Esto es debido a que el porcentaje de desnutrición extrauterina ha descendido en los últimos años en nuestra unidad, de manera paralela a las mejoras en la nutrición de nuestros prematuros.

Por último, el porcentaje de pérdidas analíticas por problemas con la muestra fue más elevado de lo esperado, situándose en un 40%.

## **2.- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA BIBLIOGRAFÍA**

### *2.1.- Evolución durante el ingreso hospitalario*

Nuestra muestra de prematuros presenta una mayor incidencia de diabetes gestacional no insulinizada, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y factores útero-placentarios que puedan producir hipoxia fetal (fundamentalmente placenta previa) en relación a la población de recién nacidos a término sanos; todos ellos antecedentes perinatales bien conocidos como potencialmente causantes de prematuridad.

En cuanto a la evaluación nutricional de los niños, obtuvimos que los aportes medios de calorías, proteínas e hidratos de carbono recibidos durante su ingreso hospitalario se encuentran por debajo de los recomendados por la última revisión de la ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) del 2010 (82); aunque hay que tener en cuenta que en nuestros cálculos se incluyeron los primeros días de vida, que son los momentos en los que hay mayor dificultad para alcanzar los objetivos calóricos y donde se acumula, por tanto, el mayor déficit nutricional.

Los recién nacidos prematuros con RCEU recibieron mayores aportes proteicos durante su estancia hospitalaria y más días de lactancia materna mayoritaria en relación a sus días de ingreso. Estos hallazgos probablemente tengan relación con la mayor concienciación entre los neonatólogos a la hora de aumentar el aporte proteico en la parenteral de los niños más graves (obtuvimos una relación entre días de nutrición parenteral y aportes proteicos medios estadísticamente significativa con una  $p= 0.001$ ). Del mismo modo, las madres de los prematuros más graves posiblemente realizan un esfuerzo extra para conseguir alcanzar una lactancia materna exclusiva o, al menos, mayoritaria para la nutrición de sus hijos.

El porcentaje de desnutrición extrauterina que sufren nuestros prematuros durante su ingreso hospitalario resulta menor que el descrito en la bibliografía consultada, probablemente debido por una parte, a que el punto de corte seleccionado en el presente trabajo para definir la desnutrición extrauterina se sitúa en el percentil 3, eso es, por debajo de lo indicado en otros trabajos (56–62,64,91–93). Sin embargo, si tenemos en cuenta el percentil 10, obtenemos unos resultados similares a los de dichos estudios. Por otra parte, hay que tener en cuenta que los avances en los cuidados neonatales y fundamentalmente, en la nutrición hospitalaria de nuestros prematuros en los últimos años puede haber influido en la disminución de la frecuencia de la desnutrición extrauterina.

Como factores de riesgo asociados a desnutrición extrauterina encontramos la somatometría al nacimiento, la edad gestacional, la historia de hipertensión gestacional y preeclampsia maternas, variables nutricionales (el aporte proteico recibido durante el ingreso, los días de dieta absoluta, los días de lactancia materna mayoritaria en relación a los días de ingreso) y variables de gravedad clínica (recogidas en la escala de gravedad NTISS), todas ellas descritas con anterioridad en la literatura (56–58,92,93). Ya Steward y sus colaboradores en el año 2002 comprobó que los días necesarios para que un recién nacido prematuro recuperara su peso al nacimiento se relacionaba, de manera estadísticamente significativa, con los resultados de crecimiento posterior (94). Y de manera similar a lo que ocurre en los trabajos consultados, tras realizar el análisis multivariante, obtenemos que únicamente el z-score de peso al nacimiento ( como medida del estado nutricional inicial del niño) y la gravedad clínica durante su ingreso hospitalario se relacionan de manera independiente con el retraso del crecimiento extrauterino (93). Así, a menor z-score de peso al nacimiento y mayor gravedad clínica, más desnutrición extrauterina. Por tanto, enfocar nuestros esfuerzos en nutrir de manera adecuada a nuestros pacientes en el período postnatal temprano, así como evitar las complicaciones durante el ingreso, puede resultar crucial para disminuir la frecuencia de desnutrición extrauterina.

## *2.2.- Crecimiento tras el alta hospitalaria*

En cuanto al crecimiento de los recién nacidos prematuros tras el alta hospitalaria, en sus primeros meses de vida, destacar que inicialmente los prematuros sin RCEU presentan valores somatométricos similares a los recién nacidos a término hasta los 6 meses de edad corregida con diferencias estadísticamente significativas frente a los prematuros desnutridos y, a partir de ese momento, pasan a comportarse de manera similar a los prematuros con RCEU con diferencias significativas frente a los recién nacidos a término. Como consecuencia, a los 24 meses de edad corregida nuestros prematuros en conjunto todavía no han alcanzado en peso e IMC a los recién nacidos a término sanos.

Este crecimiento deficiente durante la infancia temprana de los niños con antecedentes de desnutrición extrauterina ya ha sido descrito en la literatura. Pampanini encontró que a los 4 años un importante número de prematuros con retraso del crecimiento extrauterino todavía continuaba presentando un peso, una talla, un IMC y un PC por debajo de las 2 desviaciones estándar (59). En la misma línea, el grupo español de M. Ortiz Espejo describió cómo los sujetos con antecedentes de desnutrición extrauterina presentaban valores de talla e IMC significativamente menores a la edad prepuberal que los normonutridos (63).

Este retraso del crecimiento que continúan sufriendo nuestros niños durante la infancia temprana ocurre a pesar de que, si atendemos al crecimiento en los distintos intervalos de tiempo, observamos cómo de los 0 a los 3 meses de EC los prematuros en conjunto aumentan su media de peso significativamente más que los recién nacidos a término y en el intervalo desde los 0 a los 12 meses de EC los prematuros sin desnutrición extrauterina aumentan de peso significativamente más que los recién nacidos a término. Este mayor crecimiento de los prematuros en las etapas iniciales quizá responda a la concienciación tanto de los profesionales médicos como de los padres en “engordar” al recién nacido pretérmino, provocando un rápido aumento de peso

en el niño que podría ser perjudicial desde el punto de vista metabólico en etapas posteriores de la vida; aunque en nuestro trabajo no hayamos conseguido demostrar este riesgo hasta los 24 meses de EC.

En una revisión reciente publicada en el *Journal of Pediatrics*, Lapillonne y sus colaboradores sugieren que el crecimiento que ocurre en los recién nacidos prematuros entre el momento del nacimiento y la edad próxima al término y posteriormente hasta los 12-18 meses no modifica el riesgo de sufrir síndrome metabólico en un futuro; sin embargo, parece que el crecimiento en etapas posteriores de la infancia sí podría jugar un papel determinante en el desarrollo de complicaciones tanto metabólicas como cardiovasculares (95).

Otro artículo de revisión publicado en el presente año en *Acta Paediatrica* informa de los resultados de 4 estudios observacionales que encuentran relación entre el aumento de peso después del parto prematuro y el porcentaje de grasa corporal en adultos jóvenes, siendo más importante el efecto del aumento de peso entre el nacimiento y los 3 meses de vida que entre los 3 meses y el año de edad (96). En el presente estudio no se ha encontrado relación entre el crecimiento temprano de los recién nacidos y el aumento de masa grasa posterior, medida mediante el IMC y las cifras de leptina, al menos hasta los 24 meses de edad corregida.

En cuanto a la alimentación que reciben nuestros niños tras el alta hospitalaria, destaca cómo los prematuros que sufren desnutrición extrauterina reciben LM exclusiva en un mayor porcentaje que los prematuros sin RCEU y que los recién nacidos a término al mes de EC; probablemente debido al mayor esfuerzo que realizan las madres de estos niños más graves para conseguir una lactancia materna exitosa. Estas diferencias no se mantienen los 3 meses de edad corregida.

### 2.3.- *Leptina, Adiponectina y perfil lipídico*

En este estudio no hemos encontrado diferencias en cuanto a perfil lipídico en los tres grupos de estudio, ni al año ni a los 2 años de edad corregida; aunque sí cabe mencionar que las cifras de LDL-colesterol y de triglicéridos quedan al límite de la significación, pudiendo ser éstos últimos el primer signo de síndrome metabólico según se describe en la literatura más reciente (95).

En un estudio de Marika Sipola-Leppanen y colaboradores, publicado en el *Pediatrics* en el año 2014 estudian la relación entre la prematuridad y factores de riesgo cardiovascular como la tensión arterial y el perfil lipídico y encuentran que los niños que habían sido prematuros presentan en la adolescencia unos mayores niveles de colesterol total, LDL-colesterol y apolipoproteína B, no ocurriendo esto en las niñas (97). Sugieren además una relación dosis-respuesta entre la prematuridad y el riesgo cardiovascular, de manera que a mayor prematuridad, más hipertensión arterial y peor perfil lipídico. Hay que tener precaución a la hora de interpretar estos resultados dado que el estudio mencionado es retrospectivo y está realizado en su mayor parte con prematuros tardíos.

Sin embargo, en la misma línea, una revisión sistemática y meta-análisis de J. Parkinson también publicada en el *Pediatrics* en 2013, objetiva una elevación significativa de los niveles de LDL-colesterol en adultos jóvenes que fueron prematuros al nacimiento con respecto a aquellos que nacieron a término; no encontrando diferencias en otras variables asociadas al síndrome metabólico (98).

Un estudio prospectivo de Miranda de Jong y su grupo de trabajo publicado en el año 2014 encuentra que los niños con muy bajo peso al nacimiento presentan algún componente del síndrome metabólico ya a la edad de 2 años (99). Concretamente, en cuanto al perfil lipídico describen cómo los niños presentan una cifra de triglicéridos elevada y una de HDL-colesterol descendida a los 2 años de edad en un 26% y 36% de los casos respectivamente y las niñas en un 33% y 27% de los casos respectivamente.

El estudio español de M. Ortiz Espejo describe únicamente una menor concentración de HDL-colesterol en prepúberes que sufrieron restricción del crecimiento extrauterino tras el nacimiento frente a aquellos que no la sufrieron (63).

También existen trabajos que no objetivan ninguna relación entre la prematuridad o el peso al nacimiento y el perfil lipídico (28–30,35). Pero ninguno de estos últimos, ni los anteriormente expuestos, son estudios prospectivos realizados en prematuros con restricción del crecimiento extrauterino.

En la revisión reciente de Lapillonne y sus colaboradores observan cómo los recién nacidos prematuros que reciben leche materna durante tan sólo 4 semanas, muestran un perfil lipídico significativamente mejor que aquellos alimentados con leche artificial, con una reducción significativa del LDL-colesterol proporcional al volumen de leche ingerido (95). En nuestro estudio no se encuentra asociación entre el tipo de alimentación que reciben los pacientes y el perfil lipídico a los 2 años de edad corregida.

En cuanto a los niveles de leptina, el presente trabajo encuentra diferencias estadísticamente significativas entre los prematuros sin desnutrición extrauterina y los recién nacidos a término, en contra de lo descrito por el grupo español de M. Ortiz-Espejo que no halla diferencias en las concentraciones de esta citoquina (47). Sin embargo, y a pesar de que los recién nacidos prematuros con restricción del crecimiento extrauterino tienen un IMC a los 24 meses de EC significativamente menor que los recién nacidos a término, aquellos presentan cifras de leptina similares a estos últimos a los 2 años. Quizá esto último responda al aumento relativo del tejido adiposo que se ha descrito que ocurre en los niños que sufren una restricción del crecimiento, una vez superado el período de desnutrición (32). Este aumento del tejido adiposo a su vez, aumentará la secreción de leptina por los adipocitos. Otra posibilidad sería que los prematuros desnutridos extraútero estén desarrollando ya a la edad de 2 años un estado de cierta resistencia adaptativa a la leptina, que secundariamente provoque el aumento de las cifras de la misma, con el fin de

favorecer el catch-up de estos niños (37). Se necesitaría completar un seguimiento de nuestros pacientes más allá de los 2 años para comprobar dicha hipótesis.

La leptina a los 24 meses de EC parece relacionarse positivamente con variables nutricionales (aportes medios de energía, proteínas y grasas recibidos durante el ingreso, días de lactancia materna en relación a los días de ingreso), con variables analíticas (cifras de colesterol total y LDL a los 24 meses de EC) y con variables somatométricas (IMC y z-score de IMC y de peso a los 12 y a los 24 meses, e incremento de peso y z-score del incremento de peso entre los 6 y los 12 meses). Parece así, que sigue el mismo comportamiento descrito en la literatura, actuando como una señal de adiposidad (22,100,101). Además hay una relación estadísticamente significativa entre los niveles de leptina y el sexo, siendo mayores en las niñas que en los niños; dato también descrito en otros trabajos consultados (37).

Tras realizar el análisis multivariante se comprueba cómo sólo el aporte proteico durante el ingreso hospitalario y el z-score de IMC a los 24 meses de EC se relacionan de manera independiente con las cifras de leptina. El IMC ya ha sido ampliamente descrito en la literatura como el mejor predictor de las cifras de leptina. Así, a mayor aporte proteico y mayor z-score de IMC a los 2 años, mayores cifras de leptina.

La adiponectina a los 24 meses de EC parece correlacionarse positivamente con las cifras de colesterol total y LDL a los 24 meses de EC. Yamamoto y su grupo de investigación describió en el año 2002, en un estudio realizado en adultos, una correlación positiva entre las cifras de adiponectina y las de HDL-colesterol (102).

No encontramos relación positiva con el peso del niño, tal y como proponen algunos autores (21,37).

De nuevo M.Ortiz-Espejo en su estudio de los niveles de adipocitoquinas en exprematuros con historia de desnutrición extrauterina, describe unas cifras



de adiponectina significativamente inferiores a los 8 o 9 años en estos niños en relación a aquellos que fueron recién nacidos a término sanos (47).

Los valores medios de adiponectina que obtuvimos en nuestra muestra a los 24 meses de edad corregida (media global 18,8 +/- 6.83 micrg/ml, recién nacidos a término 19,65 +/- 7.55 y prematuros 18.37 +/- 0.84) se encuentran a medio camino entre los que el grupo de Soto describió al nacimiento y en la adolescencia como valores de referencia (21).

Queda al límite de la significación la correlación entre las cifras de adiponectina y de leptina, quizá en relación con el pequeño tamaño muestral del estudio.

*Hay que tener en cuenta, que los 24 meses de edad corregida probablemente sea demasiado pronto para encontrar grandes diferencias entre los grupos y que quizá éstas aparezcan más adelante durante la infancia o juventud de nuestros prematuros.*



## **CONCLUSIONES**



1. Las cifras de leptina a los 2 años de EC se relacionan con la adiposidad del niño. El aporte proteico medio recibido durante el ingreso en el periodo neonatal también influye de manera positiva en las cifras de esta adipocitoquina.
2. Nuestros datos sugieren que a los 2 años de EC puede estar comenzando un estado de cierta resistencia adaptativa a la leptina en los niños que han sufrido una restricción del crecimiento extrauterino.
3. Los niveles de adiponectina a los 2 años de EC no se ven afectados por el estado de nutrición de los prematuros ni en el momento del alta hospitalaria ni posteriormente.
4. Los triglicéridos a los 2 años de EC resultan más elevados en el grupo de niños con desnutrición extrauterina, lo que puede suponer el primer dato analítico sugestivo de síndrome metabólico.
5. A los 2 años de EC, el grupo de prematuros en conjunto sigue manteniendo un retraso ponderoestatural con respecto a los recién nacidos a término sanos.
6. Se ha obtenido un porcentaje de desnutrición extrauterina en grandes prematuros del 14,8%, apareciendo como factores asociados a dicho evento el estado nutricional en el momento del nacimiento y la gravedad clínica que el paciente presente durante su ingreso hospitalario.
7. Las escasas diferencias obtenidas a los 24 meses de edad corregida nos animan a continuar el seguimiento de este grupo de niños.



## **BIBLIOGRAFÍA**





1. Barker DJP. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;(May 10):1077–81.
2. Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36:62–7.
3. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311(6998):171–4.
4. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*. 2004;23(0731-5724):588S – 595S.
5. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet*. 1999;353(9166):1789–92.
6. Poulsen P, Vaag a a, Kyvik KO, Møller Jensen D, Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia*. 1997;40(4):439–46.
7. Tappy L. Adiposity in children born small for gestational age. *Int J Obes*. 2006;30:S36–40.
8. Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes*. 2004;5(3):147–53.
9. Reaven GM. Banting Lecture 1988 Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988;37(December):1595–607.

10. 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.
11. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *Bmj*. 1999;318(7181):427–31.
12. 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.
13. Jaquet D, Tregouet 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. *J Control Release*. 2002;51(12):3473–8.
14. Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, Peña V, Íñiguez G, Ong KK, et al. Glucose and Lipid Metabolism in Small For Gestational Age Infants at 48 Hours of Age. *Pediatrics*. 2014; 111; 804-809.
15. Íñiguez 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.
16. Skilton MR, Viikari JS a, Juonala M, Laitinen T, Lehtimäki T, Taittonen L, et al. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(12):2975–81.

17. 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.
18. Willemsen RH, De Kort SWK, Van Der Kaay DCM, Hokken-Koelega a. CS. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):452–8.
19. Plagemann A, Harder T. Premature birth and insulin resistance. *N Engl J Med.* 2005;352(9):939–40; author reply 939–40.
20. Giapros V, Evagelidou E, Challa A, Kiortsis D, Drougia A, Andronikou S. Serum adiponectin and leptin levels and insulin resistance in children born large for gestational age are affected by the degree of overweight. *Clin Endocrinol.* 2007;66(3):353–9.
21. Iñiguez G, Soto N, Avila A, Salazar T, Ong K, Dunger D, et al. Adiponectin Levels in the First Two Years of Life in a Prospective Cohort: Relations with Weight Gain, Leptin Levels and Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5500–3.
22. Ong KK. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):1145–8.
23. Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC LL. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res.* 1997;48(March):17–24.

24. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatrica*. 1993; 428–43.
25. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. Supplement. 1997;193–5.
26. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: Is there a unifying hypothesis? *Lancet*. 2004;363(9421):1642–5.
27. 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.
28. Moore SE, Halsall I, Howarth D, Poskitt EM, Prentice a M. Glucose, insulin and lipid metabolism in rural Gambians exposed to early malnutrition. *Diabet Med*. 2001;18(8):646–53.
29. Phillips DI, McLeish R, Osmond C HC. Fetal growth and insulin resistance in adult life: role of plasma triglyceride and non-esterified fatty acids. *Diabet Med*. 1995;12:796–801.
30. 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.

31. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ*. 1993;307(6918):1524–7.
32. Thomas EL, Parkinson JR, Hyde MJ, Yap IKS, Holmes E, Doré CJ, et al. Aberrant adiposity and ectopic lipid deposition characterize the adult phenotype of the preterm infant. *Pediatr Res*. 2011;70(5):507–12.
33. Breukhoven PE, Kerkhof GF, Willemsen RH, Hokken-Koelega ACS. Fat Mass and Lipid Profile in Young Adults Born Preterm. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1294–302.
34. Meas T. Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: A key role for adipose tissue? *Diabetes Metab*. Elsevier Masson SAS; 2010;36(1):11–20.
35. Laurén L, Järvelin MR, Elliott P, Sovio U, Spellman A, McCarthy M, et al. Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: Evidence from the existing literature. *Int J Epidemiol*. 2003;32(5):862–76.
36. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y con obesidad. *An Pediatrfa*. 2013;78(3):189.e1–189.e15.
37. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):337–47.
38. Toprak D, Gökalp AS, Hatun Ş, Zengin E, Arisoy AE, Yumuk Z. Serum leptin levels of premature and full-term newborns in early infancy: Metabolic catch-up of premature babies. *Turk J Pediatr*. 2004;232–8.

39. Hytinantti T, Koistinen H a, Koivisto V a, Karonen SL, Rutanen EM, Andersson S. Increased leptin concentration in preterm infants of pre-eclamptic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83(1):F13–6.
40. Valūniene M, Verkauskiene R, Boguszewski M, Dahlgren J, Lasiene D, Lasas L, et al. Leptin levels at birth and in early postnatal life in small- and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(10):784–91.
41. Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, Taricco E, Cortelazzi D, Bellotti M, et al. Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr Res.* 2000;48(5):646–51.
42. Fonseca VM, Sichieri R, Moreira MEL, Moura AS. Early postnatal growth in preterm infants and cord blood leptin. *J Perinatol.* 2004;24(12):751–6.
43. Yanni D, Darendeliler F, Bas F, Kucukemre Aydin B, Coban A, Ince Z. The role of leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and visfatin in insulin sensitivity in preterm born children in prepubertal ages. *Cytokine.* 2013;64(1):448–53.
44. Spear ML, Hassink SG, Leef K, O'Connor DM, Kirwin SM, Locke R, et al. Immaturity or starvation? Longitudinal study of leptin levels in premature infants. *Biol Neonate.* 2001;80:35–40.
45. Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(6):993–9.

46. Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. The Ratio of High-Molecular Weight Adiponectin and Total Adiponectin Differs in Preterm and Term Infants. *Pediatr Res.* 2009;65(5):580–3.
47. Ortiz-Espejo M, Pérez-Navero JL, Olza J, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera CM, Gil-Campos M. Changes in plasma adipokines in prepubertal children with a history of extrauterine growth restriction. *Nutrition.* 2013;29(11-12):1321–5.
48. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an Adipocyte-Derived Protein, Predicts Future Insulin Resistance: Two-Year Follow-Up Study in Japanese Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):87–90.
49. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. *Int J Obes.* 2006;30(1):83–7.
50. Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scirè G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1346–51.
51. Lopez-Bermejo A, Casano-Sancho P, Fernandez-Real JM, Kihara S, Funahashi T, Rodriguez-Hierro F, et al. Both intrauterine growth restriction and postnatal growth influence childhood serum concentrations of adiponectin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(3):339–46.

52. Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):271–7.
53. Nakano Y, Itabashi K, Sakurai M, Aizawa M, Dobashi K, Mizuno K. Accumulation of subcutaneous fat, but not visceral fat, is a predictor of adiponectin levels in preterm infants at term-equivalent age. *Early Hum Dev.* 2014;90(5):213–7.
54. Siahnidou T, Mandyla H, Papassotiriou G-P, Papassotiriou I, Chrousos G. Circulating levels of adiponectin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(4):F286–90.
55. Olsen IE, Groveman S a, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* 2010;125(2):e214–24.
56. 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.
57. 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.
58. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks. *Pediatr Int.* 2008;50(1):70–5.



59. Pampanini V, Boiani a., De Marchis C, Giacomozzi C, Navas R, Agostino R, et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood. *Eur J Pediatr.* 2014;174(1):33–41.
60. 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.
61. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J Perinatol.* 2003;23(5):392–5.
62. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001;107(2):270–3.
63. Ortiz Espejo M, Gil Campos M, Muñoz Villanueva MC, Pérez Navero JL. Alteraciones metabólicas en prepúberes con retraso del crecimiento extrauterino. *An Pediatr.* 2012;77(4):247–53.
64. Ortiz-Espejo M, Pérez-Navero JL, Olza-Meneses J, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera-García CM, Gil-Campos M. Prepubertal children with a history of extra-uterine growth restriction exhibit low-grade inflammation. *Br J Nutr.* 2014;112:338–46.
65. van den Akker CHP, Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Nutritional support for extremely low-birth weight infants: abandoning catabolism in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:327–35.

66. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol. Taiwan Pediatric Association*; 2010;51(4):198–207.
67. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(Suppl):614S – 20S.
68. Lucas a, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Davis J a, Bamford MFM, et al. Early diet in preterm infants and developmental status in infancy. *Arch Dis Child.* 1989;64(11):1570–8.
69. Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, Chong WK, Quinn BT, Fischl BR, et al. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res.* 2008;63(3):308–14.
70. Isaacs EB, Morley R, Lucas A. Early Diet and General Cognitive Outcome at Adolescence in Children Born at or Below 30 Weeks Gestation. *J Pediatr.* Mosby, Inc.; 2009;155(2):229–34.
71. Stephens BE, Walden R V., Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-Week Protein and Energy Intakes Are Associated With 18-Month Developmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2009;123(5):1337–43.
72. Dabydeen L, Thomas JE, Aston TJ, Hartley H, Sinha SK, Eyre JA. High-Energy and -Protein Diet Increases Brain and Corticospinal Tract Growth in Term and Preterm Infants After Perinatal Brain Injury. *Pediatrics.* 2008;121(1):148–56.

73. Prince A, Groh-Wargo S. Nutrition management for the promotion of growth in very low birth weight premature infants. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(6):659–68.
74. Ehrenkranz RA. Growth in the Neonatal Intensive Care Unit Influences Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1253–61.
75. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol.* 2002;29(2):225–44.
76. Moyses H, Johnson M, Leaf A, Cornelius V. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;(3):97(4):816–26.
77. Hans DM, Pylipow M, Long JD, Thureen PJ, Georgieff MK. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey. *Pediatrics.* 2009;123(1):51–7.
78. Hay, Jr. WW. Strategies for Feeding the Preterm Infant. *Neonatology.* 2008;94(4):245–54.
79. Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, Gulati P, Hayes J, Lore P, et al. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol.* 2009;29(6):428–32.
80. Thureen PJ. Effect of Low versus High Intravenous Amino Acid Intake on Very Low Birth Weight Infants in the Early Neonatal Period. *Pediatr Res.* 2003;53(1):24–32.

81. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paedia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41 Suppl 2(November 2005):S1–87.
82. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85–91.
83. Corpeleijn WE. When an organism is malnourished during fetal or early postnatal life , it anticipates to receiving a low nutrient supply in later life by adjusting the setting of hormones and metabolism Feeding Very-Low-Birth-Weight Infants : Our Aspirations versus the. *Ann Nutr Metab.* 2011;58:20–9.
84. Groh-Wargo S, Sapsford A. Enteral nutrition support of the preterm infant in the neonatal intensive care unit. *Nutr Clin Pract.* 2009;24(3):363–76.
85. Rodríguez SR, Ribera CG De, Paz M, Garcia A. El recién nacido prematuro. *Asoc española Pediatr Protoc Actual al año 2008.* 2008;68–77.
86. Celada-Quezada R. Estado nutricional de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la cohorte de nacimientos del año 2006 en el hospital San Juan de Dios. *Acta pediátr costarric.* 2008;20(1):19–23.

87. 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;90:561–7.
88. Muñoz Guillen a, Dalmau Serra J. Alimentación del recién nacido sano. *Protoc diagnóstico-terapéuticos la AEP Neonatol*. 2008;39–46.
89. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Patrones de crecimiento infantil*. 2014;6.
90. Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Houfflin-deborge V, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;193:10–8.
91. Ortiz-espejo M, Pérez-navero JL, Muñoz-villanueva MC, Mercedes G. Early Human Development Nutritional assessment in neonatal and prepubertal children with a history of extrauterine growth restriction. *Early Hum Dev*. 2013;89:763–8.
92. Collaborative group`for the nutritional growth and developmental study on very low birth weight infants. Postnatal growth of very low birth weight infants during hospitalization. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2013;51(1):4–11.
93. Cao W, Zhang YH, Zhao DY, Xia HP, Zhu TW XL. Risk factors for extrauterine growth restriction in preterm infants with gestational age less than 34 weeks. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17(5):453–8.

94. Steward DK, Pridham KF. Growth patterns of extremely low-birth-weight hospitalized preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2002;31(1):57–65.
95. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding Preterm Infants Today for Later Metabolic and Cardiovascular Outcomes. *J Pediatr.* 2013;162:7–16.
96. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015;104(10):974–86.
97. Sipola-Leppanen M, Vaarasmaki M, Tikanmaki M, Hovi P, Miettola S, Ruukonen A, et al. Cardiovascular Risk Factors in Adolescents Born Preterm. *Pediatrics.* 2014;134(4):e1072–81.
98. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm Birth and the Metabolic Syndrome in Adult Life : A Systematic Review and Meta-analysis abstract. *Pediatrics.* 2013;131:e1240–63.
99. 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.
100. Jaquet D, Gaboriau a, Czernichow P, Levy-Marchal C. Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(4):491–5.
101. Ravussin E, Pratley RE, Maffei M, Wang H, Friedman JM, Bennett PH, et al. Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat Med.* 1997;3(2):238–40.

102. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(2):137–42.





# ANEXO 1



## HOJA RECOGIDA DE DATOS DURANTE INGRESO

### VARIABLES IDENTIFICATIVAS:

SEXO: 1. Hombre 2. Mujer  
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  
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:  
RMAT: Raza materna: 1. Caucásica 2. Negra 3. Gitana 4. Asiática  
5. Latino Americana 6. Otras  
EMAT: Edad materna:  
TPAT: Talla paterna en cm:  
RPAT: Raza paterna: 1. Caucásica 2. Negra 3. Gitana 4. Asiática  
5. Latino Americana 6. 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, 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(Paludismo, tripanosomiasis,Chagas...) | 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 inicio de la NE total:

DNPT: Días de NP exclusiva:

DNPTT: Total días de NP:

dLM: Días con LM mayoritaria (>4 tomas):

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-TA-ADIPOSIDAD:**

PPESOMAX: Pérdida máxima de peso:

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

|  | 0 días/ E.G    | 14 días        | 28ddv          | 36 sem EC o alta |
|--|----------------|----------------|----------------|------------------|
| <b>PESO:</b><br>peso en<br>gr.                                 | <b>PESO1:</b>  | <b>PESO2:</b>  | <b>PESO3:</b>  | <b>PESO4:</b>    |
| <b>TALLA:</b><br>talla en<br>cm.                               | <b>TALLA1:</b> | <b>TALLA2:</b> | <b>TALLA3:</b> | <b>TALLA4:</b>   |
| <b>PC:Perím</b><br>cefál en<br>cm                              | <b>PC1:</b>    | <b>PC2:</b>    | <b>PC3:</b>    | <b>PC4:</b>      |
| <b>IMC:</b><br>índice<br>masa<br>corpo<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | <b>IMC1:</b>   | <b>IMC2:</b>   | <b>IMC3:</b>   | <b>IMC4:</b>     |
| <b>TAS: TA</b><br>sistólica                                    | <b>TAS1:</b>   | <b>TAS2:</b>   |                | <b>TAS3:</b>     |
| <b>TAD: TA</b><br>diastólica                                   | <b>TAD1:</b>   | <b>TAD2:</b>   |                | <b>TAD3:</b>     |

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

GLUC: Glucemia (mg/dl):

INSUL: Insulina (μU/ml):

HOMA: Índice HOMA:

COLESTT: Colesterol total (mg/dl):

LDLCOL: LDL-Colesterol (mg/dl):

TG: Triglicéridos (mg/dl):

GH (ng/ml):

IGFH1(ng/ml):

ADIPON: Adiponectina:

LEPTI: Leptina:

## ANEXO 2



### 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:

Semana de EC en que inicia LA tipo 1: SECLA:

|                   | <b>Ingesta leche</b><br>(ml/kg/día)<br>Si>50%tomas<br>LA/LPret | <b>ENERGIA</b><br>(Kcal/kg/día) | <b>PROTEINAS</b><br>(g/kg/día) | <b>GRASAS</b><br>(g/kg/día) | <b>H.C</b><br>(g/kg/día) |
|-------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| <b>1 MES EC</b>   | <b>LECHE1:</b>   | <b>ENERG1:</b>                  | <b>PROT1:</b>                  | <b>LIPID1:</b>              | <b>HdC1:</b>             |
| <b>3 MESES EC</b> | <b>LECHE2:</b>   | <b>ENERG2:</b>                  | <b>PROT2:</b>                  | <b>LIPID2:</b>              | <b>HdC2:</b>             |
| <b>6 MESES EC</b> | <b>LECHE3:</b>   | <b>ENERG3:</b>                  | <b>PROT3:</b>                  | <b>LIPID3:</b>              | <b>HdC3:</b>             |

#### VARIABLES ANALÍTICAS:

|                                 | <b>Gluc</b>   | <b>Insul</b>   | <b>HOMA</b>   | <b>COL-<br/>total</b> | <b>LDL-<br/>COL</b> | <b>TG</b>   | <b>Adiponectina</b> | <b>Leptina</b> | <b>GH</b>   | <b>IGFH-I</b> |
|---------------------------------|---------------|----------------|---------------|-----------------------|---------------------|-------------|---------------------|----------------|-------------|---------------|
| <b>12 MESES EC</b>              | <b>Gluc1:</b> | <b>Insul1:</b> | <b>HOMA1:</b> | <b>COLT1:</b>         | <b>LDL1:</b>        | <b>TG1:</b> | <b>Adipo1:</b>      | <b>Lepti1:</b> | <b>GH1:</b> | <b>IGFH1:</b> |
| <b>30-32 MESES Cronológicos</b> | <b>Gluc2:</b> | <b>Insul2:</b> | <b>HOMA2:</b> | <b>COLT2:</b>         | <b>LDL2:</b>        | <b>TG2:</b> | <b>Adipo2:</b>      | <b>Lepti2:</b> | <b>GH2:</b> | <b>IGFH1:</b> |

**VARIABLES SOMATOMETRÍA-TA-ADIPOSIDAD:**

|                               | <b>1 MES EC</b> | <b>3 MESES EC</b> | <b>6 MESES EC</b> | <b>12 MESES EC</b> | <b>18 MESES EC</b> | <b>24-26MESES EC</b> |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| <b>PESO (g)</b>               | <b>PESO1M:</b>  | <b>PESO3M:</b>    | <b>PESO6M:</b>    | <b>PESO12M:</b>    | <b>PESO18M:</b>    | <b>PESO24M:</b>      |
| <b>TALLA (cm)</b>             | <b>TALLA1M:</b> | <b>TALLA3M:</b>   | <b>TALLA6M:</b>   | <b>TALLA12M:</b>   | <b>TALLA18M:</b>   | <b>TALLA24M:</b>     |
| <b>PC (cm)</b>                | <b>PC1M:</b>    | <b>PC3M:</b>      | <b>PC6M:</b>      | <b>PC12M:</b>      | <b>PC18M:</b>      | <b>PC24M:</b>        |
| <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>IMC1M:</b>   | <b>IMC3M:</b>     | <b>IMC6M:</b>     | <b>IMC12M:</b>     | <b>IMC18M:</b>     | <b>IMC24M:</b>       |
| <b>TA SIST. (TAS)</b>         | <b>TASIS1M:</b> | <b>TASIS3M:</b>   | <b>TASIS6M:</b>   | <b>TASIS12M:</b>   | <b>TASIS18M:</b>   | <b>TASIS24M:</b>     |
| <b>TA DIAST. (TAD)</b>        | <b>TADIA1M:</b> | <b>TADIA3M:</b>   | <b>TADIA6M:</b>   | <b>TADIA12M:</b>   | <b>TADIA18M:</b>   | <b>TADIA24M:</b>     |

