

## **Restricción del crecimiento intrauterino y enfermedades no transmisibles durante las edades pediátricas**

### **Intrauterine Growth Restriction and Noncommunicable Diseases during Pediatric Ages**

Vilma Inés Tamayo Pérez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4827-4978>

Andrés Armando Morilla Guzmán<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4796-1752>

Mercedes Esquivel Lauzurique<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8964-6040>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas. "Julio Trigo López". La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Materno Infantil "Dr. Ángel Arturo Aballí". La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [andres.morilla@infomed.sld.cu](mailto:andres.morilla@infomed.sld.cu)

#### **RESUMEN**

**Introducción:** En la aparición de las enfermedades crónicas durante las edades pediátricas y la adolescencia, la restricción del crecimiento intrauterino se considera un factor clave.

**Objetivo:** Determinar la relación entre la restricción del crecimiento intrauterino y las enfermedades no trasmisibles durante las edades pediátricas.

**Métodos:** Se realizó una revisión narrativa con búsqueda bibliográfica en Pubmed, SciELO, LILACS y Google académico en los últimos cinco años sobre el tema que se trata. Se examinaron artículos originales, de revisión y capítulos de libros. Se utilizaron las palabras clave: retardo del crecimiento fetal, factores de riesgo cardiometabólico y atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia. Se descartaron aquellos artículos no pertinentes o que tuvieran deficiencias metodológicas notables.



**Análisis y síntesis de la información:** Se expusieron las definiciones de “pequeño para la edad gestacional” y “restricción del crecimiento intrauterino”, se mostró la clasificación más actualizada, se mencionaron las enfermedades que aparecen en la infancia en estos recién nacidos de riesgo y se señalaron sus mecanismos.

**Conclusiones:** El antecedente de restricción del crecimiento intrauterino se relaciona con alteraciones del crecimiento pondoestatural, del neurodesarrollo; el síndrome metabólico; las afecciones cardiovasculares; las enfermedades endocrinas, hepáticas, respiratorias, del sistema inmunológico y renales, los trastornos auditivos y de la visión. Estas afecciones se presentan en etapas tempranas de la vida como la infancia y la adolescencia.

**Palabras clave:** retardo del crecimiento fetal; factores de riesgo cardiometabólico; atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia.

## ABSTRACT

**Introduction:** In the occurrence of chronic diseases during pediatric ages and adolescence, intrauterine growth restriction is considered a key factor.

**Objective:** To determine the relationship between intrauterine growth restriction and noncommunicable diseases during pediatric ages.

**Methods:** A narrative review was performed with a literature search in Pubmed, SciELO, LILACS and Google Scholar in the last five years on the topic under discussion. Original articles, review articles and book chapters were examined. The keywords used were: fetal growth retardation, cardiometabolic risk factors, integrated care for prevalent childhood diseases. Articles that were not relevant or had notable methodological deficiencies were discarded.

**Analysis and synthesis of the information:** The definitions of "small for gestational age" and "intrauterine growth restriction" were exposed, the most updated classification was shown, the diseases that appear during infancy in these at-risk newborns were mentioned and their mechanisms were pointed out.

**Conclusions:** The history of intrauterine growth restriction is related to alterations of pondoestatural growth, neurodevelopment, metabolic syndrome, cardiovascular conditions,



endocrine, hepatic, respiratory, immune system, renal, hearing and vision disorders. These conditions surface in early stages of life such as infancy and adolescence.

**Keywords:** fetal growth retardation; cardiometabolic risk factors; integrated care for prevalent childhood diseases.

Recibido: 02/12/2022

Aceptado: 26/01/2023

## Introducción

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es un problema complejo para obstetras, neonatólogos y pediatras, y constituye un factor de riesgo para la aparición de enfermedades no transmisibles (ENT) en etapas posteriores de la vida incluidas las edades pediátricas.<sup>(1)</sup>

Existen dificultades con la definición de RCIU, por lo que la prevalencia puede variar entre las publicaciones.<sup>(2)</sup> Estas dificultades se deben a que algunos estudios no hacen distinción entre los términos RCIU y pequeño para la edad gestacional (PEG); además, que se utilizan diferentes curvas de crecimiento para determinar la valoración nutricional.<sup>(3)</sup> No obstante, según los cálculos estimados, en el mundo ocurren 30 millones de nacimientos de niños con RCIU, de ellos 75 % en Asia, 20 % en África y 5 % en América Latina.<sup>(1)</sup>

En Cuba, en 2021, del total de los nacidos vivos atendidos en los servicios de neonatología, 6,7 % tuvieron un peso menor que el décimo percentil,<sup>(4)</sup> teniendo en cuenta la valoración nutricional realizada con una aplicación digital denominada *fetal growth* (crecimiento fetal).<sup>(5)</sup> Esta aplicación está recomendada por el instituto de perinatología británico y el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*<sup>(6)</sup> y permite hacer cálculos de los percentiles, según las variables personalizadas utilizadas en cada caso.



Desde hace varios años se comenzaron a plantear teorías sobre la influencia de las madres en la salud de sus hijos como las únicas responsables en el desarrollo de la salud o las enfermedades de su descendencia.<sup>(7)</sup>

Algunos factores de riesgo, como el bajo peso al nacer, se propusieron como punto de partida para la aparición de las enfermedades crónicas en la adultez,<sup>(8)</sup> aspecto descrito inicialmente por *Barker*, en la década de los años 80 del siglo XX, que explica la relación entre el bajo peso al nacer secundario a un ambiente adverso nutricional y la enfermedad cardiovascular en la vida adulta;<sup>(9)</sup> esta asociación se denominó teoría de Barker. Por otro lado, desde 1940, *Waddington* acuña el término de epigenética para explicar la interacción de los genes con el medio ambiente durante el desarrollo.<sup>(10)</sup> Ambas teorías o enfoques contribuyeron al inicio de las investigaciones sobre el origen de algunas de las enfermedades crónicas en la adultez.

Desde entonces, se involucraron otras disciplinas y las evidencias sobre la asociación entre un ambiente adverso desde los inicios de la vida y el desarrollo posterior de enfermedades no transmisibles (ENT), incluso desde las etapas tempranas de la vida como la niñez y la adolescencia. Estos elementos permiten la comprensión del origen de algunas enfermedades metabólicas, como diabetes y obesidad, ciertos tipos de cáncer, algunos trastornos en la salud reproductiva, en la salud mental y en el neurodesarrollo. Por este motivo, surgieron los grupos DOHaD, acrónimo en inglés que significa “orígenes en el desarrollo de la salud y la enfermedad”,<sup>(9)</sup> con la intención de estudiar e investigar sobre estos aspectos en diferentes países.

Muchos de estas investigaciones implican la restricción del crecimiento intrauterino como uno de los factores determinantes en el origen de algunas de estas ENT que aparecen desde edades tempranas y, si bien se determinan las complicaciones a corto plazo en la etapa neonatal, las enfermedades que aparecen a largo plazo no están bien dilucidadas.<sup>(8)</sup>

Por tal motivo, se realizó este estudio con el objetivo de determinar la relación entre la restricción del crecimiento intrauterino y las enfermedades no trasmisibles durante las edades pediátricas.

---

## Métodos

---



Se realizó una revisión narrativa con una búsqueda bibliográfica en fuentes primarias de información en Pubmed, SciELO, LILACS y Google académico en los últimos cinco años, y en idioma inglés y español sobre la relación de la RCIU con las enfermedades en la edad pediátrica. Se examinaron artículos originales y de revisión, y capítulos de libros relacionados con el tema. Se descartaron aquellos artículos no pertinentes o que tuvieran deficiencias metodológicas notables. Se utilizaron diferentes palabras clave como retardo del crecimiento fetal, factores de riesgo cardiometabólico y atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia.

Durante años se utilizaron de manera indistinta los términos pequeño para la edad gestacional y restricción del crecimiento intrauterino como sinónimos, pero, a partir del 2016, un grupo de expertos llegó al consenso de incluir en la definición de RCIU la alteración de la flujometría Doppler y la disminución de la trayectoria del crecimiento como se muestra a continuación:<sup>(11)</sup>

Pequeño para la edad gestacional (PEG): es aquel cuya valoración nutricional, por su peso al nacer, es menor del décimo. percentil y no ha tenido alteraciones en los exámenes de ultrasonografía con Doppler.<sup>(12)</sup>

Recién nacido con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU): es aquel cuya valoración nutricional por su peso al nacer es inferior al décimo percentil con fallo en alcanzar su potencial intrínseco de crecimiento y está asociado con alteraciones del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas en los exámenes de flujometría Doppler.<sup>(13,14)</sup>

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) determinó la siguiente clasificación basada en las diferencias entre los dos fenotipos de los recién nacidos con RCIU en cuanto a la severidad, historia natural, los resultados de la flujometría, la asociación de complicaciones, los resultados del estudio placentario y su manejo.<sup>(15,16)</sup>

- Restricción del crecimiento intrauterino precoz o temprano: es aquel que se detecta con menos de 32 semanas de edad gestacional, en el cual el daño ocurre al principio de la gestación, la etiología se debe a causas genéticas o infecciones prenatales.
- Restricción del crecimiento intrauterino tardío: es el que se diagnostica con 32 semanas o más y se produce por aquellas afecciones que afectan el flujo placentario.



## **Análisis y síntesis de la información**

### **Enfermedades en la infancia asociadas por diversos mecanismos a la restricción del crecimiento intrauterino<sup>(13,17)</sup>**

Existen cambios en las características propias de la infancia que pueden ser secundarias a los daños ocurridos en la etapa prenatal, ya fuera por las causas que conllevaron a la RCIU, por las complicaciones que se presentaron en la etapa neonatal,<sup>(1)</sup> las modificaciones epigenéticas,<sup>(18)</sup> los aspectos ambientales o afectaciones durante los primeros mil días de la vida,<sup>(19)</sup> la prevalencia de la lactancia materna y la microbiota intestinal<sup>(9)</sup> e incluso, las intervenciones médicas en la etapa neonatal. Entre estos cambios, se encuentran.<sup>(1)</sup>

- Alteraciones del crecimiento pondoestatural
- Alteraciones del neurodesarrollo
- Síndrome metabólico (SM)
- Afecciones cardiovasculares
- Enfermedades endocrinas
- Afecciones hepáticas
- Afecciones respiratorias
- Alteraciones del sistema inmunológico
- Afecciones renales
- Trastornos auditivos y de la visión

### **Alteraciones del crecimiento pondoestatural**

En los recién nacidos con RCIU es común observar la restricción posnatal del crecimiento, por tal motivo se ha creado una estrategia nutricional más agresiva lo cual sigue siendo un punto de controversia.<sup>(20,21)</sup> En la etapa neonatal el crecimiento de recuperación de manera acelerada se

---



relaciona con complicaciones a largo plazo como alteraciones del neurodesarrollo, incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico.<sup>(1)</sup>

El crecimiento adecuado durante el primer año de edad es la base para un desarrollo físico, intelectual y social de los niños, sobre todo de aquellos que nacieron con deudas importantes de nutrientes. Existe una mayor cantidad de niños con fallo de medro en aquellos con valoración nutricional al nacer menor que el décimo. percentil que los que tuvieron una valoración nutricional superior,<sup>(22)</sup> diferentes estudios muestran una pubertad más temprana y una talla menor en niños con antecedente de RCIU<sup>(23)</sup> y se ha observado que el peso al nacer menor que el décimo percentil es un factor de riesgo independiente para una baja talla a los dos años de edad.<sup>(24)</sup>

La obesidad como alteración del desarrollo pondoestatural es uno de los trastornos nutricionales más importantes en la infancia. Se debe a múltiples factores etiológicos,<sup>(25)</sup> entre ellos, la condición de RCIU se asocia con una alteración en la regulación del tejido adiposo.<sup>(23)</sup>

Entre los mecanismos como causa de obesidad está la reprogramación metabólica en la que intervienen varios factores como el crecimiento de recuperación acelerado, la resistencia a la insulina desencadenada por la noxa prenatal que produce una alteración de la respuesta a la insulina en el hígado, mayor gluconeogénesis hepática, incremento de los triglicéridos y una disminución de la beta oxidación. Existe también menor captación de glucosa por el músculo y, a nivel del tejido adiposo, un aumento de las citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral-*alpha*, por sus siglas en inglés) e IL-6 (interleucina-6). que actúan en tejidos sensibles a la insulina determinando un estado de inflamación.<sup>(25)</sup>

En la comparación entre niños obesos con antecedentes o no de haber sido PEG, se plantea que los que tuvieron un peso al nacer menor que el décimo percentil presentaron mayor incremento de peso en los primeros años de vida, mayor riesgo de adiposidad central, más grasa hepática y visceral a los 6 años de edad, además de una talla más baja durante la infancia y la adolescencia condicionada por las modificaciones del eje suprarrenal y gonadal durante el período prenatal.<sup>(26)</sup>

## Alteraciones del neurodesarrollo



El cerebro fetal es vulnerable al crecimiento fetal anormal lo cual está asociado a parálisis cerebral, epilepsia y dificultades del aprendizaje y la atención, entre otros trastornos cognitivos.<sup>(11)</sup>

Los mecanismos involucrados en el daño cerebral se han focalizado en la excitotoxicidad, stress oxidativo, necrosis, degeneración apoptótica y neuroinflamación. La hipoxia y la desnutrición activan la cascada de eventos celulares y bioquímicos que llevan de manera inmediata o tardía a la muerte celular.

Prevalcen mecanismos posnatales que pueden ocasionar efectos deletéreos por la inflamación sistémica y los cambios epigenéticos;<sup>(27)</sup> además, la asociación entre RCIU y hemorragia intraventricular,<sup>(28)</sup> sobre todo cuando se vincula con la prematuridad, puede conllevar a afectación del neurodesarrollo.<sup>(2)</sup>

Se establece la relación etiológica entre RCIU y las infecciones intrauterinas como el virus del herpes simple, toxoplasma, parvovirus B19, varicela zoster, rubeola y citomegalovirus. Muchas de estas afecciones pueden provocar microcefalia e hidrocefalia, calcificaciones intracraneales y defectos en la migración neuronal, que conllevan a alteraciones del neurodesarrollo.<sup>(29)</sup>

### **Síndrome metabólico**

En niños y adolescentes, realizar la evaluación y el diagnóstico del SM resulta difícil, debido a su compleja fisiología a causa del crecimiento y desarrollo, y la variabilidad biológica de cada organismo. Las definiciones para diagnosticar SM son aún controversiales en términos de relevancia clínica, puntos de corte utilizados, edad a partir de la cual se puede diagnosticar y cantidad de factores de riesgo que se consideran necesarios para su diagnóstico.<sup>(30)</sup>

La patogénesis del SM en la RCIU no está del todo esclarecida.<sup>(25)</sup> Actualmente la epidemiología de esta entidad se ve con más frecuencia en niños y adolescentes.<sup>(31)</sup>

Los estudios epidemiológicos relacionan la RCIU con diabetes tipo II, obesidad, hipertensión y dislipidemia, lo que puede interpretarse como síndrome metabólico, y la aparición de complicaciones cardiovasculares en la infancia.<sup>(26)</sup> La asociación entre bajo peso al nacer e hipertensión y diabetes tipo II la describe en adultos *Barker*<sup>(9)</sup> y, posteriormente, las investigaciones relacionan también la RCIU y el crecimiento rápido posnatal con el desarrollo de





enfermedad coronaria en la edad adulta y con otros componentes del denominado SM: intolerancia a la glucosa, diabetes tipo II, hipertensión, aumento de los depósitos de grasa visceral de distribución central con o sin obesidad, dislipidemia y alteraciones de marcadores de inflamación e hígado graso.<sup>(17)</sup>

### **Afecciones cardiovasculares**

La hipótesis vascular secundaria a la hipoxia crónica que provoca en el feto una respuesta adaptativa de redistribución del gasto cardíaco,<sup>(11)</sup> muestra, por ecocardiografía en las primeras horas de vida, disminución del índice de esfericidad del área cardíaca, aumento del tabique interventricular y engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo.<sup>(26)</sup>

Los cambios ocurridos a nivel del corazón pueden favorecer la disfunción cardiovascular que se asocia en este tipo de pacientes en la etapa de la infancia temprana, en los cuales la alteración de los biomarcadores de disfunción cardiovascular como el péptido natriurético y de cTnT (isoforma cardíaca de la troponina T), extraídos de sangre del cordón umbilical al nacimiento así también lo confirman.<sup>(28)</sup>

Los niños con crecimiento fetal restringido desarrollan precozmente un engrosamiento del espesor de la capa íntima-media a nivel de la aorta y de la carótida, aunque se ha planteado que estos cambios pueden ser transitorios y solo persistirían según la severidad y la duración del daño, lo que conllevaría la aparición de una disfunción cardiovascular permanente.<sup>(26)</sup>

### **Enfermedades endocrinas**

Se demuestra, tanto en animales como en humanos, la relación entre la RCIU y el impacto de esta sobre las enfermedades endocrinas como diabetes mellitus, propiciada, además de lo expuesto anteriormente, por los mecanismos epigenéticos que conllevan a la disminución de células beta del páncreas.<sup>(27)</sup>

Los casos con antecedente de RCIU inician la pubertad a una edad similar a la media poblacional, aunque las niñas con bajo peso al nacer que experimentan una recuperación rápida de peso y talla

tienden a iniciarla más precozmente y pueden presentar adrenaquia exagerada e hiperandrogenismo asociado a hiperinsulinismo.<sup>(17)</sup>

### **Afecciones hepáticas**

Los recién nacidos con RCIU nacen con menor masa muscular y hepática. Las deficiencias en la masa magra se mantienen hasta la edad adulta, a pesar de cualquier intervención. Para suplir las demandas energéticas, la utilización de oxígeno y nutrientes en los procesos metabólicos prescindibles, como el crecimiento sistémico, son una adaptación necesaria y, para esto, la utilización de sustratos gluconeogénicos a nivel de las mitocondrias provoca adaptaciones metabólicas a nivel hepático que pueden ser persistentes y perjudiciales a lo largo de la vida del individuo.<sup>(32)</sup>

El hígado graso no alcohólico es una de las alteraciones hepáticas más frecuentes observadas en los adolescentes, se relaciona con la obesidad<sup>(33)</sup> y su prevalencia es 4 veces mayor en estos niños. Esta enfermedad tiene potencial progresión a fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular.<sup>(13)</sup>

### **Afecciones respiratorias**

La RCIU es reconocida como un importante factor de riesgo para la displasia broncopulmonar y sus consecuencias a largo plazo, y es frecuente observar, en la etapa de lactante de estos niños, afecciones como el asma y la bronquiolitis. Recientes investigaciones identifican una asociación entre esta condición al nacer y el desarrollo de una función pulmonar inferior en la espirometría.<sup>(34,35)</sup>

*Wang*,<sup>(36)</sup> menciona que la teoría de *Barker* halla asociación entre el peso al nacer y las enfermedades respiratorias y que algunas investigaciones muestran una fuerte asociación entre el bajo peso al nacer y el asma bronquial; sin embargo, otras no son concluyentes para aseverar esta asociación.

Existe evidencia para plantear que la RCIU causa afectación en la vía aérea en el periodo postnatal porque tiene un efecto directo en su estructura y función, con un componente inflamatorio además de la desnutrición.<sup>(37)</sup>



### **Alteraciones del sistema inmunológico**

Entre las múltiples afecciones en la infancia, se describe también la disfunción inmunológica.<sup>(38)</sup> La RCIU producida por malnutrición fetal es una causa importante de deterioro del sistema inmunológico; el timo fetal es altamente vulnerable en esta condición y estudios en humanos demuestran una disminución de su tamaño al igual que alteraciones de varios parámetros inmunológicos en adolescentes cuyas madres estuvieron expuestas a stress durante el embarazo. En animales de experimentación que nacieron con la condición de RCIU, se observan alteraciones de la cadena del complemento y de los linfocitos T en etapas posteriores de la vida. Las modificaciones epigenéticas también podrían explicar algunos mecanismos subyacentes de las alteraciones del sistema inmune en etapas pediátricas. Algunas de estas características se asocian con un estado inflamatorio crónico y un mayor riesgo de manifestaciones autoinmunes y alérgicas.<sup>(13)</sup>

### **Afecciones renales**

En humanos, 60 % de las nefronas se desarrolla durante el tercer trimestre de gestación, un factor importante que determina el número de las nefronas es el peso al nacer. Un acontecimiento que ocurra durante la etapa anterior a la nefrogénesis puede afectar el número final de nefronas lo cual constituye el papel determinante en la patogénesis de la insuficiencia renal. Los cambios vasculares y la hipertensión arterial sistémica, entre otros mecanismos presentes en la RCIU, pueden conducir a la insuficiencia renal como complicación a largo plazo.<sup>(39)</sup> Los niños con antecedentes de RCIU tienen una alteración de la nefrogénesis debido a un desarrollo tubular subóptimo causado por la hipoxia intrauterina con la consecuente disminución del volumen renal; entre los factores involucrados se plantea, la hipoxia, la disminución de la capacidad antioxidante y la alteración de los niveles de factor de crecimiento.<sup>(18)</sup>

Los recién nacidos con RCIU tiene un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica, esta condición contribuye al aumento de su incidencia además de otros factores asociados como el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, los episodios de fallo renal

---



agudo en el periodo neonatal, la hipoxia, la medicación utilizada frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, como los antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, todo lo cual se asocia con una nefrogénesis anormal, además de otros factores relacionados con la madre durante el embarazo que también contribuyen a la aparición de la enfermedad renal crónica en estos niños.<sup>(40)</sup>

### **Trastornos auditivos y de la visión**

Existe mayor riesgo de hipoacusia en los recién nacidos con bajo peso al nacer, por mecanismos no bien establecidos, además de las intervenciones terapéuticas a las que están expuestos y las infecciones prenatales que concommitan como causa de RCIU,<sup>(41)</sup> por lo que se recomienda pesquisa auditiva de acuerdo al protocolo establecido con emisiones otoacústicas evocadas transitorias (EOAT) del programa aprobado en Cuba para la detección temprana de estos trastornos.<sup>(42)</sup>

Se aconseja realizar la evaluación por oftalmólogos del programa de retinopatía de la prematuridad (ROP), de acuerdo a las recomendaciones establecidas en Cuba,<sup>(43)</sup> por la frecuencia de esta entidad en estos niños de riesgo.<sup>(44)</sup> *Martínez Lemus* y otros,<sup>(45)</sup> hallan 40 % de ROP en los casos con RCIU y un estudio en Ámsterdam documenta 13 %, además alertó sobre la importancia de esta evaluación para descartar otras afecciones como corioretinitis, queratoconjuntivitis, cataratas o glaucoma que pueden ser secundarios a infección prenatal,<sup>(1)</sup> implicados entre las causas de RCIU. *Klaric*,<sup>(46)</sup> por su parte, registró en su estudio casos con baja visión y nistagmo horizontal. Todas estas afecciones oftalmológicas son diagnosticadas en la etapa infantil.

### **Conclusiones**

El antecedente de restricción del crecimiento intrauterino se relaciona con alteraciones del crecimiento pondoestatural, del neurodesarrollo, síndrome metabólico afecciones cardiovasculares, enfermedades endocrinas, hepáticas respiratorias, del sistema inmunológico, enfermedad renal crónica, trastornos auditivos y de la visión. Estas afecciones se presentan en etapas tempranas de la vida como la infancia y la adolescencia.



## Referencias bibliográficas

1. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin N Am*. 2019 [acceso 04/07/2020];66:403-23. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0031395518301962>
2. Chu A, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Editores. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine*. Philadelphia: Elsevier. 2020 p. 260-73.
3. Simmons R. Alteraciones del crecimiento fetal. En: Gleason CA, Juul SE Avery (editores). *Enfermedades del recién nacido*. España: Elsevier; 2018. p. 61-69e4.
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Registro de morbilidad continúa, Servicios cerrados de Neonatología. La Habana: Oficina Nacional de Estadísticas del MINSAP; 2021.
5. Munteanu C; CM40 Team. Fetal growth. Growth chart. España: Apple store; 2013 [acceso 04/07/2020].. Disponible en: <https://apps.apple.com/es/app/fetalgrowth/id643460900>
6. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. 2018 [acceso 09/11/2022];218(2):supl.S609-S618. Disponible en: <https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2817%2932486-9>
7. Sharp GC, Lawlor DA, Richardson SS. It's the mother! How assumptions about the causal primacy of maternal effects influence research on the developmental origins of health and disease. *Soc Sci Med*. 2018 [acceso 04/07/2020];213:20-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137073/>
8. Robaina Castellanos GR. Bajo peso al nacer, prematuridad y enfermedades crónicas en la adultez. *Rev Cubana Pediatr*. 2017 [acceso 04/07/2020];89(2): Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v89n2/ped01217.pdf>
9. Cabana J, Sabatelli D, Tonietti M, Flores A, Conti R, Pasqualini D, *et al*. Concepto de Developmental Origins of Health and Disease: El ambiente en los primeros mil días de vida y su



- asociación con las enfermedades no transmisibles. Arch Argent Pediatr. 2020 [acceso 04/08/2021];118(4):S118-S29. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n4a27s.pdf>
10. Lacagnina S. The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) Am J Lifesty Med. 2020 [acceso 04/08/2021];14(1):47-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6933571/>
11. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age Definitions and Epidemiology. Obstet Gynecol Clin N Am. 2021 [acceso 04/08/2021];48:267-79. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854521000140/pdf>
12. Figueras F, Gómez L, Gratacós E. Protocolo: defectos del crecimiento fetal. Barcelona: Hospital Clínic- Hospital Sant Joan de Déu- Universitat de Barcelona; 2014. Disponible en: <http://www.redsamid.net/archivos/201607/defectos-del-crecimiento-fetal.pdf?0>
13. Armengaud JB, Yzydorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. Reproductive Toxicol. 2021 [acceso 09/11/2022];99:168-76. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623820302264?via%3Dihub>
14. Álvarez Fumero R, Breto García A, Piloto Padrón M, Nápoles Méndez D, del Rosario Pérez A, Pérez Valdés-Dapena D, *et al.* Guía de actuación en afecciones obstétricas frecuentes. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2017.
15. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, *et al.* International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. Int J Gynecol Obstet. 2021 [acceso 04/07/2020];152(Suppl.1):3-57. Disponible en: <https://jdc.jefferson.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1071&context=obgynfp>
16. Pianigiani E C. Guías prácticas ISUOG: diagnóstico y manejo del feto pequeño para la edad gestacional y restricción del crecimiento fetal. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 [acceso

- 09/11/2022];56:298-312. Disponible en: <https://www.isuog.org/static/8c1cfed0-b1cb-468c-b9bf9cc8ff2c86e1/FINAL-PIANIGIANI-Spanish-Fetal-Growth-Restriction.pdf>
17. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol*. 2019 [acceso 04/04/2022];10:55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374308/pdf/fendo-10-00055.pdf>
18. Doan TNA, Akison LK, Bianco-Miotto T. Epigenetic Mechanisms Responsible for the Transgenerational Inheritance of Intrauterine Growth Restriction Phenotypes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 [acceso 09/11/2022];13:838737. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9008301/>
19. Jiménez Acosta SM. Introducción. En: Jiménez SM, Esquivel M (editores). *La atención a la salud en los primeros 1000 días de vida: experiencia cubana*. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 2021.
20. Ávila-Álvarez A, Solar Boga A, Bermúdez-Hormigo C, Fuentes Carballal J. Restricción del crecimiento extrauterino en recién nacidos de menos de 1.500 gramos de peso al nacer. *An Pediatr (Barc)*. 2018 [acceso 04/07/2020];89(6):325-32. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403318300559>
21. Zozaya C, Ávila-Álvarez A, Somoza Argibay I, García-Muñoz RF, Oikonomopoulou N, Encinas JL, *et al*. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España. *An Pediatr (Barc)*. 2020 [acceso 04/07/2020];93(3):161-9. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S169540332030031X>
22. Darias Kochetkova A, Pérez Martínez Y, León Cuevas CR, Molina Hernández OR, Gómez Fernández M, Cairo Morales E. Factores predictores del fallo de medro en lactantes egresados de la sala de Piel a Piel. *Acta Méd Centro*. 2018 [acceso 08/05/2022];12(4): Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2018/mec184b.pdf>



23. Martínez A, Pasqualini T, Bengolea V, Azaretsky M, Kuspiel F, Vaiani E, *et al.* Función gonadal en niños y adolescentes nacidos con restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017 [acceso 08/05/2022];54(4):196-203. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-endocrinologia-metabolismo-185-pdf-S0326461017300359>
24. González García L, García López E, Fernández Colomer B, Mantecón Fernández L, Lareu Vidal S, Suárez Rodríguez M, *et al.* Predicción del crecimiento a los dos años utilizando las gráficas de Fenton e Intergrowth-21 en menores de 1.500 g. *An Pediatr.* 2022 [acceso 08/05/2022];97:270-9 Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403321002666>
25. Labarta JI, De Arriba A, Serrano I, Ferrer M, Vara M. Riesgo cardiovascular y metabólico en la infancia y adolescencia en el RN pequeño para la edad Gestacional. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2021 [acceso 08/05/2022];12(Supl 1). Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E34/P1-E34-S2792-A631.pdf>
26. González-Leal R, Martínez-Villanueva J, Argente J, Martos-Moreno GÁ. Influencia de la antropometría neonatal sobre las comorbilidades del paciente obeso. *An Pediatr (Barc).* 2019 [acceso 08/05/2022];90(6):362-9 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403318302273?via%3Dihub>
27. Colella M, Frérot A, Rideau A, Novais B, O Neonatal B. Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Cur Pediatr Rev.* 2018 [acceso 04/04/2022];14:212-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416241/pdf/CPR-14-212.pdf>
28. Candel Pau J, Castillo Salinas F, Perapoch López J, Carrascosa Lezcano A, Sánchez García O, Llurba Olivé E. Resultados perinatales y disfunción cardiovascular en prematuros con restricción del crecimiento intrauterino en relación con la gravedad de la insuficiencia placentaria. *An Pediatr (Barc).* 2016 [acceso 08/05/2022];85(4):170-80. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-resultados-perinatales-disfuncion-cardiovascular-prematuros-articulo-S1695403315001198>



29. Schleiss MR, Marsh KJ. Infecciones víricas del feto y del recién nacido. En: Gleason CA, Juul SE (editores). *Avery Enfermedades del recién nacido*. 10<sup>ma</sup> ed. España: Elsevier; 2018 p.482- 526 e20.
30. Agüero T, González L, Morínigo M, Navarro NP, Maidana M, Acosta P, *et al.* Frecuencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes de una escuela de Asunción de acuerdo a distintas definiciones. *Pediatr. (Asunción)*. 2021 [acceso 08/05/2022];48(1):21-30. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v48n1/1683-9803-ped-48-01-21.pdf>
31. López-Acevedo M, Ruiz-Jaramillo MC. Frecuencia de síndrome metabólico en niños con obesidad diagnosticado con criterios de IDEFICS. *Rev Mex Pediatr*. 2021 [acceso 08/05/2022];88(5):184-8 Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmp/v88n5/0035-0052-rmp-88-05-184.pdf>
32. Pendleton AL, Wesolowski SR, Regnault TRH, Lynch RM, Limesand SW. Dimming the Powerhouse: Mitochondrial Dysfunction in the Liver and Skeletal Muscle of Intrauterine Growth Restricted Fetuses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 [acceso 08/05/2022];12:612888 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165279/>
33. Luting Peng, Su Wu, Nan Zhou, Shanliang Zhu, Qianqi Liu, Xiaonan Li. Clinical characteristics and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity *BMC Pediatrics*. 2021 [acceso 08/05/2022];21:122. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02595-2>
34. Kalotas JO, Wang CJ, Noble PB, Wang KCW. Intrauterine Growth Restriction Promotes Postnatal Airway Hyperresponsiveness Independent of Allergic Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 [acceso 04/04/2022];31;8:674324 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34136507/>
35. Wang CW, James AL, Noble PB. Fetal Growth Restriction and Asthma: Is the Damage Done? *Physiology*. 2021 [acceso 04/04/2022];36:256-66 Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physiol.00042.2020>

36. Wang J, Zhang Z, Chen O. What is the impact of birth weight corrected for gestational age on later onset asthma: a meta-analysis. *Aller Asth Clin Immunol*. 2022 [acceso 04/04/2022];18:1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8725261/>
37. Sola A, Fariña D, Mir R, Golombek S; Miembros del Consenso Clínico de la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN). Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. *Neo Rev*. 2018 [acceso 14/03/2020];19(11):e712-e734. Disponible en: <https://neoreviews.aappublications.org/content/neoreviews/19/11/e712.full.pdf>
38. Nobile S, Di Sipio Morgia C, Vento G. Perinatal Origins of Adult Disease and Opportunities for Health Promotion: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2022 [acceso 04/04/2022];12:157. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8877993/>
39. Grandi C. Desarrollo renal fetal alterado y riesgo aumentado de enfermedades del adulto. *Arch Argent Pediatr*. 2021 [acceso 08/05/2022];119(5):e480-e6. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n5a17.pdf>
40. Carriazo S, Yucuma D, Villalvazo P, Ortiz A. Prematuridad y bajo peso al nacer como factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *NefroPlus*. 2022 [acceso 04/02/2023];14(1):11-23. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X1888970022034230>
41. Dedhia K, Graham E, Park A. Hearing Loss and Failed Newborn Hearing Screen. *Clin Perinatol*. 2018 [acceso 04/04/2022];45:629-43. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0095510818313903>
42. Delgado Sánchez O. Pesquisa auditiva universal en la población neonatal. *Cuba*, 2018. *Horizonte sanitario*. 2020 [acceso 04/04/2022];19(1): Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2007-74592020000100137](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-74592020000100137)
43. Morilla Guzmán AA, Casanueva Cabeza HC, Mier Armas M, Delgado Sánchez O, Méndez Alarcón L, López González EC. Recomendaciones para la atención de la retinopatía de la prematuridad en Cuba. *Rev Cubana Pediatr*. 2021 [acceso 04/04/2022];93(1):e1090. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1090/688>



44. Chu A, Dhindsa Y, Sim MS, Altendahl M, Tsui I. Prenatal intrauterine growth restriction and risk of retinopathy of prematurity. *Sci Rep.* 2020;10:17591. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74600-0>
45. Martínez Lemus O, Pérez González JA, Toledo González Y. Factores asociados a retinopatía de la prematuridad en neonatos de muy bajo peso (2016-2020). *Rev Cubana Med Intens Emerg.* 2022 [acceso 04/04/2022];21(1):e868 Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/868/pdf>
46. Klaric AS, Galic S, Kolundzic Z, Bosnjak, VM. Neuropsychological Development in Preschool Children Born With Asymmetrical Intrauterine Growth Restriction and Impact of Postnatal Head Growth. *J Child Neurol.* 2013 [acceso 04/04/2022];28(7):867-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914378/>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

