

3º Jornadas Nacionales de Auxología

---

# Crecimiento del Recién Nacido de pretérmino

---

Prof. Dr. Carlos Fustiñana

Servicio de Neonatología

Escuela de Medicina. Hospital Italiano de Buenos Aires.

[carlos.fustinana@hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.fustinana@hospitalitaliano.org.ar)



**Table 4** Final logistic regression models for death of infants born in 1998–2001

Predictor variable	Model for death (n = 11 498)		
	Parameter estimate	Standard error	Adjusted OR (95% CI)
Intercept	-4.8802	0.1920	
GA (weeks)			
31*	0*		1.00
30	0.6075	0.2347	1.84 (1.16 to 2.91)
29	1.1168	0.2193	3.06 (1.99 to 4.70)
28	1.5269	0.2116	4.60 (3.04 to 6.97)
27	2.2485	0.2016	9.47 (6.38 to 14.1)
26	2.8459	0.1948	17.22 (11.8 to 25.2)
25	3.4715	0.1939	32.19 (22.0 to 47.1)
Weight for GA (centile group)			
97+	0.3283	0.2922	1.39 (0.78 to 2.46)
75-<97	-0.1767	0.1187	0.84 (0.66 to 1.06)
25-<75*	0*		1.00
3-<25	0.7534	0.1009	2.12 (1.74 to 2.59)
<3	2.0865	0.1565	8.06 (5.93 to 10.9)
Male sex	0.4359	0.0838	1.55 (1.31 to 1.82)
Hypertension in pregnancy	-0.7671	0.1239	0.46 (0.36 to 0.59)

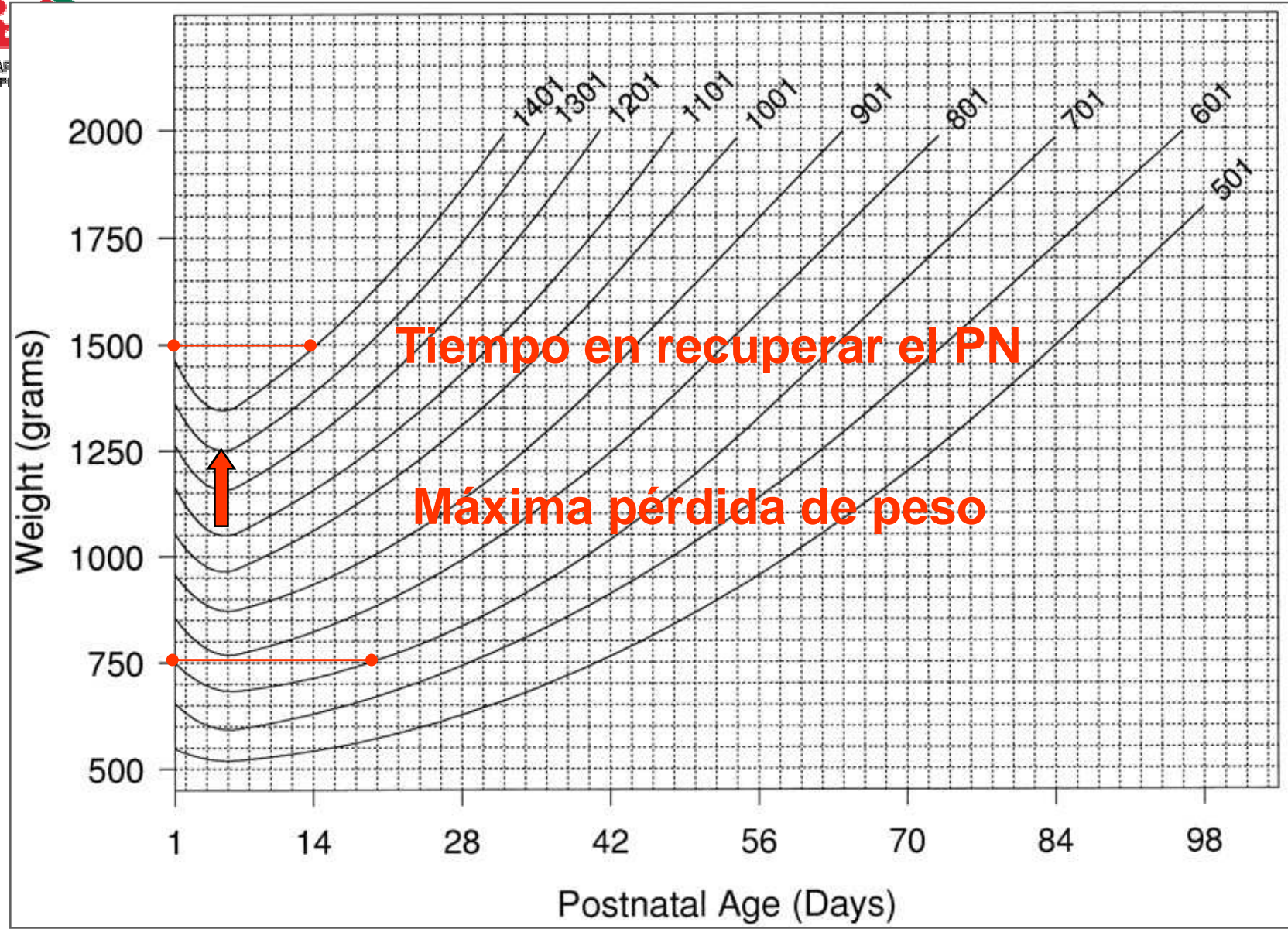
\*Reference group.

GA, Gestational age.



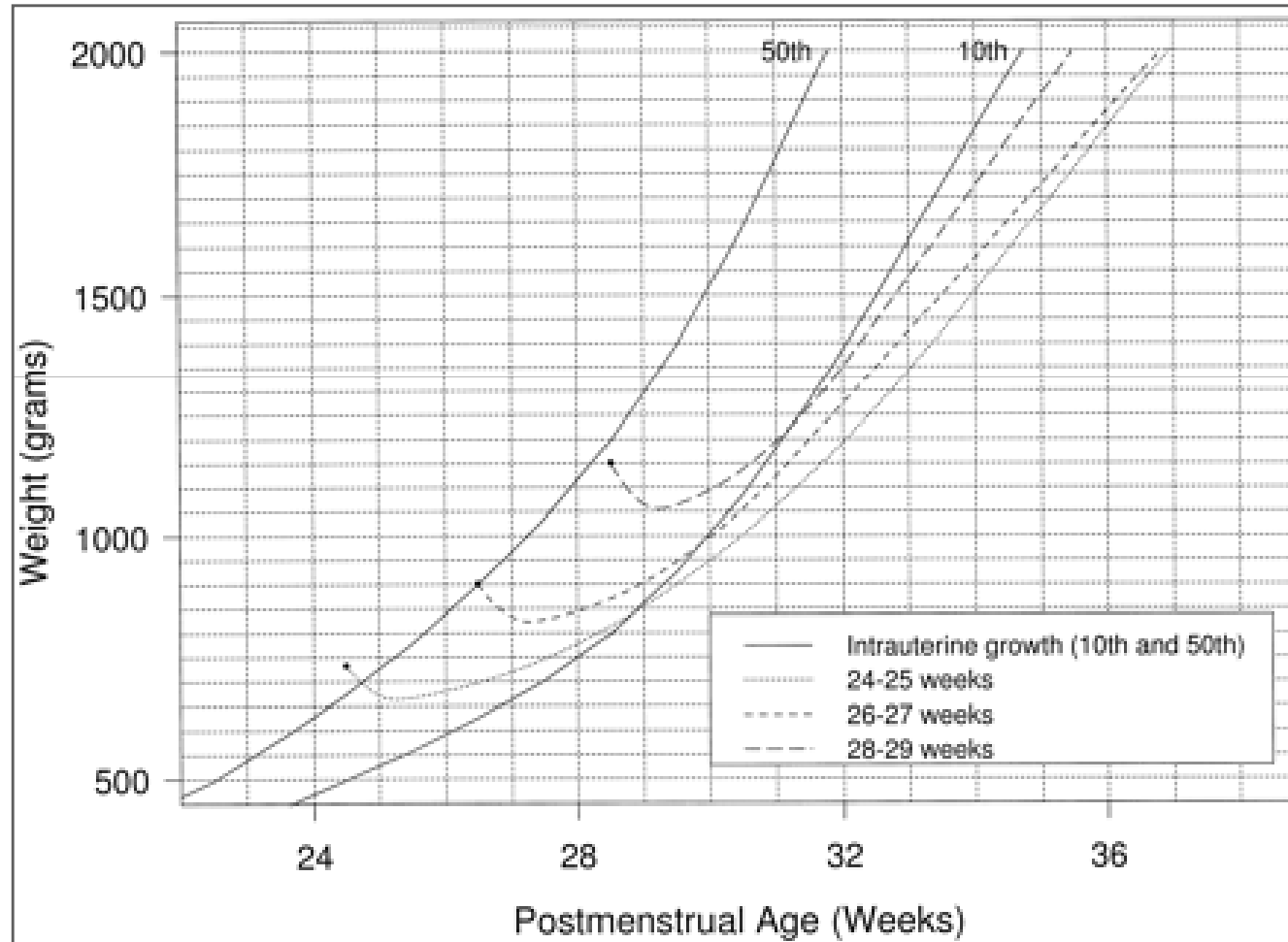
## Tasas de sobrevida y calidad sobrevida ajustada en los dos periodos estudiados.

GRUPO DE PESO	AÑO	NACIDOS VIVOS	ALTAS	TASA (%) DE SOBREVIDA	UTILIDADES (A.V.G.)	SOBREVIDA AJUSTADA (%)
500-749	1989-1992	20	1	5	3,6	5,4
	1993-2002	45	18	39	23,4	31,6
750-999	1989-1992	33	11	28	22,2	30
	1993-2002	72	49	65	48,1	65
1000-1249	1989-1992	36	24	65	49,8	67,3
	1993-2002	95	76	82	58,2	78,6
1250-1500	1989-1992	55	41	75	56,6	77,5
	1993-2002	119	107	87	67,4	91,1





## Evolución del crecimiento postnatal en RNMBPN. Desnutrición durante la internación.





## Crecimiento postnatal: ¿Cuánto, cuando, hasta donde?

*“...no existe una razón teleológica que suponga que el crecimiento extrauterino, deba ser el mismo que el crecimiento intrauterino, dadas las condiciones ambientales distintas y las radicales diferencias en la demanda funcional que implica la adaptación extrauterina.”*

***Leo Stern, Act Paediatr Scand 1981***

---



## Postnatal Malnutrition and Growth Retardation: An Inevitable Consequence of Current Recommendations in Preterm Infants?

Nicolas E. Embleton, MB, BS, BSc, MRCPCH; Naomi Pang, BMedSci; and Richard J. Cooke, MD, FRCPCH, FRCPI, FAAP

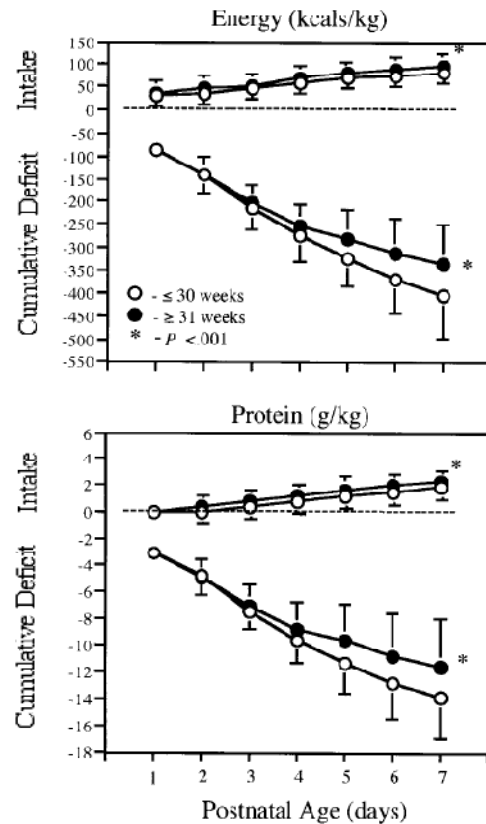


Fig 1. Nutrient intake and cumulative nutrient deficit during the first 7 weeks of life. Data were analyzed using ANOVA. The asterisk indicates the overall level of significant difference between infants at  $\leq 30$  weeks and  $\geq 31$  weeks as determined using ANOVA.

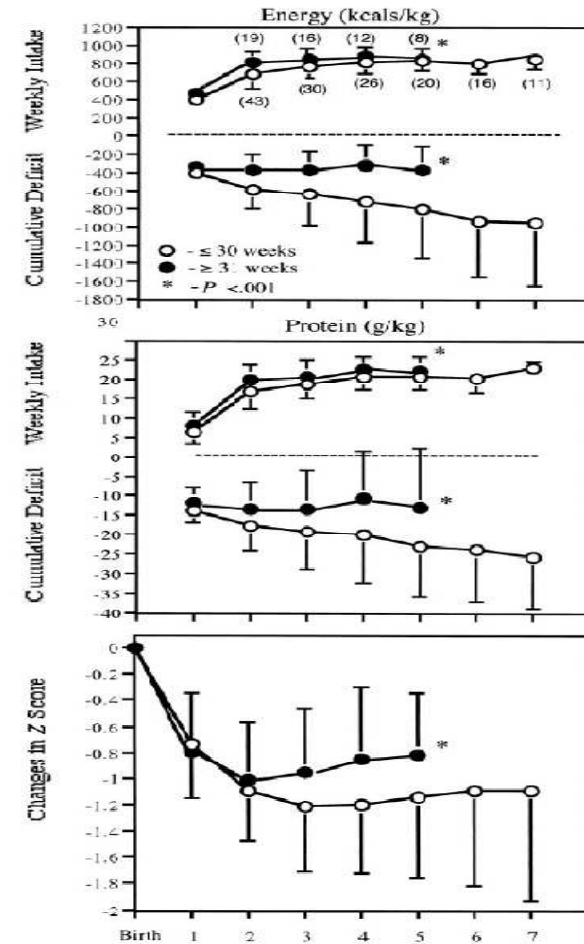
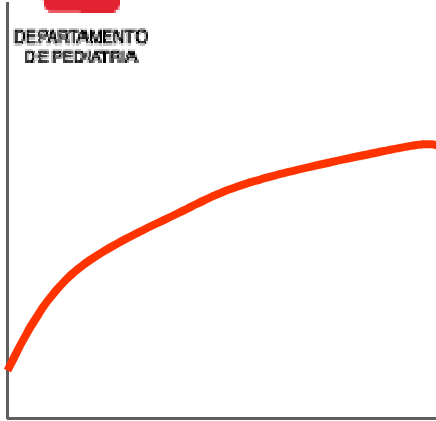


Fig 2. Nutrient intake, cumulative nutrient deficit, and changes in Z score during hospital stay. The asterisk indicates the overall level of significant difference between infants at  $\leq 30$  weeks and  $\geq 31$  weeks as determined using ANOVA. Numbers in enclosed brackets indicate sample size at that time point.



DEPARTAMENTO  
DE PEDIATRÍA

cm

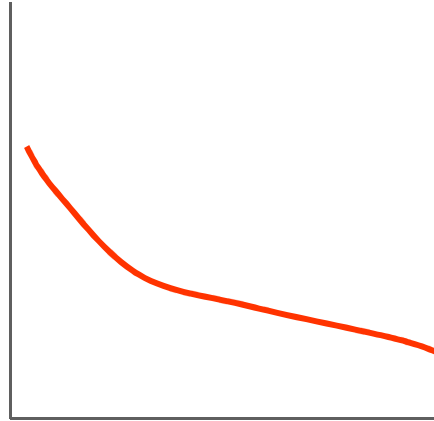


tiempo



**Distancia.**

Cm/t

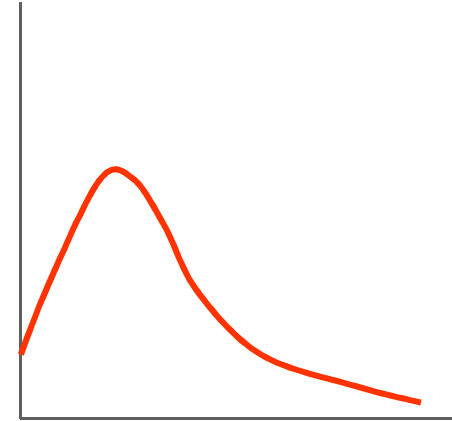


tiempo



**Velocidad.**

V/t



tiempo



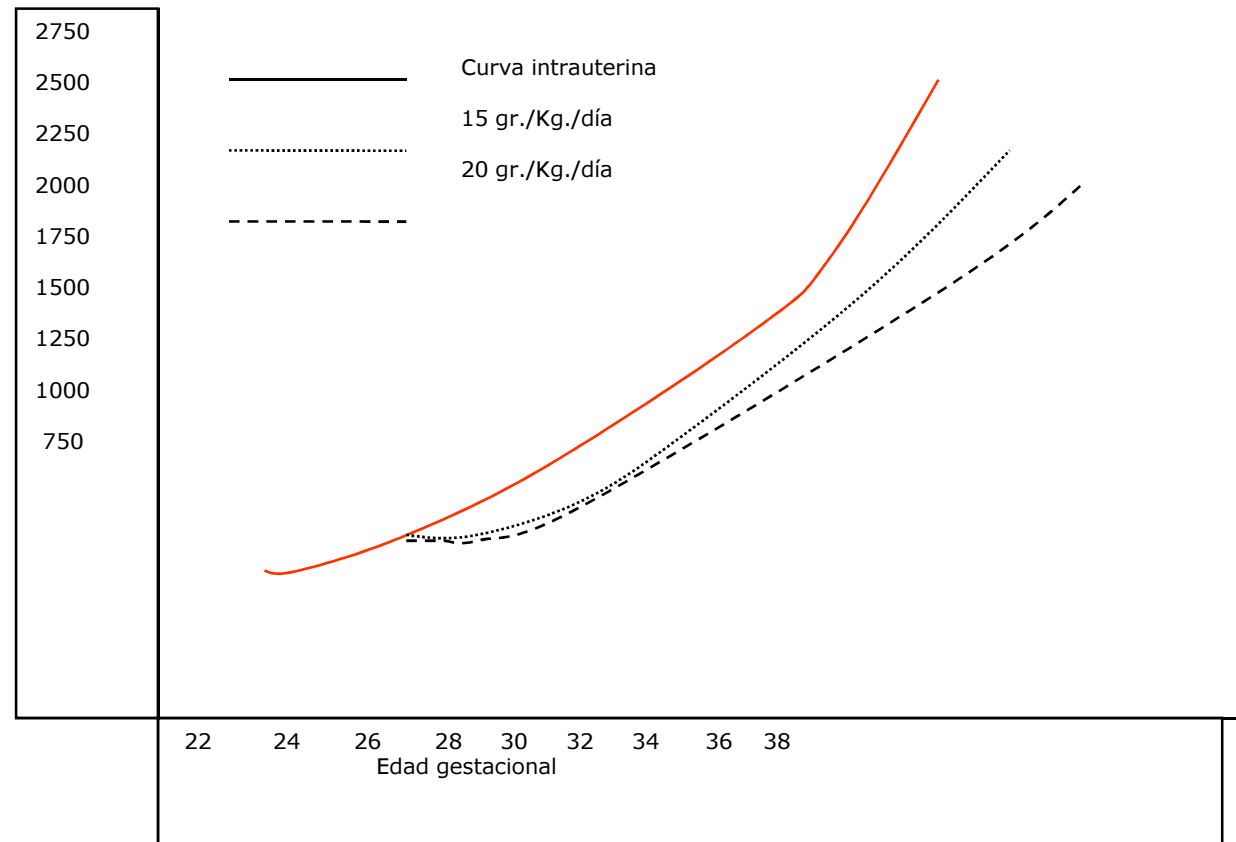
**Aceleración.**





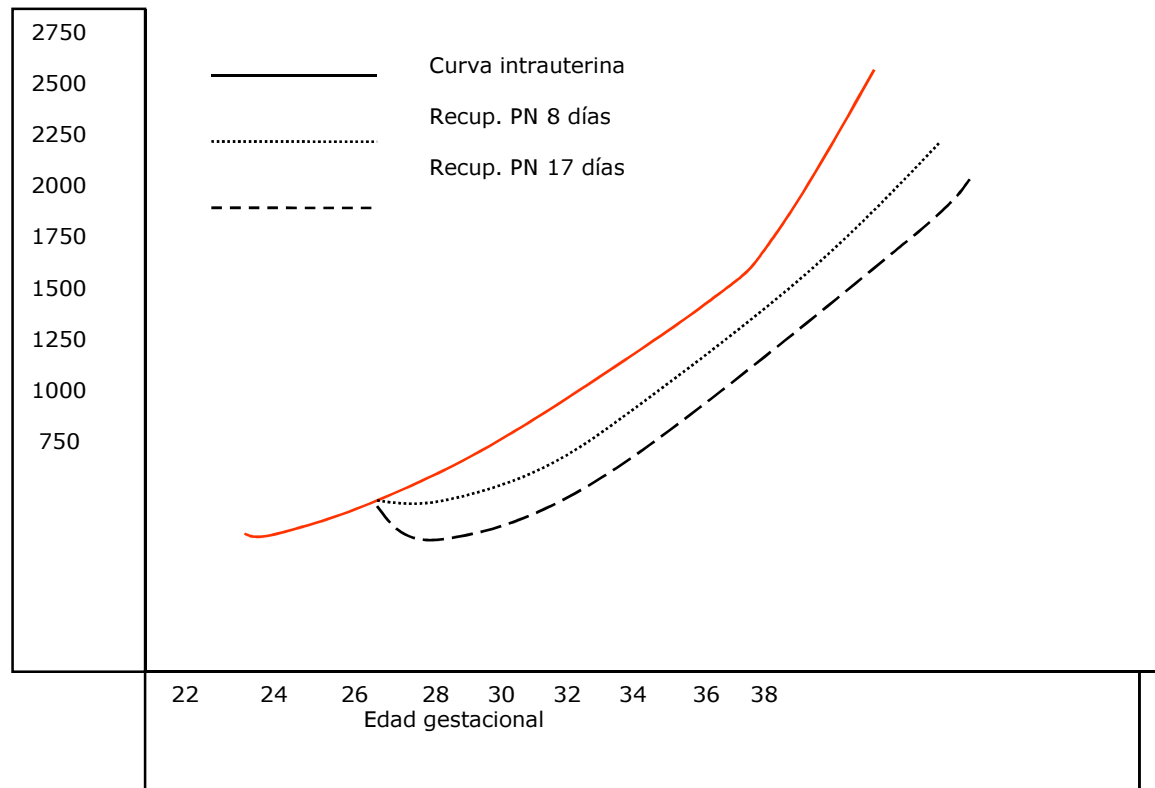


# Retardo de Crecimiento Postnatal. Influencia del inadecuado aporte calórico



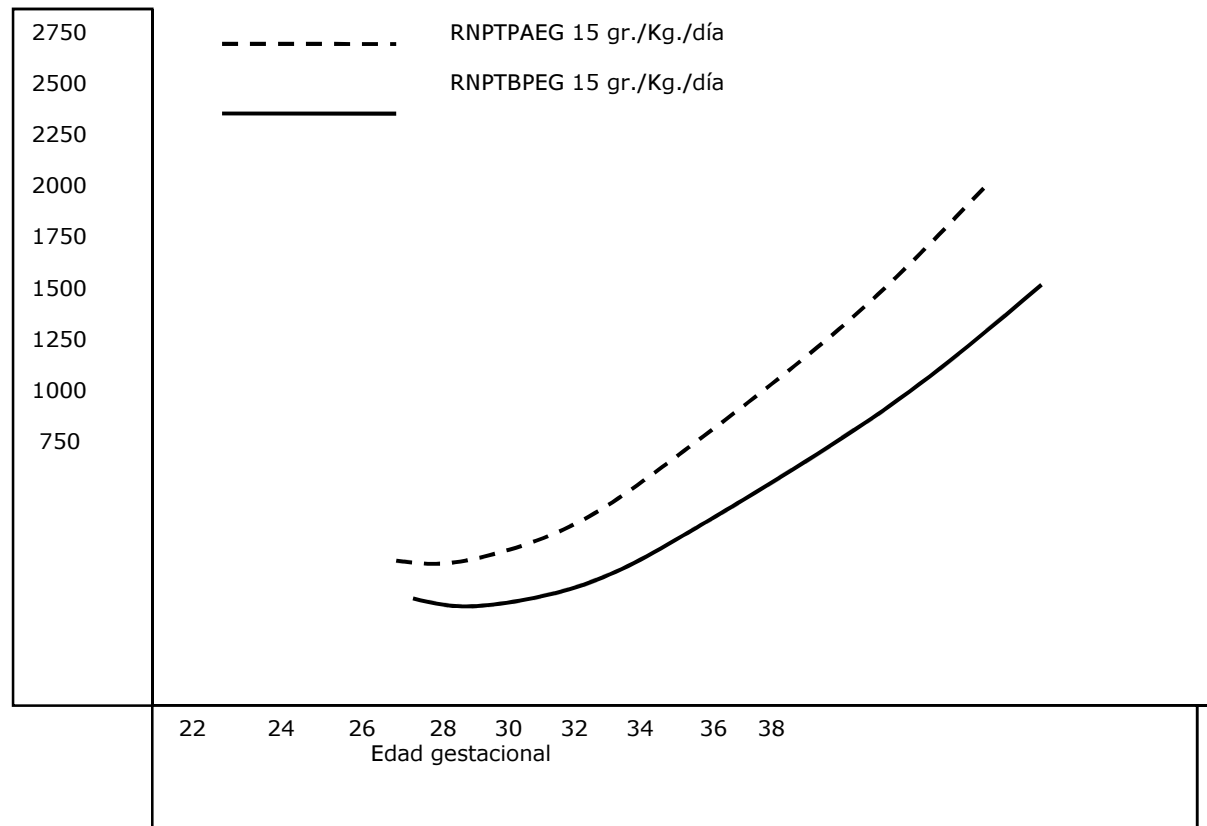


# Retardo de Crecimiento Postnatal. Impacto de la pérdida de peso inicial.





# Retardo de Crecimiento Postnatal. Influencia del RCIU





DEPARTAMENTO  
DE PEDIATRÍA

## Incidencia de desnutrición al nacer (peso < P3 vs. total por E.G., n = 665) C.E.F.E.N. 2005

140

120

**Desnutrición al nacer = 38.73%**

**Mujeres = 38.54%**

**Varones = 45.87%**

40

20

0

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

**Edad gestacional (sem)**



## Incidencia de desnutrición al alta (peso < P3 vs. total por E.G.C., n = 641). C.E.F.E.N. 2005

140

120

**Desnutrición al alta = 73.63%**

**Mujeres = 74.50%**

**Varones = 72.86%**

40

20

0

26

28

30

32

34

36

38

40

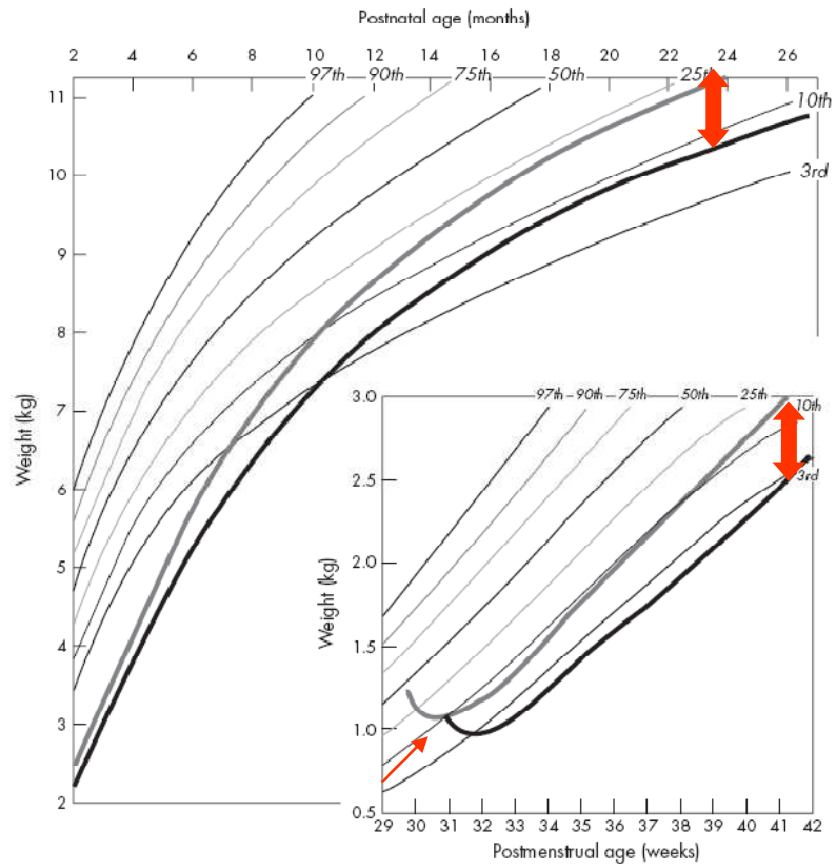
42

44

46

48

Edad gestacional corregida (sem)



### What is already known on this topic

- VLBW infants have a specific postnatal growth pattern very different from that of higher birthweight, full term infants
- A detailed description of postnatal growth pattern of VLBW infants should be based on longitudinal studies

### What this study adds

- A detailed description is given of the complex pattern of weight gain and growth velocity of VLBW infants from birth to 2 years of age, individually modelled by an ad hoc designed mathematical function
- All infants have a main peak of growth velocity, which in almost all cases occurs between the 2nd and 5th month of postnatal life. The more severe growth impairment observed in VLBW infants with major morbidities compared with "reference" VLBW infants is almost entirely due to the reduced height of the main peak of growth velocity

# Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants

E Bertino, A Coscia, M Mombrò, L Boni, G Rossetti, C Fabris, E Spada, S Milani

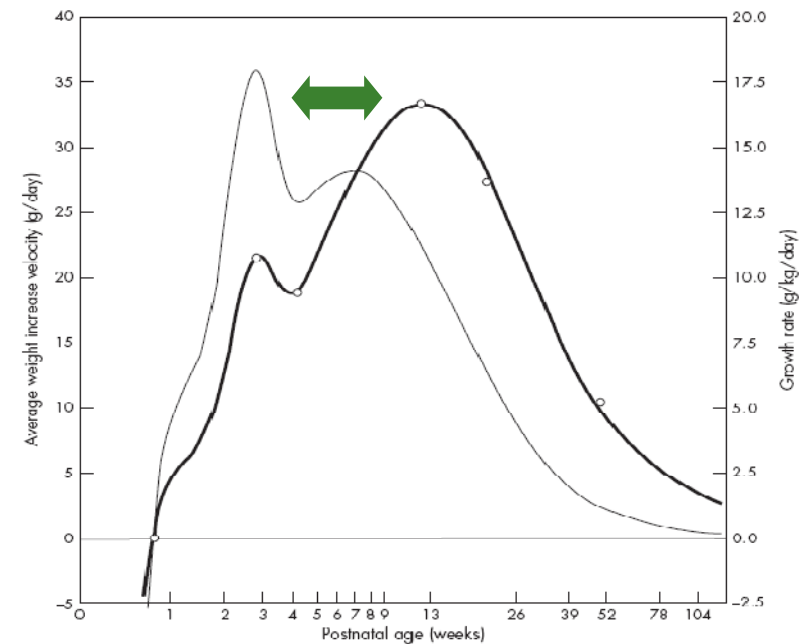


Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:F349-F356. doi: 10.1136/adc.2005.090993

**Table 1** Characteristics of the babies in the study at birth and during the neonatal and follow up period until to 2 years of age

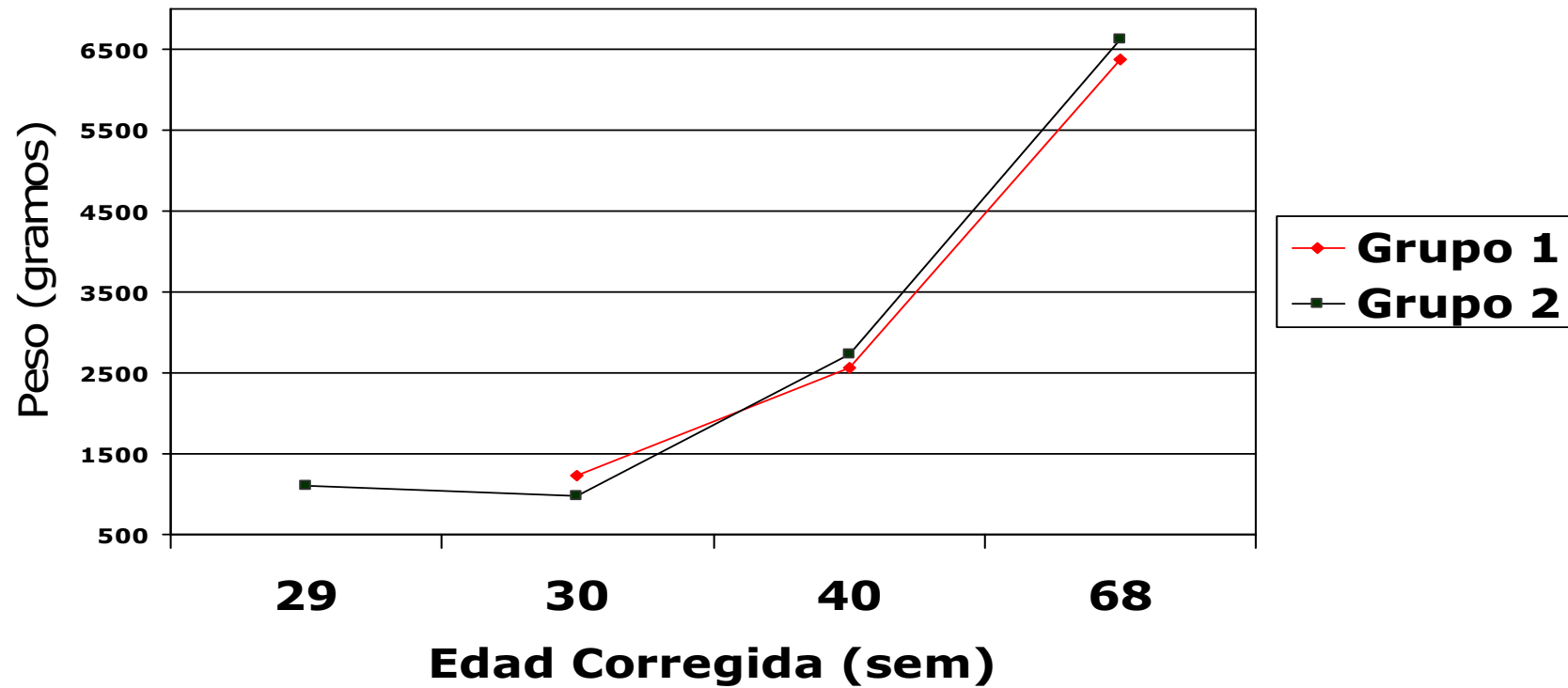
	All subjects (n = 262)	Girls (n = 140)	Boys (n = 122)
Observations per subject	45 (44) (28-78)	45 (44) (28-76)	45 (44) (31-78)
Length of follow up (weeks)	135 (117) (54-312)	136 (117) (54-223)	135 (117) (59-312)
Birth weight (g)	1140 (1175) (540-1495)	1120 (1140) (540-1490)	1163 (1200) (560-1495)
Birth weight (SDS)	-0.98 (-0.96) (-3.72+1.39)	-0.99 (-1.08) (-3.46+1.39)	-0.97 (-0.88) (-3.72+1.04)
Gestational age (weeks)	30.4 (30.4) (23.4-38.0)	30.6 (30.7) (24.7-38.0)	30.2 (29.9) (23.4-37.3)
SGA	101 (38.5%)	57 (40.7%)	44 (36.1%)
Patent ductus arteriosus	31 (11.8%)	18 (12.9%)	13 (10.7%)
Late sepsis	30 (11.5%)	17 (12.1%)	13 (10.7%)
Bronchopulmonary dysplasia	25 (9.5%)	10 (7.1%)	15 (12.3%)
Severe neurological sequelae at 2 years	23 (8.8%)	13 (9.3%)	10 (8.2%)
One or more major morbidities	77 (29.4%)	40 (28.6%)	37 (30.3%)
More than 7 days of mechanical ventilation	35 (13.4%)	18 (12.9%)	17 (13.9%)
Age at full enteral feeding (days)	12 (10) (0-59)	12 (10) (0-59)	12 (10) (0-49)
More than 14 days of parenteral nutrition	73 (27.9%)	42 (30.0%)	31 (25.4%)
Age at discharge (days)	55 (48) (23-171)	54 (48) (23-148)	56 (48) (24-171)

Values are mean (median) (range) or number (%).  
SGA, Small for gestational age.





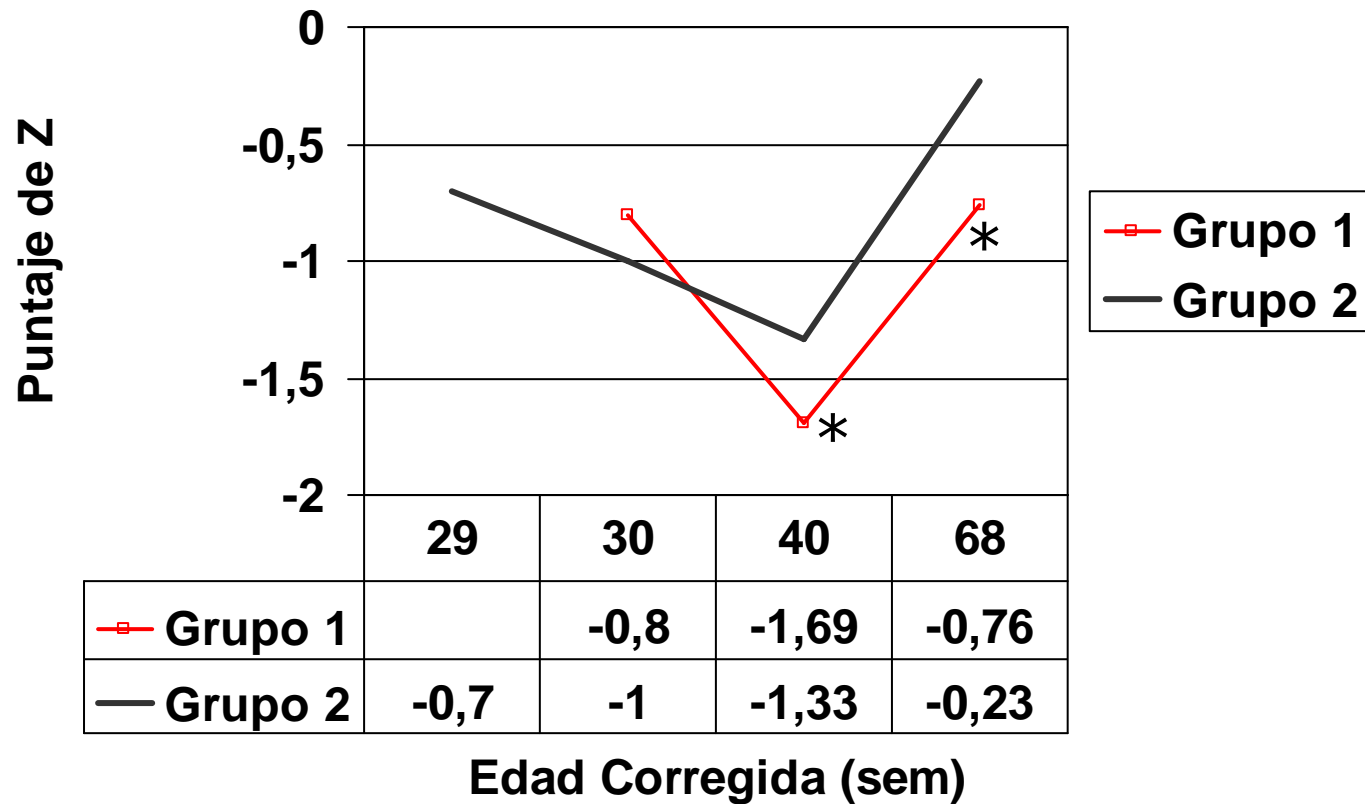
# Evolución del peso







## Diferencia en el peso a las 40 y 68 s. de Edad corregida expresada en puntaje de desviación Z



\* < 0,01

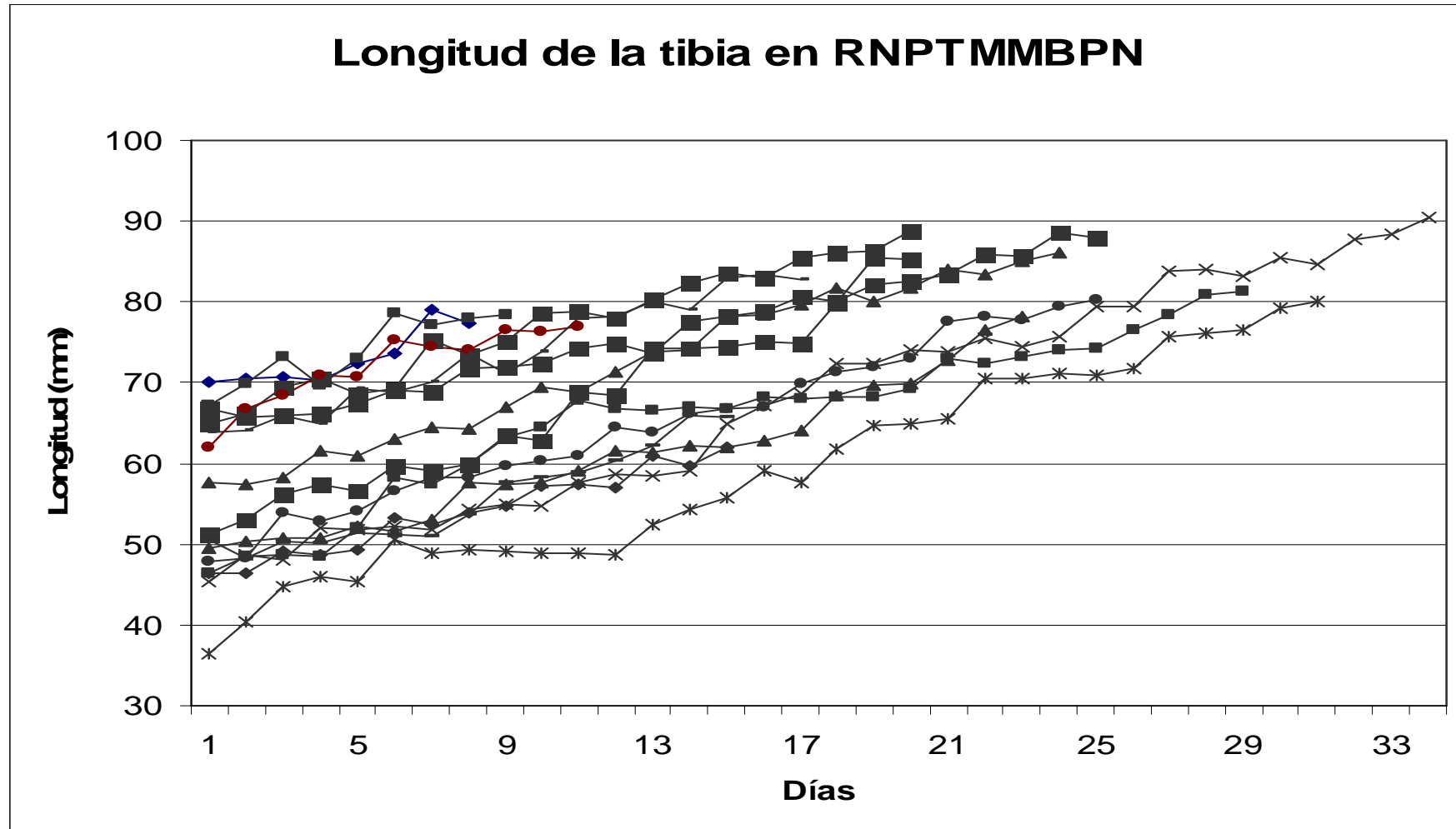


## Evaluación del comportamiento del patrón de crecimiento de la longitud de la tibia durante la recanalización del crecimiento en RNMBPN.

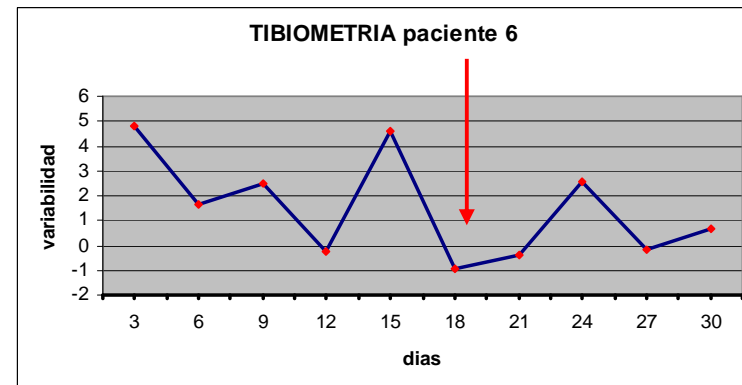
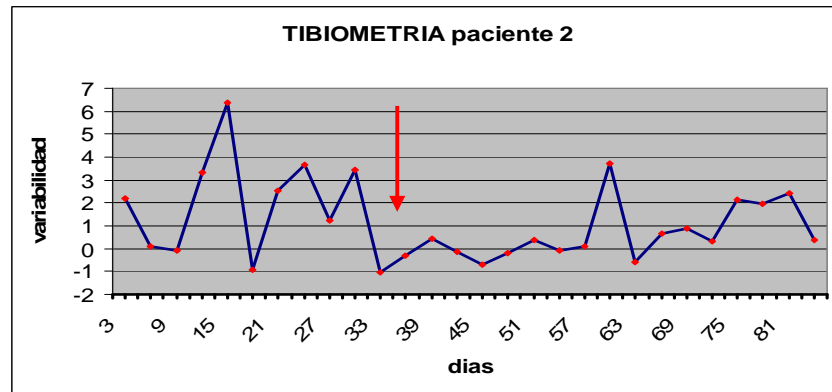
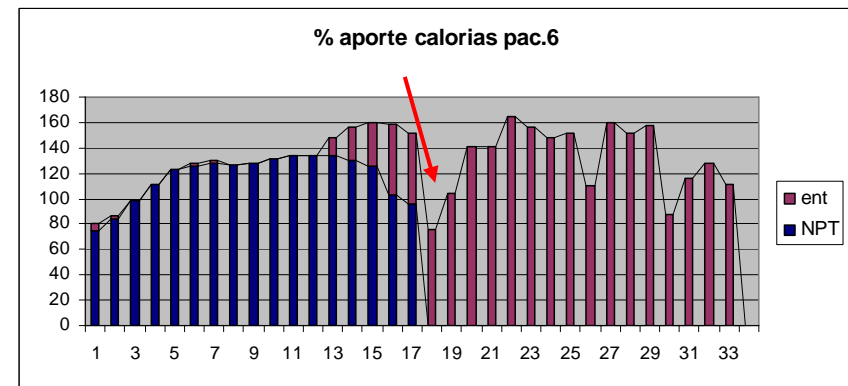
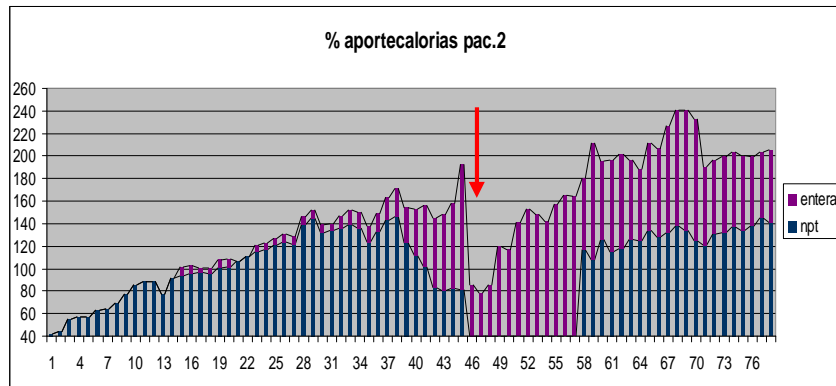




# Velocidad de crecimiento



# Relación entre el aporte calórico y la tibiometría en RNEBPN





# Conclusiones

- Durante el período estudiado se observó una temprana recanalización del crecimiento de la cohorte.
  - El patrón de crecimiento observado fue predominantemente saltatorio
  - La presencia de estasis se observó en dos pacientes coincidente con disminución del aporte calórico asociado a deterioro de la estabilidad fisiológica.
-

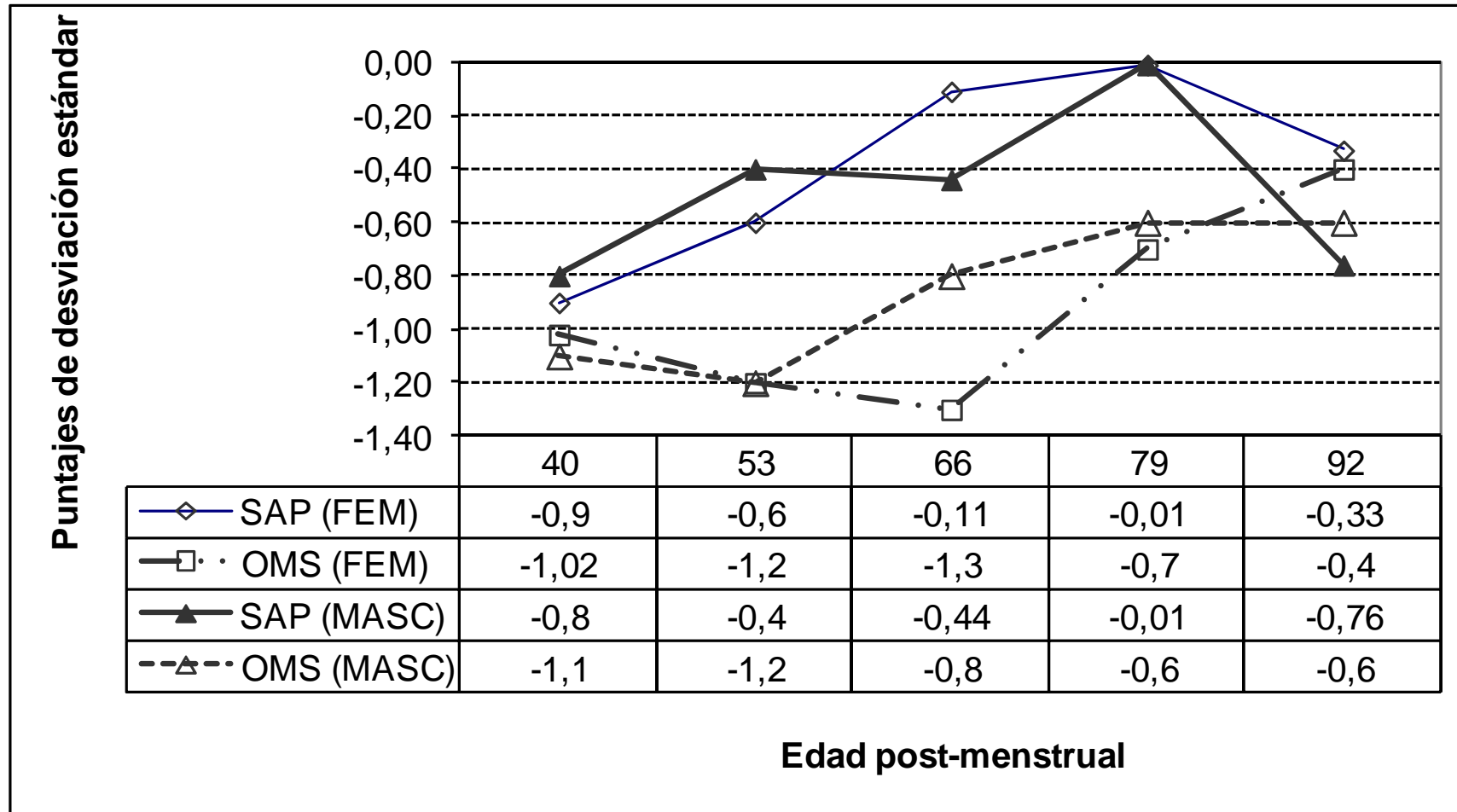


# Crecimiento postnatal (SAP-OMS). Población

	Media ± D.S.	
	Niños	Niñas
Peso al nacer	1160 ± 237	1110 ± 247
Edad gestacional	29.4 ± 2.8	29,2 ± 2,7
Peso al alta	2466,9 ± 622	2467,2 ± 607
Longitud al alta	43,9 ± 2,9	43,8 ± 4,3
PC al alta	33,4 ± 2,5	33,1 ± 2
Edad Corregida al alta	38,3 ± 4,6	38,1 ± 4,5
Bajo peso para EG n	41	42

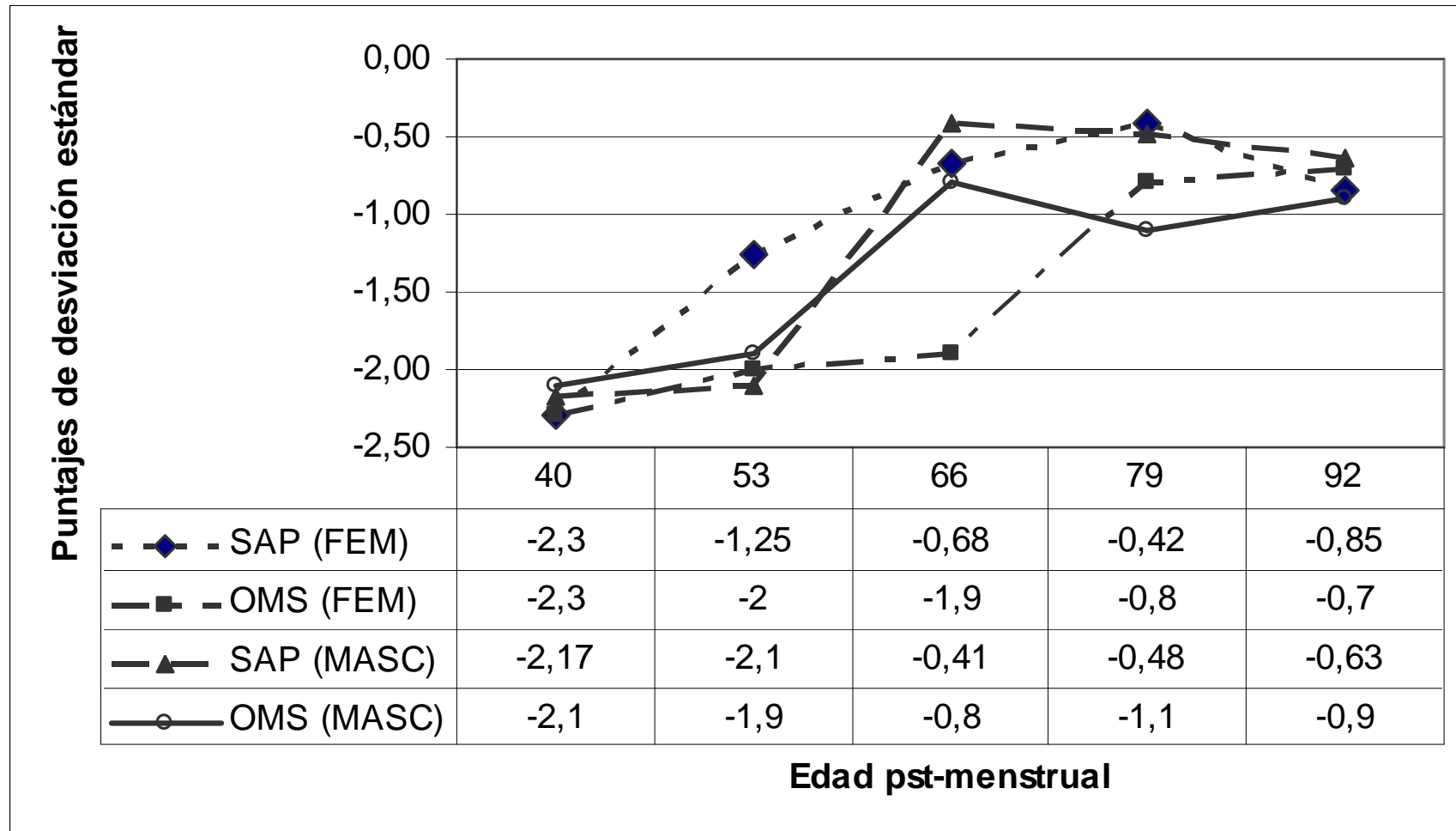


# Crecimiento postnatal (SAP-OMS). Peso





# Crecimiento postnatal (SAP-OMS). Longitud corporal.





# ¿Mecanismos de la reprogramación?

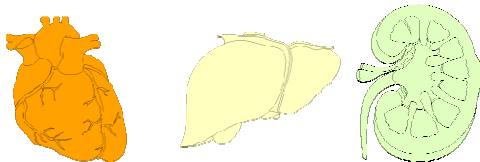
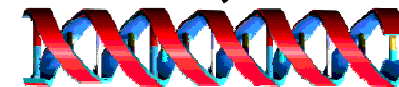
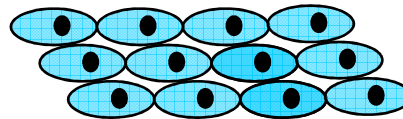


Influencia de la Nutrición

¿factores epigenéticos?  
Insulina/corticoides  
¿Estrés oxidativo?

**Alteración de la organización  
celular**

Reorganización de la estructura  
de los órganos



**¿Se altera la morfología?**

Regulación genética alterada en células  
específicas)  
¿Ambiente del ADN?  
(alteración en proteínas que se unen al ADN?)  
Metilación alterada?



## The fetal, neonatal, and infant environments—the long-term consequences for disease risk

Peter D. Gluckman<sup>a,\*</sup>, Wayne Cutfield<sup>a</sup>, Paul Hofman<sup>a</sup>, Mark A. Hanson<sup>b</sup>

**Abstract** The developmental origins of health and disease can be understood by reference to the fundamentals of developmental plasticity. It is essential to distinguish between those environmental effects acting during development that are disruptive from those that have adaptive value. The latter are likely to underpin programming and the developmental origins of adult disease. It is suggested that greater disease risk is created by a mismatch between the environment predicted during the plastic phase of development and the actual environment experienced in the postplastic phase. This mismatch is likely to be a result of environmental changes that occur at least for some systems. It is not necessary to invoke a particular mechanism in the neonatal or infant period. There is increasing evidence that prematurity can be associated with long-term consequences, and this is to be anticipated from conceptual considerations. Different preventative strategies may be relevant in different populations.

© 2004 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.



# Desarrollo es, por definición, epigenético.

- Diferencias en los programas de expresión génica, resultan en el desarrollo de distintos:
  - Sistemas
  - Órganos
  - Tejidos
- Este fenómeno ocurre sin cambios en la secuencia de nuestro ADN (o con pocas excepciones)



La biología se parece a la pintura flamenca: cuanto mas de cerca se contempla, mas aumenta su claridad. J M Tanner



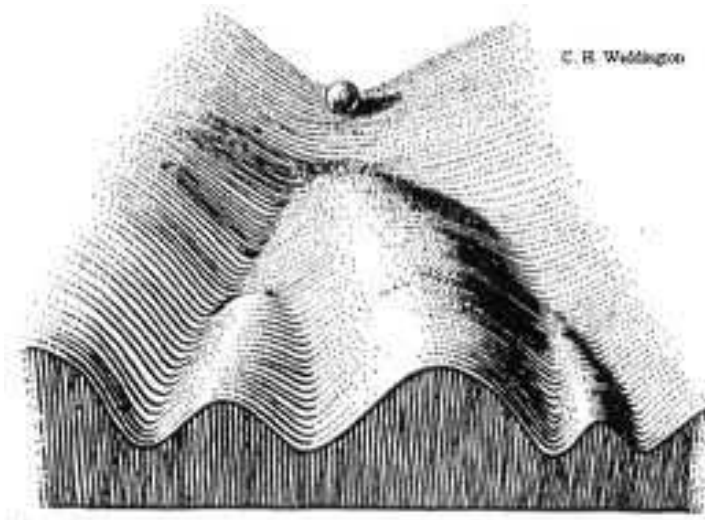


# El primer científico en plantear teóricamente la epigénesis fue Conrad Waddington, antes de la moderna teoría de la transcripción.

## El paisaje epigenético de Waddington

El paisaje epigenético de Waddington es una metáfora para explicar cómo la regulación epigenética finalmente determina el desarrollo: imaginemos un número de bolitas que ruedan desde lo alto de una colina hasta un muro.

Las bolitas competirán por canalizar su dirección a través de los valles de la colina y alcanzarán finalmente los puntos más bajos. Estos puntos representan los destinos finales de las células, es decir, los diferentes tipos de tejidos.





## ¿Que debemos entender de este proceso?

- Estos cambios ocurren en ausencia de cambios en el código genético pero son heredables vía división mitótica o meiótica a las células somáticas.
  - Los cambios pueden ser reversibles por intervenciones nutricionales y farmacológicas, muchas en estudio.
  - Muchas mutaciones epigénicas pueden detectarse al nacer
-



# Entendemos a la epigenética como la modificación de la actividad de genes, sin cambiar el código genético

- Mediante la metilación de sitios específicos del ADN. La vía más estudiada.
- Mediante la modificación de las Histonas (proteína empaquetadora del ADN). Puede determinarse en laboratorio.
- Mediante ARNs no-codificado



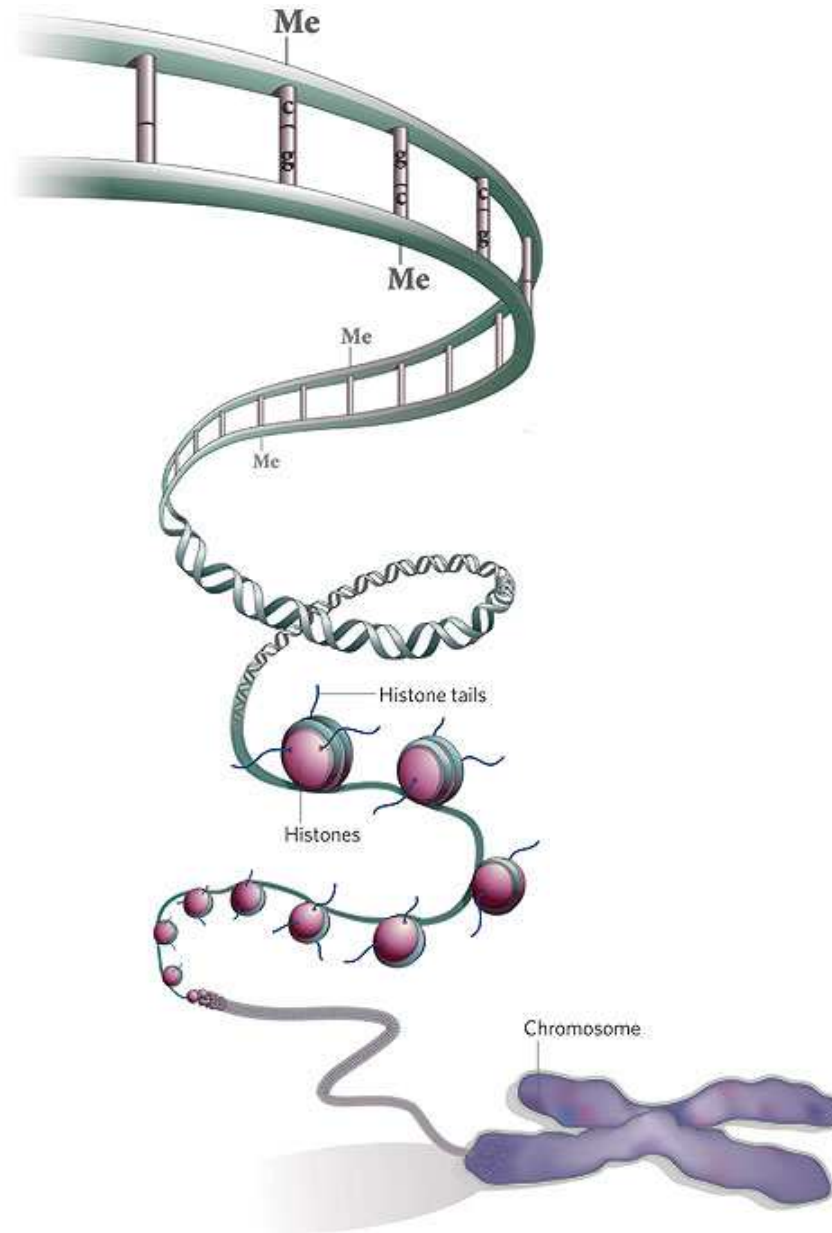
DEPARTAMENTO  
DE PEDIATRÍA

## Ubicación de los dos mecanismos principales de control epigenético

Metilación del ADN

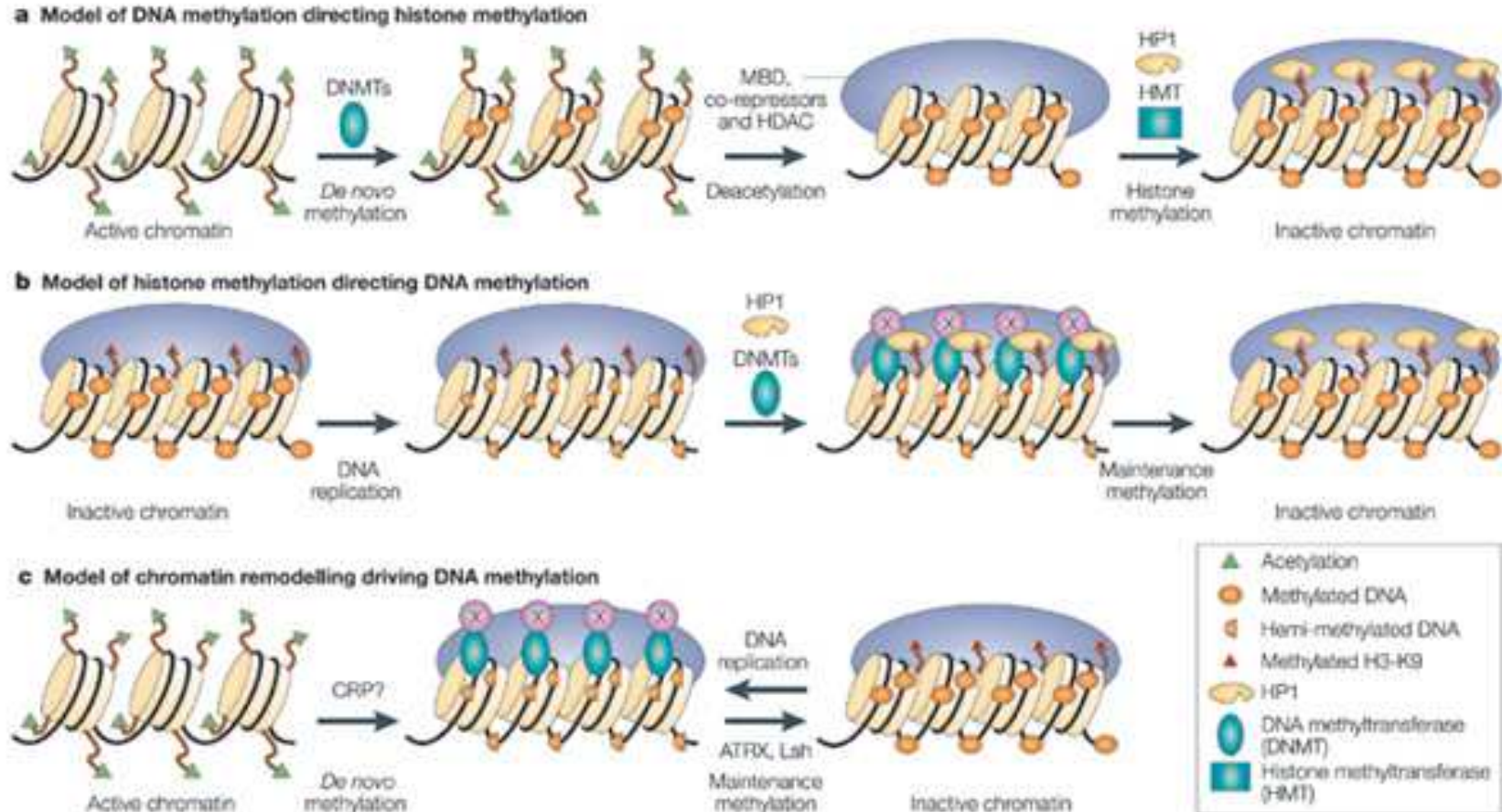
Modificación de las  
Histonas

ARN no codificado





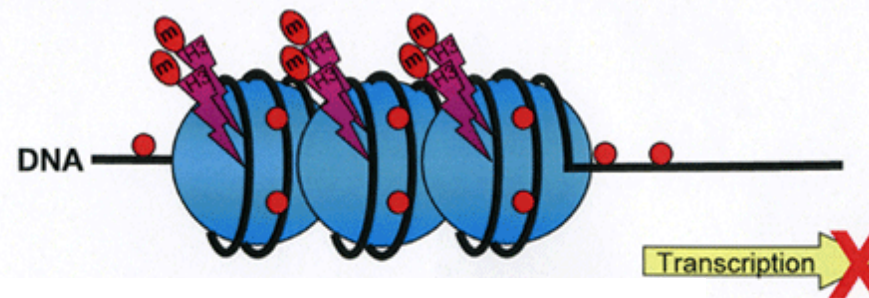
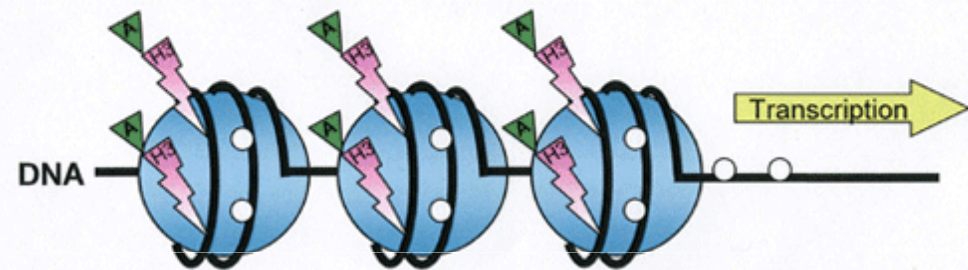
# Metilación del ADN: “se consolida y no transcribe”



# Modificación de las histonas impidiendo la transcripción del nucleosoma

Medscape® www.medscape.com

A. Cromatina transcripcionalmente activa: “en cadena”



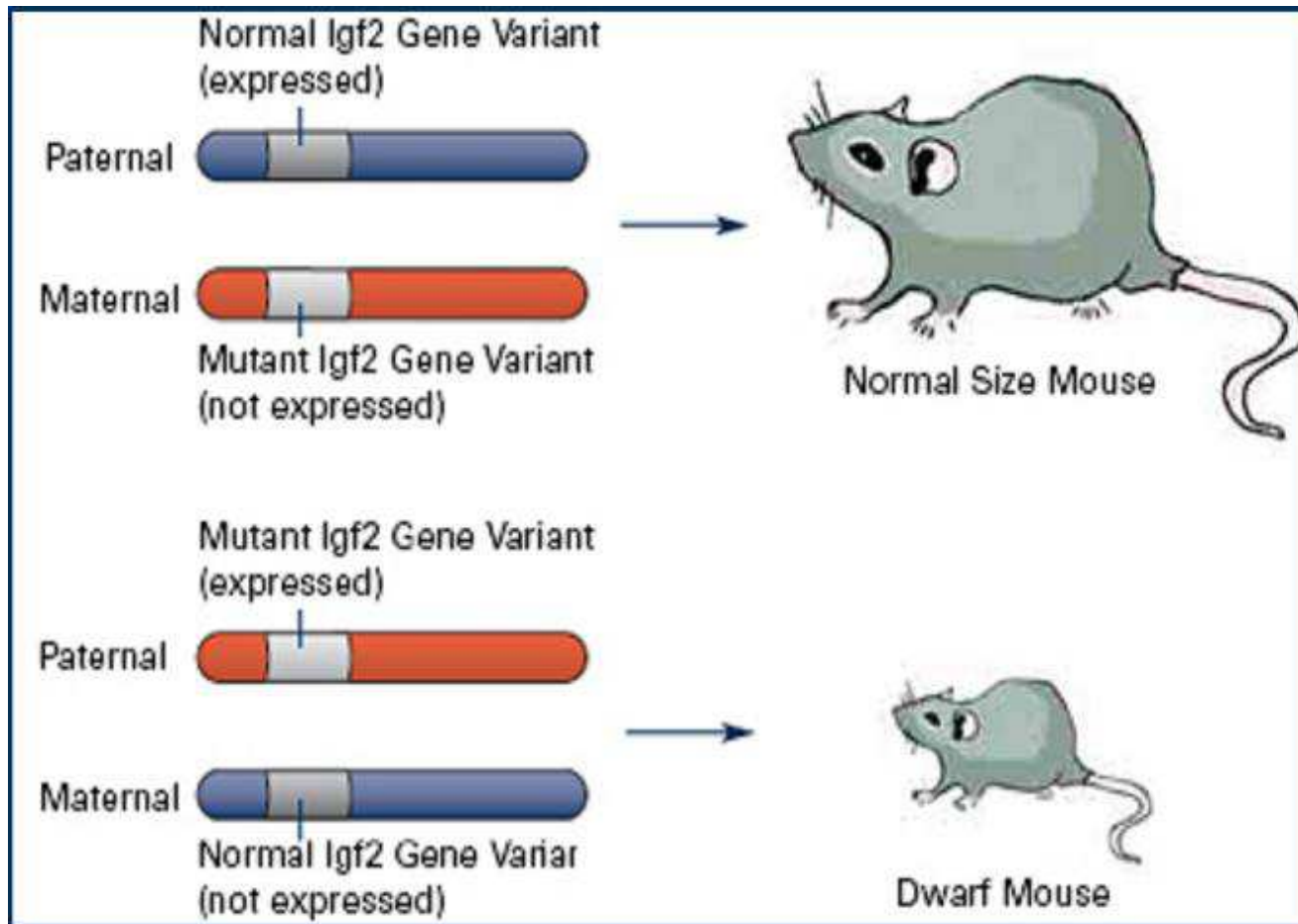
B. Cromatina condensada: ADN inactivo



# Epigenética durante el desarrollo temprano

- Existen tres tipos celulares con comportamiento distinto:
    - Germinales
    - Trofoblasto (placenta y saco vitelino)
    - Células somáticas (embrión)
  - Las dos modificaciones epigenéticas más significativas durante el desarrollo son:
    - Impronta génica
    - Inactivación del cromosoma X
-

# Imprinting o impronta génica implica el silenciamiento de la copia de un alelo materno o paterno

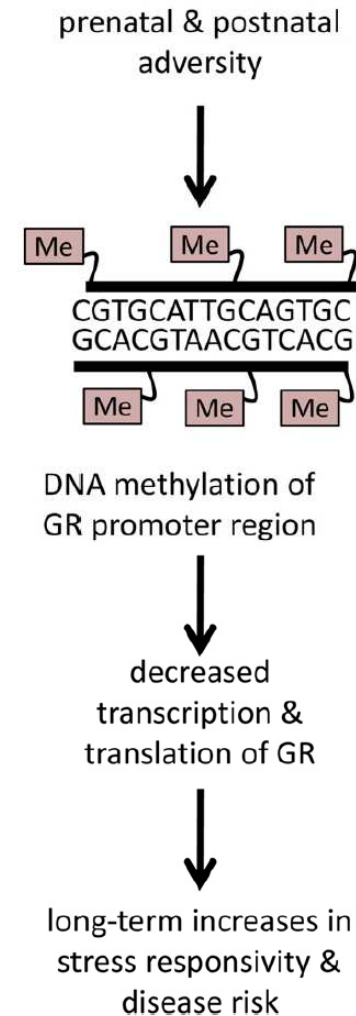




# Factores que influncian la metilación del ADN durante el embarazo

- Genéticos
  - Ambientales
    - Micronutrientes
    - Hábito de fumar
  - Alcohol
  - Stress
    - Depresión materna
-

- Estudios en humanos y ratones muestran que la adversidad, stress y maltrato inhiben la expresión del gen (*Nr3c1* en el NGF1-A) del GR (receptor de glucorticoides) mediante un mecanismo de metilación del ADN





## Un experimento para preocuparse

- En ratones con poco cuidado por sus crías se demostró que las mismas tenían un incremento de la metilación del promotor del GR .
- Estas diferencias aparecían al final de la primera semana de vida y persistían hasta la adultez.
- Se asoció con acetilación de las histonas (NGF1-A) del receptor del hipocampo.
- Estas crías repetían el comportamiento cuando procreaban nuevas camadas.

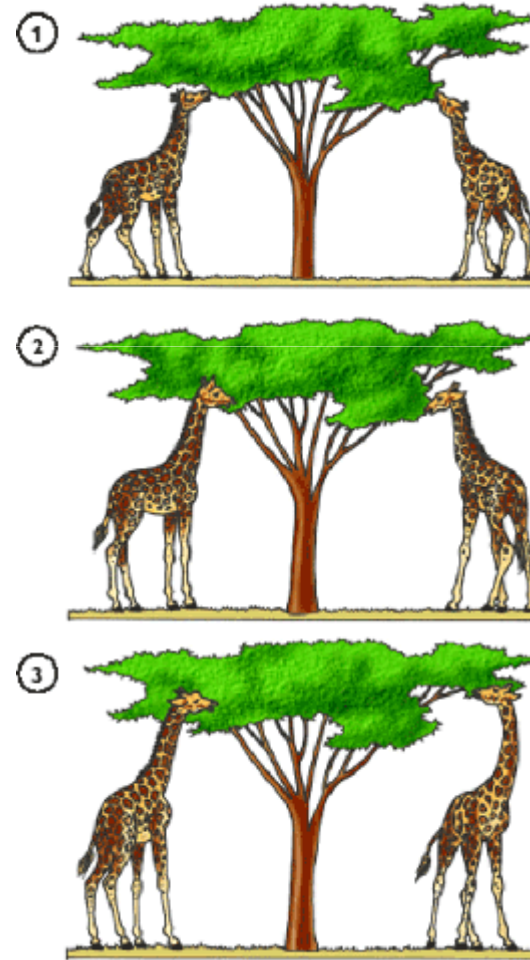


# Compromiso epigenético en el período neonatal

- Implicación de la epigenética en la modificación de la maduración
  - Efectos adversos durante el período neonatal modifican las acciones epigenéticas
  - ¿Que intervenciones pueden prevenir o bloquear estos efectos?
  - ¿Qué aspectos del cuidado neonatal resultan en modificaciones epigenéticas?
-



# ¿La epigénesis es un obstáculo a la teoría de Darwin? ¿Otra vez Darwin vs. Lammark?



# Intrauterine Growth Restriction Affects the Preterm Infant's Hippocampus

GREGORY A. LODYGENSKY, MOHAMMED L. SEGHER, SIMON K. WARFIELD, CRISTINA BORRADORI TOLSA, STEPHANE SIZONENKO, FRANÇOIS LAZEYRAS, AND PETRA S. HÜPPI

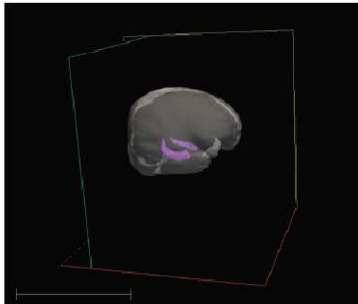


Figure 1. 3D representation of both hippocampi superimposed with a 3D representation of the intracranial cavity. Bar = 12 cm.

Table 3. Hippocampal volume

	Total hippocampal volume (mL) $\pm$ SD	Right hippocampal volume (mL) $\pm$ SD	Left hippocampal volume (mL) $\pm$ SD	Cortical gray matter volume (mL) $\pm$ SD
IUGR preterm infants ( $n = 13$ )	1.94 $\pm$ 0.24	1.02 $\pm$ 0.14	0.92 $\pm$ 0.11	152.44 $\pm$ 21.64
Preterm with appropriate growth ( $n = 13$ )	2.14 $\pm$ 0.21	1.11 $\pm$ 0.11	1.03 $\pm$ 0.11	180.59 $\pm$ 31.96
Wilcoxon Signed Ranks Test	$p$ 0.009	$p$ 0.039	$p$ 0.005	$p$ 0.005

Table 4. Assessment of preterm infants behavior (APIB) at term age

	Autonomic	Motor	State	Attention-interaction	Self-regulation	Examiner facilitation
IUGR preterm infants	5.45 $\pm$ 0.57	5.62 $\pm$ 0.8	5.2 $\pm$ 0.68	6.69 $\pm$ 0.79	5.35 $\pm$ 0.74	4.91 $\pm$ 1.13
Preterm with appropriate growth	4.39 $\pm$ 0.76	4.46 $\pm$ 0.93	4.7 $\pm$ 0.64	4.56 $\pm$ 0.94	4.31 $\pm$ 0.84	4.13 $\pm$ 0.89
Wilcoxon Signed Ranks Test	Z -2.75, $p$ 0.006	Z -2.71, $p$ 0.007	Z -2.09, $p$ 0.037	Z -2.93, $p$ 0.003	Z -2.35, $p$ 0.019	Z -2.12, $p$ 0.034

# The Effect of Early Human Diet on Caudate Volumes and IQ

ELIZABETH B. ISAACS, DAVID G. GADIAN, STUART SABATINI, WUI K. CHONG, BRIAN T. QUINN, BRUCE R. FISCHL,  
AND ALAN LUCAS

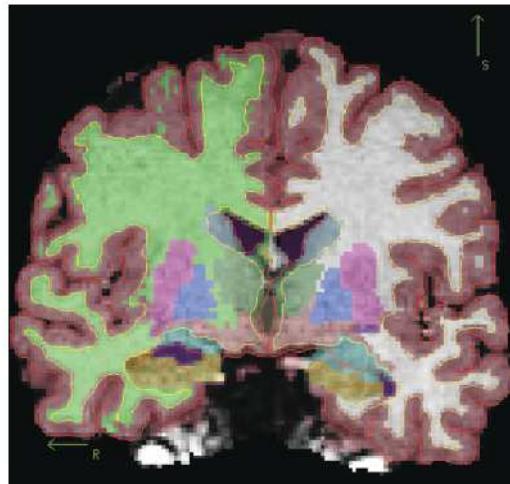
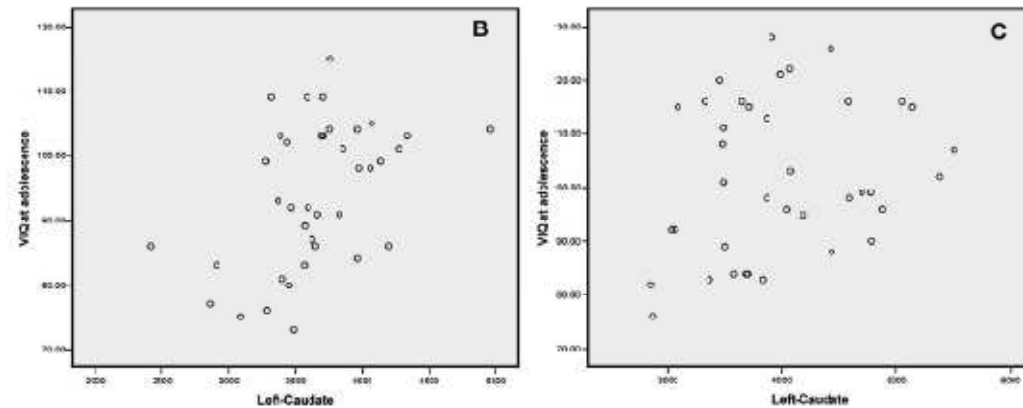


Figure 1. Typical segmentation and surface representation on one of the subjects.



*a covariate to the other analyses*

	Total brain volume	Left hippocampus	Right hippocampus	Left caudate	Right caudate
Whole group ( $n = 76$ )					
VIQ	0.147 (NS)	0.023 (NS)	0.125 (NS)	0.347 (<.004)	0.312 (<0.01)
PIQ	0.102 (NS)	0.070 (NS)	0.158 (NS)	0.035 (NS)	0.012 (NS)
Standard-nutrient group ( $n = 38$ )					
VIQ	0.131 (NS)	-0.018 (NS)	0.078 (NS)	0.429 (<0.01)	0.346 (<0.05)
PIQ	0.105 (NS)	0.227 (NS)	0.227 (NS)	0.184 (NS)	0.086 (NS)
High-nutrient group ( $n = 38$ )					
VIQ	0.112 (NS)	0.080 (NS)	0.175 (NS)	0.255 (NS)	0.223 (NS)
PIQ	0.001 (NS)	-0.091 (NS)	0.057 (NS)	0.001 (NS)	-0.001 (NS)



# Tablas de crecimiento neonatales. ¿Qué son y que no?

- ¿Las tablas de crecimiento neonatal son tablas de crecimiento intrauterino?
- ¿Pequeño para la edad gestacional significa retardo del crecimiento intrauterino?
- ¿Cuál es la fiabilidad de la evaluación de la edad gestacional y de la antropometría?
- ¿Debemos crear un estandar nacional?



## Informe C.L.A.P. 2000

*“Los países en vías de desarrollo representan el 76 % de la población mundial, 99 % de las muertes maternas, 95 % de las muertes infantiles, 98 % de las muertes perinatales, **95 % de los recién nacidos con retardo de crecimiento intrauterino...., solo el 5% del dinero invertido en salud es asignado a investigación de los problemas de dichos países”***