UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD

TESIS DOCTORAL:

NEURODESARROLLO EN NIÑOS CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

AUTORA:

M.ª JOSÉ BENÍTEZ MARÍN

DIRECTORES:

ERNESTO GONZÁLEZ MESA

JESÚS MARÍN CLAVIJO

TUTOR:

ERNESTO GONZÁLEZ MESA

MÁLAGA, OCTUBRE 2022

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

AUTOR: María José Benítez Marín

https://orcid.org/0000-0002-2603-5477

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode
Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.
No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña MARÍA JOSÉ BENÍTEZ MARÍN
Estudiante del programa de doctorado DE BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: NEURODESARROLLO EN NIÑOS CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

Realizada bajo la tutorización de ERNESTO GONZÁLEZ MESA y dirección de ERNESTO GONZÁLEZ MESA Y JESÚS MARÍN CLAVIJO (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 15 de SEPTIEMBRE de 2022

Fdo.: MARÍA JOSÉ BENÍTEZ MARÍN Doctorando/a	Fdo.: ERNESTO GONZÁLEZ MESA Tutor/a
Fdo.: JESÚS MARÍN CLAVIJO Director/es de tesis	

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. Ernesto González Mesa

Profesor contratado Doctor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y Especialista en Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Universitario Carlos Haya

D. Jesús Marín Clavijo

Profesor Titular Doctor de Universidad de Málaga. Departamento de Arte y Arquitectura. Decano de la Facultad de Bellas Artes.

CERTIFICA/N Que Dª. Mª José Benítez Marín

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “Neurodesarrollo en Niños con Restricción del Crecimiento Intrauterino", que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga, 15 de septiembre de 2022

Firman todos,

Directores

Tutor/a

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A mi marido Javier, por todo su apoyo.

A mi pequeña Alejandra, por soportar todas mis ausencias

y aun así quererme incondicionalmente.

A mi Daniela, que sin haber nacido ha estado presente.

A mi madre, por su ayuda absoluta.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS 9
RESUMEN 11
I. INTRODUCCIÓN 13
1. Contexto científico-médico del ámbito de la cuestión 15
2. Cuestiones que se pretenden abordar en la tesis 16
3. Estructura de la tesis 17
II. ONTOGÉNESIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL 19
1. Embriogénesis 19
1.1. Etapa precoz embrionaria 19
1.2. Grastulación 22
1.3. Inducción dorsal – neurulación 23
1.4. Inducción ventral 24
2. Neurogénesis y migración 25
3. Diferenciación celular cerebral 28
3.1. Diferenciación neuronal y sinaptogénesis 28
3.2. Células gliales 30
4. Neurotransmisores 32
4.1. Glutamato 32
4.2. GABA 34
4.3. Glicina 35
4.4. Noradrenalina y adrenalina 36
4.5. Dopamina 37
4.6. Serotonina 37
5. Girificación 38
6. Eventos regresivos 40
6.1. Apoptosis celular 40
6.2. Eliminación de sinapsis y ramificaciones 40
6.3. Retracción axonal 41
III. NEURODESARROLLO EN LA INFANCIA 43
1. Desarrollo psicomotor 44
1.1. Desarrollo psicomotor grueso 45

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1.2. Desarrollo psicomotor fino 46
2. Desarrollo cognitivo 46
2.1. Lenguaje 47
2.2. Atención 49
2.3. Memoria 50
2.4. Planificación y resolución de problemas 52
3. Desarrollo psicosocial y conductual 52
IV. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN 57
1. Restricción del crecimiento intrauterino 57
1.1. Definición 58
1.2. Clasificación 59
1.2.1. Restricción de crecimiento de aparición precoz 59
1.2.2. Restricción de crecimiento de aparición tardía 59
1.3. Criterios diagnósticos 60
1.4. Cambios adaptativos fetales 61
2. Neurodesarrollo en niños con restricción de crecimiento intrauterino 63
2.1. Resultados en el neurodesarrollo a largo plazo 64
2.1.1. Resultados en restricción de crecimiento de aparición precoz 64
2.1.2. Resultados en restricción de crecimiento de aparición tardía 66
2.1.3. Variabilidad en los resultados 68
2.2. Cambios neurológicos en modelos animales 68
2.3. Cambios neurológicos en modelos humanos 71
2.3.1. Efectos sobre el tamaño y volumen cerebral 71
2.3.2. Efectos sobre la sustancia gris 71
2.3.3. Efectos sobre la girificación 73
2.3.4. Efectos sobre la sustancia blanca 73
3. Posibles predictores prenatales del neurodesarrollo 75
3.1. "*Brain sparing*" o redistribución cerebral 75
3.2. Flujo diastólico ausente o reverso en la arteria umbilical 77
3.3. Istmo aórtico 79
3.4. Ductus venoso 80
3.5. Prematuridad 81
V. JUSTIFICACIÓN 83
VI. HIPÓTESIS 85

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. Hipótesis principales 85
2. Hipótesis secundarias 85
VII. OBJETIVOS 87
1. Objetivos primarios 87
2. Objetivos secundarios 88
VIII. METODOLOGÍA 89
1. Tipo de estudio 89
2. Población de estudio 89
2.1. Criterios de inclusión 89
2.2. Criterios de exclusión 90
3. Procedimientos 90
3.1. Localización de la muestra 90
3.2. Obtención de datos administrativos 90
3.3. Contacto con los padres 91
3.4. Tamaño muestral 91
3.5. Instrumentos de evaluación 92
3.5.1. Historias clínicas 92
3.5.2. Encuesta familiar 92
3.5.3. Instrumentos de evaluación de los niños 93
3.5.3.1. Cuestionario de Cualidades y Dificultades (SDQ) 93
3.5.3.2. Test de Matrices Progresivas Coloreadas de Raven 95
3.5.3.3. Inventario de Desarrollo de Battelle. Prueba de *Screening* 97
4. Variables 100
5. Método estadístico 105
IX. RESULTADOS 107
1. Características de la población de estudio 107
1.1. Características sociodemográficas 107
1.2. Características del núcleo familiar 113
1.3. Antecedentes personales y obstétricos maternos 115
1.4. Desarrollo de la gestación a estudio 115
2. Características diagnósticas de los fetos RCIU 117
3. Evolución de los fetos RCIU durante la gestación 120
3.1. Arteria Umbilical 120
3.2. Arteria Cerebral Media 123

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.3. Índice cerebro-placentario 124
3.4. Arterias Uterinas 125
3.5. Ductus Venoso 126
3.6. Líquido Amniótico 126
4. Evolución de los fetos RCIU durante el parto 126
5. Resultados neonatales de los niños RCIU 130
6. Resultados de las pruebas de evaluación en la infancia 138
6.1. Cuestionario de Cualidades y Dificultades (SDQ) 140
6.1.1. Cuestionario SDQ y características sociodemográficas 143
6.1.2. Cuestionario SDQ y núcleo familiar 143
6.1.3. Cuestionario SDQ y antecedentes personales/obstétricos 144
6.1.4. Cuestionario SDQ y desarrollo de la gestación 144
6.1.5. Cuestionario SDQ y características diagnósticas de la RCIU 147
6.1.6. Cuestionario SDQ y evolución de los fetos RCIU 147
6.1.7. Cuestionario SDQ y características del parto 148
6.1.8. Cuestionario SDQ y evolución neonatal 150
6.1.9. Cuestionario SDQ y ayuda durante la infancia 151
6.1.10. Análisis multivariante SDQ 153
6.2. Test de Raven 154
6.2.1. Test de Raven y características sociodemográficas 156
6.2.2. Test de Raven y núcleo familiar 157
6.2.3. Test de Raven y antecedentes personales/obstétricos 157
6.2.4. Test de Raven y desarrollo de la gestación 157
6.2.5. Test de Raven y características diagnósticas de la RCIU 159
6.2.6. Test de Raven y evolución de los fetos RCIU 160
6.2.7. Test de Raven y características del parto 161
6.2.8. Test de Raven y evolución neonatal 162
6.2.9. Test de Raven y ayuda durante la infancia 164
6.2.10. Análisis multivariante en test Raven 166
6.3. Prueba de Screening de Batelle 167
6.3.1. Área Personal Social 167
6.3.2. Área Adaptativa 168
6.3.3. Área Motora 168
6.3.4. Área de Comunicación 168

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.3.5. Área Cognitiva 169
6.3.6. Puntuación Global 169
6.3.7. Coeficientes obtenidos en cada área 180
6.3.8. Test Screening Batelle y características sociodemográficas 181
6.3.9. Test Screening Batelle y situación familiar 186
6.3.10. Test Screening Batelle y antecedentes personales/obstétricos 188
6.3.11. Test Screening Batelle y Desarrollo de la gestación 189
6.3.12. Test Screening Batelle y características diagnósticas RCIU 191
6.3.13. Test Screening Batelle y evolución de los fetos RCIU 195
6.3.14. Test Screening Batelle y características del parto 199
6.3.15. Test Screening Batelle y evolución neonatal 202
6.3.16. Test Screening Batelle y ayuda durante la infancia 210
6.3.17. Análisis multivariante en Test Batelle 215
X. DISCUSIÓN 217
XI. FORTALEZAS Y LIMITACIONES 231
XII. CONCLUSIONES 233
XIII. BIBLIOGRAFÍA 237
ANEXOS 259
1. Carta aceptación CEI Málaga 260
2. Hoja Informativa para Padres 261
3. Consentimiento Informado 264
4. Hoja de Recogida de Datos 265
5. Encuesta familiar 267
6. Listado de acrónimos 269
PUBLICACIONES AVALES 271

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a mis directores, Ernesto González Mesa y Jesús Marín Clavijo. Ernesto, gracias por aceptar este proyecto y enseñarme tanto durante este periodo. Gracias por estar siempre disponible, dándome los ánimos para continuar con el duro trabajo. He aprendido mucho en investigación y estadística gracias a ti. Jesús, desde la cercanía que tenemos, gracias por ayudarme en todo lo que he necesitado y exigirme que el estilo sea el adecuado para una tesis. Has hecho que todo sea muy fácil. Gracias a los dos por creer en mí.

A Juan Antonio Blanco Elena, gracias por ayudarme en la corrección al inglés de mis artículos. A pesar de tu escaso tiempo, siempre has encontrado un hueco para mis proyectos. He aprendido mucho de ti. Gracias por hacer fácil lo difícil. Gracias a Jesús Jiménez López, por cederme el espacio en el hospital para poder evaluar a los niños y darme toda la flexibilidad para ello. Gracias al servicio de documentación clínica del Hospital Materno Infantil por facilitarme con tanta prontitud todas las historias que necesitaba. Gracias a María del Mar Serrano, por ayudarme con los datos neonatológicos que me faltaban.

Gracias a mi familia. Javier gracias por creer en mí, apretarme tuercas y darme todas las facilidades para poder trabajar tantas horas, a pesar de que me necesitabais en casa. Alejandra gracias por quererme tanto y a pesar de mis ausencias, demostrarlo en todo momento. Eres una niña maravillosa y conseguirás todo lo que te propongas. Daniela, aún no has nacido, pero gracias por estar presente y hacerme poner los pies en la tierra. Mi meta era terminar esta tesis antes de que nacieras y así ha sido. Si he trabajado duro y constante, ha sido por vosotros. Siento mis ausencias constantes. Gracias mamá, por ayudarme en este proyecto y desde la sombra, darme facilidades para no perderme en el mundo de la psicología. Era un campo desconocido para mí y me has ayudado mucho. Gracias por toda tu ayuda cada vez que te necesitamos. No podría tener madre mejor. Gracias tata Sonia, por darme ánimos cada vez que hablábamos y hacerme sentir que puedo con todo.

Gracias a mis amigos, por sufrir mis ausencias y entender que tenía que ser así. Gracias a todos mis compañeros del Hospital Virgen de la Victoria y del Hospital Materno Infantil. De todos vosotros aprendo tanto humana como profesionalmente.

Gracias a las madres que han participado y sobre todo a sus niños y niñas. Seres llenos de alegría que han hecho posible este proyecto. Habéis sido el motor y la base de este estudio. Sin vosotros nada de esto hubiera sido posible.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

RESUMEN

OBJETIVO:

La principal meta de este estudio ha sido evaluar el neurodesarrollo a los 6 años en un grupo de niños con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), en la esfera de comportamiento, inteligencia e hitos del desarrollo. Secundariamente, hemos intentado demostrar los factores modificadores que pueden mejorar o empeorar este desarrollo, así como los factores predictivos prenatales que podrían seleccionar a una población de riesgo que se beneficiara de terapias postnatales específicas.

MÉTODOS:

Hemos realizado un estudio retrospectivo sobre una población de niños con RCIU nacidos en el Hospital Materno Infantil de Málaga durante el año 2015. La RCIU fue definido como un peso al nacimiento inferior al percentil 3 o un percentil de peso inferior al 10 con afectación hemodinámica en el estudio *Doppler*. La evaluación del neurodesarrollo fue realizada a los 6 años con tres pruebas distintas, de manera prospectiva: Cuestionario de Cualidades y Dificultades (SDQ), prueba de matrices progresivas coloreadas de Raven e Inventario de desarrollo de Batelle en su modalidad de screening (BDIST). En esta última prueba un coeficiente de desarrollo global inferior a 100 fue considerado como retraso del neurodesarrollo. Se estudiaron todas las variables relacionadas con la gestación, parto, postparto, cuidado neonatal, sociodemográficas y necesidad de apoyo con terapias específicas.

RESULTADOS:

Tras aplicar los criterios de inclusión sobre nuestra muestra, y ponernos en contacto con los padres, un total de 70 niños con RCIU fueron evaluados. La media de edad gestacional al diagnóstico fue 33.14 semanas (*SD*=±4.31), siendo el 32.9% de los casos de diagnóstico precoz. La media de edad gestacional al parto fue de 35.61 (*SD*=±3.21). La media de edad al momento de la evaluación del neurodesarrollo fue de 76.20 meses (*SD*=±3.70). La afectación global de todas las escalas en la prueba de SDQ fue entre 10 y 30%, siendo la escala de hiperactividad la más afectada (30%). El 62.9% de los niños fueron clasificados como superior al promedio o intelectualmente superior en capacidad intelectual según la prueba Raven. La media del coeficiente de desarrollo global en el BDIST fue 97.28 (*SD*=±13.97), registrando una tasa de 57.1% de retraso del desarrollo. Las áreas motoras y comunicativas fueron las más

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

frecuentemente afectadas. En el área de cognición, solo detectamos una tasa 17.1% de retraso. Mediante el análisis multivariante elaboramos los modelos predictivos para las puntuaciones de las diferentes pruebas, observando que las variables que mejor predecían la puntuación total en el SDQ fueron la situación laboral materna y el peso al nacimiento, las variables que mejor predecían la puntuación total en la prueba de Raven fueron el nivel educacional y la edad gestacional al parto y las que mejor pronosticaban el coeficiente de desarrollo global fueron la edad gestacional al parto y el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (ACM).

CONCLUSIONES:

Mediante el cuestionario contestado por los padres, hemos encontrado que entre un 10-30% de los niños presentan un screening positivo para alteraciones del comportamiento, tanto de internalización (problemas con los compañeros y emocionales) como de externalización (conducta e hiperactividad), así como mediante la evaluación de los hitos del desarrollo, hemos observado un alto porcentaje de retraso del neurodesarrollo global (57.1%) en los niños con restricción de crecimiento a la edad de 6 años Hemos observado que a mayor peso al nacimiento mejor resultado en la evaluación del comportamiento y a mayor edad gestacional e índice de pulsatilidad de la ACM mejor coeficiente de neurodesarrollo global.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

I. INTRODUCCIÓN

"Las neuronas son como misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental."

"Las ideas no se muestran fecundas con quien las sugiere o las aplica por primera vez, sino con los tenaces que las sienten con vehemencia y en cuya virtualidad ponen toda su fe y todo su amor. Bajo este aspecto, bien puede afirmarse que las conquistas científicas son creaciones de la voluntad y ofrendas de la pasión."

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)
Padre de la neurociencia moderna y Premio Nobel de Medicina en 1906

No hace mucho tiempo, la mortalidad que podíamos encontrar, tanto en el neonato o feto como en la madre, durante la gestación y el parto eran muy elevadas. La falta de técnicas, medios y conocimientos hacía que en muchas ocasiones se plantearan la decisión entre salvar la vida de la madre o del feto, sin estar exento de riesgos aquel sobre el que se había decidido socorrer.

El avance de la ciencia en el último siglo, y sobre todo en las últimas décadas, ha permitido que la mortalidad materna y del neonato sea un evento casi excepcional. Desde la llegada de las técnicas obstétricas, como el fórceps o las espátulas, la mejoría de la técnica de la cesárea y la introducción de los procedimientos anestésicos, así como la incorporación de la ecografía en el seguimiento del feto durante la gestación, han permitido que podamos adelantarnos a situaciones complicadas y solventarlas con éxito.

Actualmente, el obstetra se enfrenta, no solo a continuar con esa disminución de la mortalidad materna y neonatal, si no a conseguir buenos resultados en esos niños tras el parto. Más recientemente, no nos conformamos con que nuestro éxito sea un recién nacido

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

sano junto a su madre, si no que miramos más allá, y junto con los pediatras, queremos conseguir que esos niños presenten el mejor potencial de salud y desarrollo durante su infancia y edad adulta. Aun así, en ocasiones nos encontramos con complicaciones que debemos sobrepasar con éxito, y no siempre podemos conseguir nuestros objetivos.

Desde nuestra más humilde posición, hemos querido aportar nuestro granito de arena a la ciencia para mejorar el desarrollo de estos niños que afortunadamente consiguen prosperar. Nuestro trabajo, basado en niños que han presentado una RCIU, ha pretendido encontrar respuestas a cómo se desencadena su neurodesarrollo durante su primera infancia, estudiando aquellos factores sobre los que podemos actuar tanto obstetras, pediatras, educadores como padres. El objetivo de todo esto es intentar mejorar sus condiciones, tanto pre como postnatales, y de esta manera que puedan alcanzar todo su potencial de desarrollo en el futuro.

Las razones para iniciar una tesis pueden ser muy variadas. Uno de mis principales motivos para arrancar este proyecto fue el propio crecimiento personal, nunca había realizado un proyecto de investigación de este tipo, y aunque ha sido un proyecto pequeño, ha tenido su esfuerzo y su trabajo constante.

Otro de los motivos para dedicar el tiempo a este proyecto fue el impulso de asistencia a los demás. Es cierto que la mayoría de los médicos estudiamos esta carrera por vocación, por ayudar al que tenemos cerca, pero en ocasiones, esta puede verse limitada por la falta de medios o que el avance de la ciencia va más lento de lo que necesitamos. Muchas veces actuamos por la propia experiencia profesional, usando técnicas o procedimientos que nos han dado buenos resultados, porque aún no han sido validados por la ciencia, pero debemos sustentarnos en una base científica validada para que nuestro trabajo adquiera más rigor.

Quizás mi más importante motivación han sido las madres y sobre todo los niños. El trabajo durante este proyecto directamente con ellos, con los que la gran mayoría de las veces perdemos el contacto nada más nacer, ha sido de lo más gratificante. Dedicarles el tiempo te hace dar cuenta que presentan un potencial que ya no tenemos los adultos, siendo seres adaptables, llenos de ganas de aprender y de conseguir nuevos objetivos, y todo ello sin recibir nada a cambio. Incluso cuando manifiestan dificultades para ello, intentan superarse con todo su corazón. Aportar mi humilde trabajo para poder mejorar sus expectativas, en su desarrollo como personas, es una oportunidad muy valiosa y enriquecedora para mí como mujer, madre e investigadora.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

A pesar de todas estas ganas y motivaciones, que han hecho más fácil el trabajo y dedicación, no debemos olvidar las dificultades y momentos más desalentadores. Ha sido un trabajo arduo, con muchas horas de dedicación, marcado por las limitaciones de una pandemia que hacía que no todos los posibles participantes estuvieran reticentes en ayudar. Aun así, gracias a las ganas de los padres, madres y niños que sí asistieron, hemos conseguido nuestros resultados.

Durante el tiempo trascurrido en el desarrollo y trabajo en la tesis, hemos podido publicar dos artículos directamente relacionados con nuestro trabajo. El primero de ellos se trata de una revisión sistemática sobre el neurodesarrollo en aquellos niños con RCIU que han presentado una redistribución cerebral. El segundo hemos querido incluir parte de los resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación. Ha sido una superación personal, ya que es la primera vez que trabajo en este tipo de publicaciones y, por otro lado, fueron escritos en ingles directamente por mí, a pesar de necesitar correcciones posteriores. A continuación, incluyo las referencias de ambos artículos:

- Benítez-Marín MJ, Marín-Clavijo J, Blanco-Elena JA, Jiménez-López J, González-Mesa E. Brain Sparing Effect on Neurodevelopment in Children with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review. Children (Basel). 2021 Aug 28;8(9):745. doi: 10.3390/children8090745.
- Benítez Marín, M.J.; Blanco Elena, J.A.; Marín Clavijo, J.; Jiménez López, J.; Lubián López, D.M.; González Mesa, E. Neurodevelopment Outcome in Children with Fetal Growth Restriction at Six Years of Age: A Retrospective Cohort Study. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 11043. https://doi.org/10.3390/ ijerph191711043.

1. Contexto científico-médico del ámbito de la cuestión

La RCIU es una complicación de la gestación, en la que los fetos no son capaces de alcanzar el peso que genéticamente tenían predestinado. Esta patología está muy estudiada, y sus relaciones con la morbilidad y mortalidad perinatal muy bien establecida. El manejo de la patología está muy bien protocolizado, y sabemos que debemos hacer en cada momento, dando poco o ningún margen a la improvisación.

No obstante, la evolución posterior de estos niños, lejos de su seguimiento en unidades de atención temprana y de seguimiento neonatológico, es algo más pobre. Las conexiones con la evolución de patologías durante la edad adulta, o bien con el desarrollo neurológico o cognitivo no están tan bien interconectadas y el interés por el desarrollo mental

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

es más reciente. También es más destacada la necesidad de saber qué podemos hacer durante la gestación y la primera infancia para mejorar el rendimiento cognitivo y que los niños puedan ser capaces de alcanzar todo su potencial.

Múltiples grupos de trabajo han vinculado los resultados cognitivo-conductuales durante la infancia de los niños que han presentado un restricción de crecimiento, describiendo como es su desarrollo psicomotor, cognitivo y social (Aarnoudse-Moens et al., 2009; Arcangeli et al., 2012; Arpino et al., 2010; de Bie et al., 2010; Geva et al., 2006; Geva et al., 2006; Gortner et al., 2003; Guellec et al., 2011; Kulseng et al., 2007; Morsing et al., 2011; Padilla et al., 2010; Paz et al., 2001; Savchev et al., 2013; Sommerfelt, 2000; Theodore et al., 2009). Igualmente, múltiples estudios han intentado asociar la relación de marcadores ecográficos con el posterior neurodesarrollo (A. A. Baschat et al., 2009; Beukers et al., 2017; Brütsch et al., 2016; Eger et al., 2013; Figueras et al., 2009, 2011; Fouron et al., 2005; Kirsten et al., 2001; Leppänen et al., 2009; Maunu et al., 2007; Monteith et al., 2019; S. Scherjon, Briët, et al., 2000; S. A. Scherjon et al., 1993, 1998; Schreuder, 2002; Unterscheider et al., 2013; van den Broek et al., 2010; Voßbeck et al., 2001). Pero en muchas de las ocasiones, estos trabajos son contradictorios, debido a su diseño heterogéneo, la pobreza en la definición de la restricción de crecimiento o la evaluación de los niños a edades muy precoces, donde los hitos del desarrollo aún no se han completado o las alteraciones del comportamiento no han aparecido.

Esta problemática incluso ha generado el afán de resolver este problema mediante ensayos clínicos multicéntricos, de los que cabe reseñar dos: *The Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe* y *Growth Restriction Intervention Trial,* con motivo de intentar clarificar hasta qué punto es producente para el neurodesarrollo aplazar el parto de los niños con restricción de crecimiento, en un intento de luchar contra la prematuridad (Ganzevoort et al., 2020; Thornton et al., 2004; Visser et al., 2017; Walker et al., 2011).

Todos estos aspectos los abordaremos en el transcurso de la revisión del estado actual de la cuestión, describiendo detalladamente los distintos estudios y resultados.

2. Cuestiones que se pretenden abordar en la tesis

Una vez analizado en qué situación nos encontramos y cuáles son las evidencias científicas demostradas hasta la fecha, con esta tesis hemos intentado abordar dos cuestiones principalmente. La primera es describir cuáles son las capacidades cognitivas, intelectuales y comportamentales de un grupo de niños que presentaron restricción de crecimiento y

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

nacieron en nuestra región. Igualmente, definir los hitos del desarrollo que han conseguido alcanzar y si han presentado retraso en los mismos.

La estimulación precoz y la atención temprana son dos herramientas que han demostrado tener un efecto positivo en el desarrollo motor y cognitivo. Por tanto, la identificación precoz de esos niños con una restricción de crecimiento y mayor riesgo para el neurodesarrollo podría permitir implantar estas estrategias de manera precoz y prolongadas, y con ello, permitir mejorar los resultados obtenidos. En nuestro estudio hemos intentado detectar cuales pueden ser esos marcadores de riesgo para que después del nacimiento se pueda trabajar activamente con estos niños.

Por último, hemos intentado identificar los factores influyentes, tanto positivos como negativos, que pueden alterar el curso del desarrollo en esta población de riesgo. La educación familiar sobre estas circunstancias podría permitir que el trabajo de los profesionales se viera potenciado por la implicación de los padres y educadores, mejorando el rendimiento del desarrollo cognitivo y emocional.

El principal objetivo de este trabajo es identificar todo aquel factor, tanto pre como postnatal, que pueda mejorar las capacidades de estos infantes en su futuro.

3. Estructura de la tesis

En el primer capítulo de la tesis se aborda cómo se realiza la ontogénesis o desarrollo morfológico y funcional del sistema nervioso en condiciones normales. Considero que es necesario para el lector que se introduce en este tema tan específico entender cómo se desarrolla el cerebro y sus conexiones, y así poder comprender con más exactitud cuándo algo anormal ocurre. En este apartado he incluido algunas ilustraciones propias, haciéndole un pequeño guiño a Santiago Ramon y Cajal, ya que pueden hacer asimilar de una manera más fácil el contenido.

El segundo capítulo trata sobre el neurodesarrollo normal durante la infancia de las distintas áreas cognitivas, sociales y conductuales de los niños. De la misma manera, no podemos hablar de lo que está fallando en nuestro estudio de investigación, si no hemos entendido con anterioridad cómo se alcanzan los distintos hitos del desarrollo.

En el tercer capítulo realizo una revisión del estado específico de nuestra cuestión, la RCIU y el neurodesarrollo durante la infancia. Inicialmente explicamos en que consiste una RCIU, así como los fenómenos adaptativos que conlleva. Posteriormente se analizan los

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

estudios que tratan sobre el neurodesarrollo en niños con restricción de crecimiento de aparición precoz y tardío. No hemos querido detener la revisión en este punto, ya que se han demostrado cambios morfológicos y funcionales, tanto en estudios sobre modelos animales como en modelos humanos, y esto también lo hemos querido tratar.

Una vez concluida esta parte más introductoria sobre la evidencia científica publicada, nos adentramos en nuestro estudio de investigación. Inicialmente se explica y redacta la metodología usada, cual ha sido nuestra población de estudio, nuestros criterios de inclusión y exclusión, las herramientas de evaluación usada sobre los niños, las variables incluidas, así como los métodos estadísticos usados.

Posteriormente, hemos explicado los resultados obtenidos, intentando visualizarlo de la manera más clara posible. Para ello incluimos gráficos y tablas, que permitan al lector un entendimiento más dinámico y fácil.

Finalmente, hemos planteado nuestra discusión, comparando nuestros resultados con la de otros estudios publicados con anterioridad, intentando hacer un debate sobre estos. Igualmente, presentamos las fortalezas de nuestro estudio, sin olvidar realizar una crítica de nuestros puntos más débiles tanto en el diseño como en el desarrollo del estudio. Concluimos con unas conclusiones concisas y claras para poder sintetizar los amplios resultados obtenidos.

Tanto para la presentación de las referencias, como la de los resultados estadísticos obtenidos hemos usado las normas para la publicación de textos académicos y científicos propuestos por la *American Psychological Association* (APA), en su séptima edición.

Con esta pequeña introducción de mis motivaciones y de la estructura de la tesis, nos disponemos a describir y detallar todos los aspectos mencionados con anterioridad.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

II. ONTOGÉNESIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En este capítulo realizaremos una revisión exhausta sobre cómo se desarrolla la ontogénesis[1] del sistema nervioso central, desde las etapas más iniciales de la vida embrionaria hasta el periodo perinatal. Para poder entender el funcionamiento del sistema nervioso, así como los procesos deletéreos que pueden producir una alteración de su funcionamiento, es necesario conocer cómo se generan y desarrollan las estructuras nerviosas y las funciones de estas durante la etapa fetal.

La morfogénesis del sistema nervioso central (SNC) es el fenómeno ontogénico más dificultoso del cuerpo humano. Se trata de un proceso complejo y dinámico, en el que se produce una secuencia de eventos desde etapas muy precoces tras la concepción. Estos fenómenos están regulados por factores genéticos, moleculares y celulares. Igualmente, la impronta epigenética y los estímulos ambientales tienen un papel importante tanto en la etapa fetal como en la etapa postnatal en su desarrollo.

1. Embriogénesis

1.1. Etapa precoz embrionaria

Tras la fecundación del ovocito por parte del espermatozoide, el material genético de ambos gametos se modifica para forman los pronúcleos[2] femeninos y masculinos. Estos

[1] *Ontogénesis*: también llamado morfogénesis. Descripción de la formación o desarrollo de un organismo.

[2] *Pronúcleo*: núcleo de los gametos (óvulo o espermatozoide) que contienen la mitad del material genético que tendría cualquier otro núcleo en otra célula. EL objetivo es que, tras la fecundación y la formación del cigoto, permite mantener la misma carga genética.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

pronúcleos, que contienen el material genético de origen paterno y materno, están separados por una membrana. Con la fusión de ambos gametos se forma una nueva célula que recibe el nombre de cigoto, rodeado por la zona pelúcida. Poco después de la fecundación, la membrana que rodea a los pronúcleos desaparece y el material genético empieza a replicarse, preparándose para la primera división.

En las primeras 24 horas comienza la segmentación del cigoto. Se produce una serie de divisiones mitóticas[3], de manera que el cigoto se transforma en un conjunto de células más pequeñas llamadas blastómeros. Los blastómeros van aumentando su número de manera exponencial hasta alcanzar la cantidad de 32 células y con una morfología parecida a una mora, por lo que recibe el nombre de mórula (Larsen, 2020).

A medida que avanza la división, los blastómeros van sufriendo un proceso de adherencia y cambio de morfología, transformando la superficie central a más cóncava y la periférica a más convexa. Los blastómeros de localización central forman la masa de células internas, que en el futuro originará las estructuras embrionarias, por lo que reciben el nombre de embrioblasto. Los blastómeros de localización periférica forman la masa de células externas, originarias de la placenta y de las membranas amnióticas, por lo que reciben el nombre de trofoblasto (Larsen, 2020).

Entre el tercer y cuarto día la mórula llega a la cavidad uterina. Es entonces cuando comienza a absorber líquido, que inicialmente se acumula dentro de vacuolas intracelulares y posteriormente entre los blastómeros. Gracias a una serie de uniones intercelulares y a la presión hidrostática, se forma una cavidad dentro de la mórula. Esta nueva estructura recibe el nombre de blastocisto. En este blastocisto las células del embrioblasto se acumulan como una masa compacta en un lateral y las células del trofoblasto forman un epitelio mono estratificado alrededor del embrioblasto (Larsen, 2020). En el quinto día el blastocisto se desprende de la zona pelúcida y se prepara para la implantación en el endometrio.

En torno al octavo día tras la fecundación el embrioblasto se divide en una capa externa y una capa interna. La capa externa formada por una serie de células cilíndricas se denomina epiblasto o ectodermo primitivo y la capa interna formada por una serie de células cúbicas se denomina hipoblasto o endodermo primitivo (ilustración 2). En este momento el

[3] *División mitótica*: o mitosis es un proceso que ocurre antes de la división celular en las células somáticas eucariotas, mediante el cual existe un reparto equitativo del material genético. De esta manera, se forman dos núcleos antes de la separación del citoplasma, para la generación de dos células hijas idénticas.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

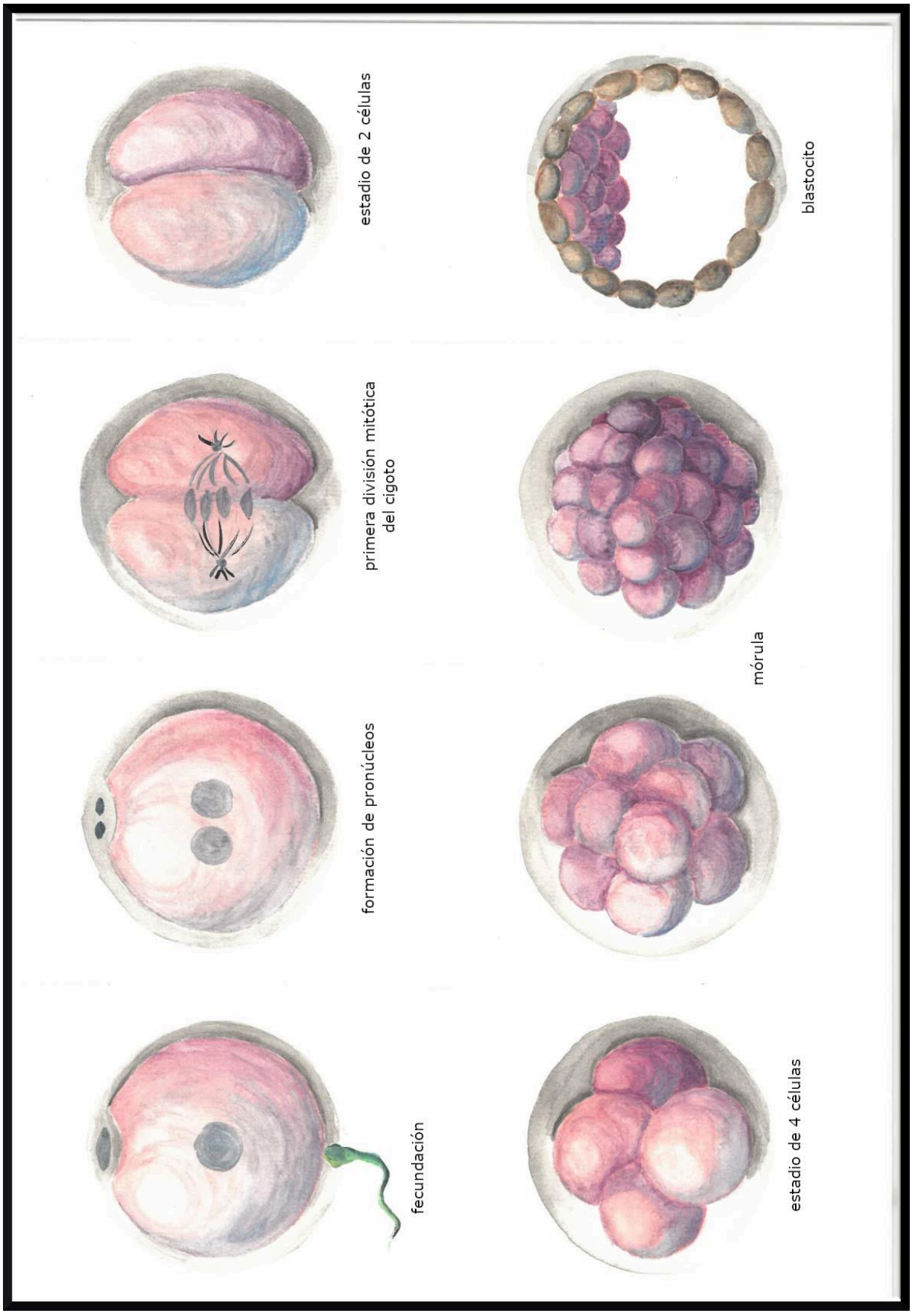

Ilustración 1. Representación de las primeras divisiones del cigoto hasta dar lugar al blastocito.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

embrioblasto recibe el nombre de disco embrionario bilaminar (Larsen, 2020). Posteriormente se forman la cavidad amniótica y la vitelina dentro del epiblasto e hipoblasto respectivamente.

1.2. Grastulación

En el día 15 tras la concepción el disco embrionario presenta una morfología ovalada. En la línea media del disco se comienza a formar un surco, conocido como surco primitivo, que se prolonga hasta alcanzar aproximadamente la mitad del disco. El surco primitivo finaliza en una depresión más profunda, la fosita primitiva, que se rodea de una zona más elevada, el nodo primitivo. Este conjunto de surco, fosita y nodo es denominado línea primitiva. La línea primitiva determina el eje craneocaudal, la zona ventral y dorsal, así como la derecha e izquierda del futuro embrión (Larsen, 2020).

Ilustración 2. En la primera imagen podemos observar un disco embrionario bilaminar. En azul se representa el epiblasto o ectodermo primitivo y en amarillo el hipoblasto o endodermo primitivo. La segunda imagen observamos un disco embrionario trilaminar con sus tres capas: ectodermo (azul), mesodermo (naranja) y endodermo (amarillo).

En este momento se inicia el proceso de gastrulación, en la que el disco embrionario bilaminar se convierte en un disco embrionario trilaminar. Para conseguir esta transformación, a nivel del nodo primitivo se produce una proliferación de células de mesenquimales, que migran a través de la fosita primitiva a un tercer espacio, intermedio entre el ectodermo y el endodermo primitivo. Se crean por tanto tres capas: ectodermo[4], mesodermo[5] y endodermo[6] (Fotos *et al.,* 2011) (ilustración 2). Tras el inicio de esta migración, se produce una migración de células mesenquimales en dirección craneal, formando un tubo de mesodermo, denominado notocorda (Fotos *et al.,* 2011) (ilustración 3). Esta notocorda permite la expresión

[4] *Ectodermo:* capa más externa del disco trilaminar. Se divide en ectodermo neural, que contiene células que formarán el sistema nervioso; y el ectodermo no neural, que dará lugar a las células más superficiales de la epidermis.

[5] *Mesodermo:* Capa intermedia del disco trilaminar, que dará lugar a tejidos del sistema reproductor, excretor, óseo, articular, muscular y circulatorio. Contiene la notocorda.

[6] *Endodermo:* Capa interna del disco trilaminar, que formará principalmente las estructuras del tubo digestivo, hígado, páncreas, vejiga, glándulas endocrinas, pulmones y vías respiratorias.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

genética necesaria para la diferenciación del tejido ectodérmico en células progenitoras neurales, diferenciando el ectodermo en dos conjuntos celulares distintos, en el ectodermo epidérmico y el neuroectodermo o placa neural, que dará lugar al sistema nervioso (Stiles & Jernigan, 2010).

1.3. Inducción dorsal – neurulación

Entre el día 20 y 27 después de la concepción se inicia la formación del tubo neural, fenómeno que se conoce como neurulación, que se divide en primaria y secundaria. La neurulación primaria consiste en la formación de la parte más craneal del tubo neural, siendo su primer paso la formación de dos crestas neurales en los extremos de la placa neural. En los siguientes días estas crestas se elevan, generando entre ellas el surco neural, para finalmente fusionarse y formar un tubo. Este proceso está regulado por señales moleculares procedentes del ectodermo y de la notocorda (Fotos *et al.,* 2011; Stiles & Jernigan, 2010) (ilustración 3).

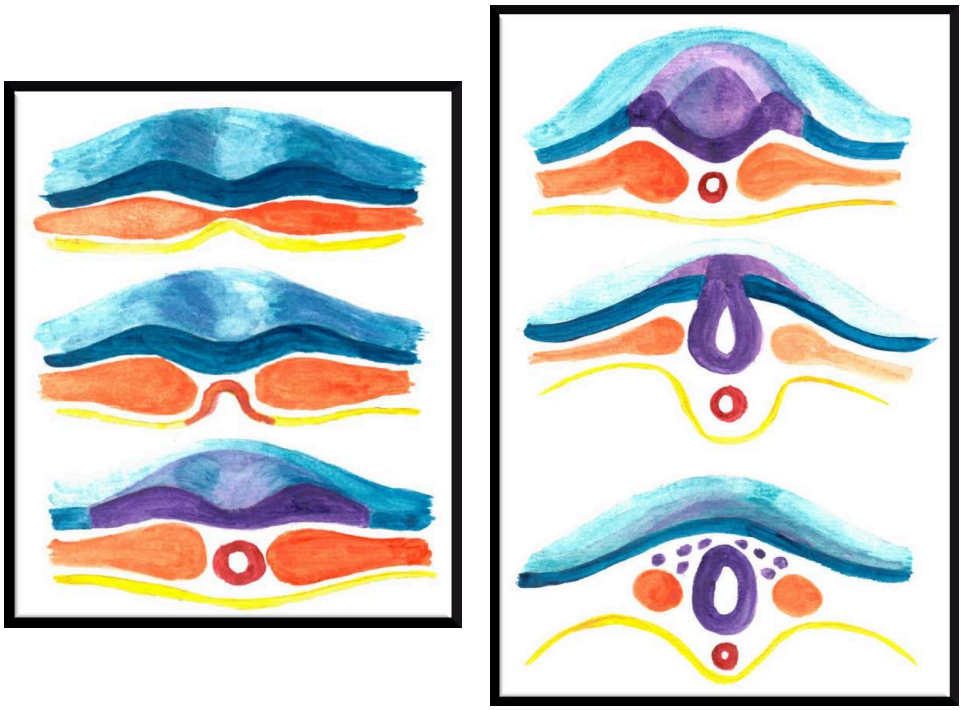

Ilustración 3. La imagen de la izquierda representa la formación de la notocorda (rojo), a partir de un grupo celular del mesodermo (amarillo). La imagen de la derecha representa la neurulación primaria, con la formación de las crestas neurales (morado), que finalmente se fusionan para dar lugar a el tubo y las crestas neurales.

La neurulación primaria se inicia en la porción central para extenderse en dirección dorsal y rostral. Los extremos del tubo se definen como neuroporo anterior (rostral) y neuroporo posterior (caudal) (ilustración 4). Estos neuroporos se cierran en el día 25 y 27 respectivamente (Fotos *et al.,* 2011; Stiles & Jernigan, 2010). A ambos lados del tubo neural, se

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

desprenden las crestas neurales, de las cuales se originarán las cadenas de ganglios simpáticos y sensoriales.

La neurulación secundaria es el proceso que permite la formación de la región caudal lumbosacra a partir de un tubo denso de células mesenquimales (Osorio *et al.,* 2009).

1.4. Inducción ventral

Una vez cerrado el tubo neural se produce la inducción ventral entre la quinta y décima semana. La región rostral del tubo neural se distiende originándose las vesículas primarias. Estas vesículas primarias son el prosencéfalo, precursor del cerebro anterior, el mesencéfalo, precursor del cerebro medio y el romboencéfalo, precursor del cerebro posterior. Las vesículas están separadas entre ellas por la flexura cefálica y la flexura cervical respectivamente (Stiles & Jernigan, 2010).

Posteriormente, estas tres vesículas se dividen formando un sistema pentaventricular. El prosencéfalo se divide en el telencéfalo, que da lugar a los hemisferios cerebrales y en el diencéfalo, que da lugar al tálamo, hipotálamo, epitálamo, copas ópticas y neurohipófisis. A cada lado del telencéfalo se forman las vesículas ópticas, que originan el nervio óptico y la retina. El telencéfalo presenta un crecimiento rápido, cubriendo al resto de estructuras dándole la forma característica en "C" y favoreciendo la formación de los ventrículos laterales. El mesencéfalo no presenta más divisiones y con el tiempo disminuirá de tamaño, formando el acueducto de Silvio. El romboencéfalo se divide en el melencéfalo, que origina el tronco cerebral y el cerebelo y en el mielencéfalo, que originará la futura médula oblonga[7] (Fotos *et al.* , 2011) (ilustración 5).

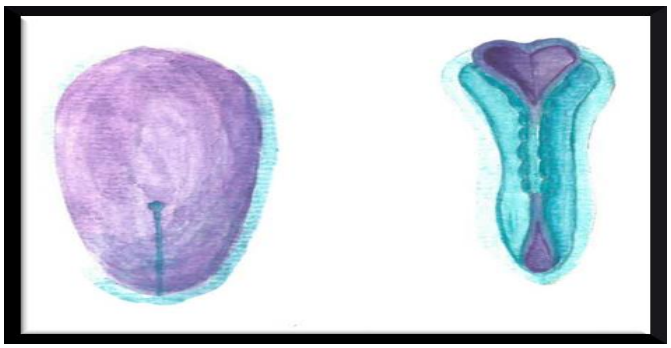

Ilustración 4. La imagen representa el proceso de la neurulación, donde el neuroectodermo plano se pliega y forma un tubo, con un neuróporo anterior (rostral) y neuróporo posterior (dorsal).

[7] *Médula oblonga:* También conocido como bulbo raquídeo. Parte terminal del tronco cerebral, que contiene fibras ascendentes sensitivas, fibras descendentes motoras y múltiples núcleos que regulan múltiples funciones vitales, tales como cardíacas, respiratorias y autonómicas.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

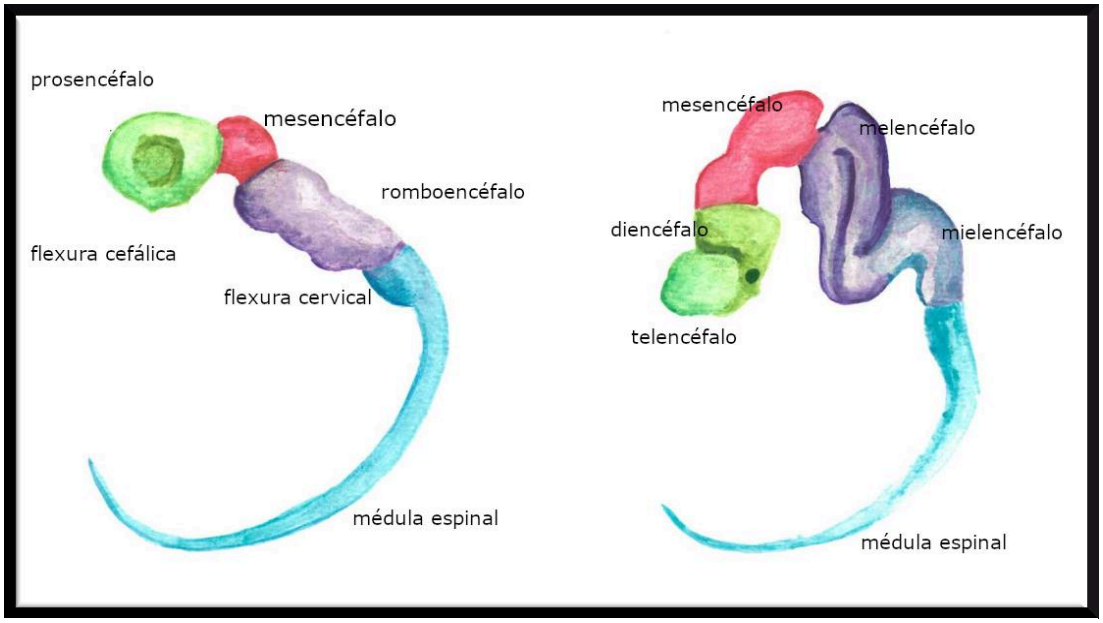

Ilustración 5. La imagen de la izquierda representa las vesículas primarias, formando un sistema triventricular. La imagen de la derecha representa las vesículas secundarias, formando un sistema pentaventricular.

2. Neurogénesis y migración

Tras el cierre del tubo neural se produce la formación de sistema ventricular primitivo. Este sistema ventricular es un elemento importante para la neurogénesis, ya que tanto la presión intraventricular como la modulación bioquímica permiten la división de los precursores neuronales en una zona conocida como matriz germinal. La matriz germinal es una estructura de tejido subependimario localizada en la base de los ventrículos laterales y está dividida en la zona ventricular y zona subventricular.

Entre la cuarta y quinta semana se produce una división simétrica del neuroepitelio alrededor del ventrículo, en una zona de la matriz germinal conocida como zona ventricular. Durante este proceso, la célula progenitora neural localizada en la zona marginal (basal no ventricular) migra hacia la zona ventricular (apical). En este momento sufre una división en dos células que migran de nuevo a la zona marginal. Este tipo de división consigue un incremento exponencial del número de células gliales radiales[8] (Budday *et al.,* 2015) (Ilustración 6).

A la quinta semana se inicia una división asimétrica: la célula progenitora neural se divide en la zona ventricular, pero tras su división una célula glial radial se mantiene en la zona ventricular mientras que la otra migra hacia la zona marginal. Esta célula migrada, conocida

[8] *Célula glial radial:* Célula progenitora primaria que pueden generar neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Igualmente sirven de vía o camino para la migración de las neuronas.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

como célula progenitora intermedia, recibe distintas señales proneurales y se diferencia en neurona. El acúmulo de estas células entre la zona ventricular y la zona marginal crea un nuevo espacio: la zona subventricular, fuente adicional de células progenitoras intermedias (Budday *et al.,* 2015) (Ilustración 6).

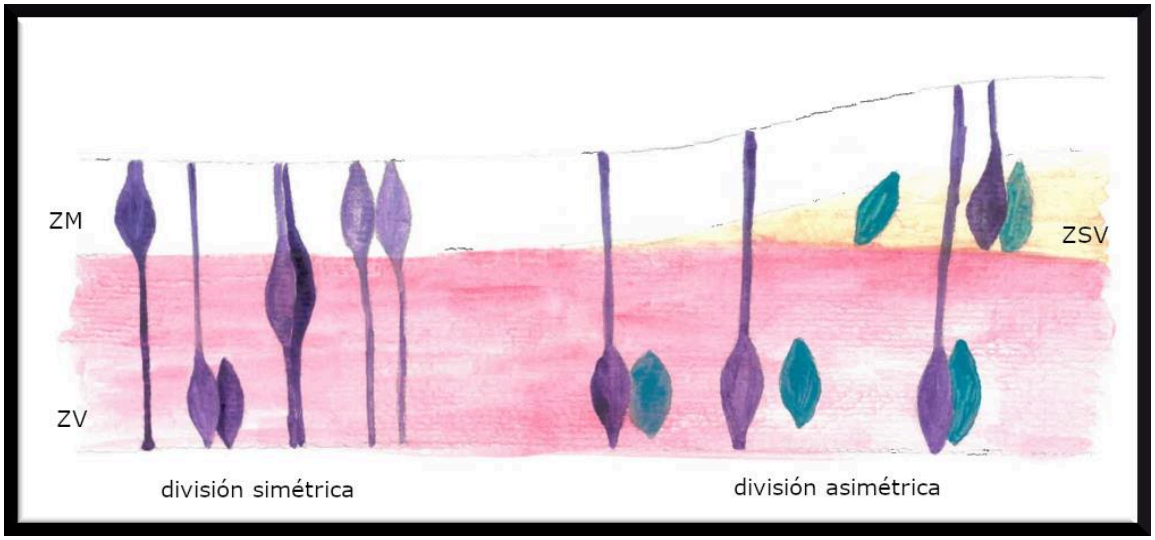

Ilustración 6. Representación de la división simétrica y división asimétrica. ZM: Zona Marginal. ZV: Zona Ventricular. ZSV: Zona Subventricular.

Esta división asimétrica permite que una célula se mantenga como célula progenitora, capaz de seguir aumentando la población celular, y otra se diferencie en neurona, que no es capaz de dividirse más. Igualmente, esta división divergente permite crear distintas estirpes celulares cerebrales (Jernigan & Stiles, 2017).

Principalmente existen dos zonas proliferativas: una zona dorsal, localizada en regiones altas del cerebro que generan neuronas excitatorias del córtex, y una zona ventral, más profunda, que genera neuronas excitatorias subcorticales e interneuronas inhibitorias (Jernigan & Stiles, 2017).

La zona ventricular genera principalmente células gliales radiales (células madre neuronales), que son capaces de generar neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, mientras que en la zona subventricular contiene progenitores neuronales intermedios, que solo son capaces de generar neuronas piramidales (Raybaud *et al.,* 2013). Antes de iniciar su migración, estas nuevas neuronas se acumulan en una zona cercana a la zona marginal, formándose el preplato. La zona ventricular se reduce a una capa de células ependimales entre la semana 25 y 27 de gestación. En este momento, la zona subventricular se convierte en la principal productora de neuronas corticales (Bystron *et al.,* 2008).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Entre la séptima y octava semana, las nuevas neuronas inician su migración hacia su destino final, acción que puede ser activa o pasiva. La migración pasiva es aquella en la que las células son empujadas de dentro a fuera, creándose un gradiente "*in-out*". De esta manera las células más viejas estarían presentes en la capa más superficial y las más jóvenes en las capas más internas de la corteza cerebral. La migración activa es aquella en las que las neuronas usan como vehículo las células gliales radiales, pudiendo cruzar todo el espesor de la corteza para alcanzar su destino final (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006). Un último tipo de migración es la tangencial, en las que las neuronas que alcanzan la zona marginal pueden viajar perpendicularmente en ese espacio hasta alcanzar su destino final.

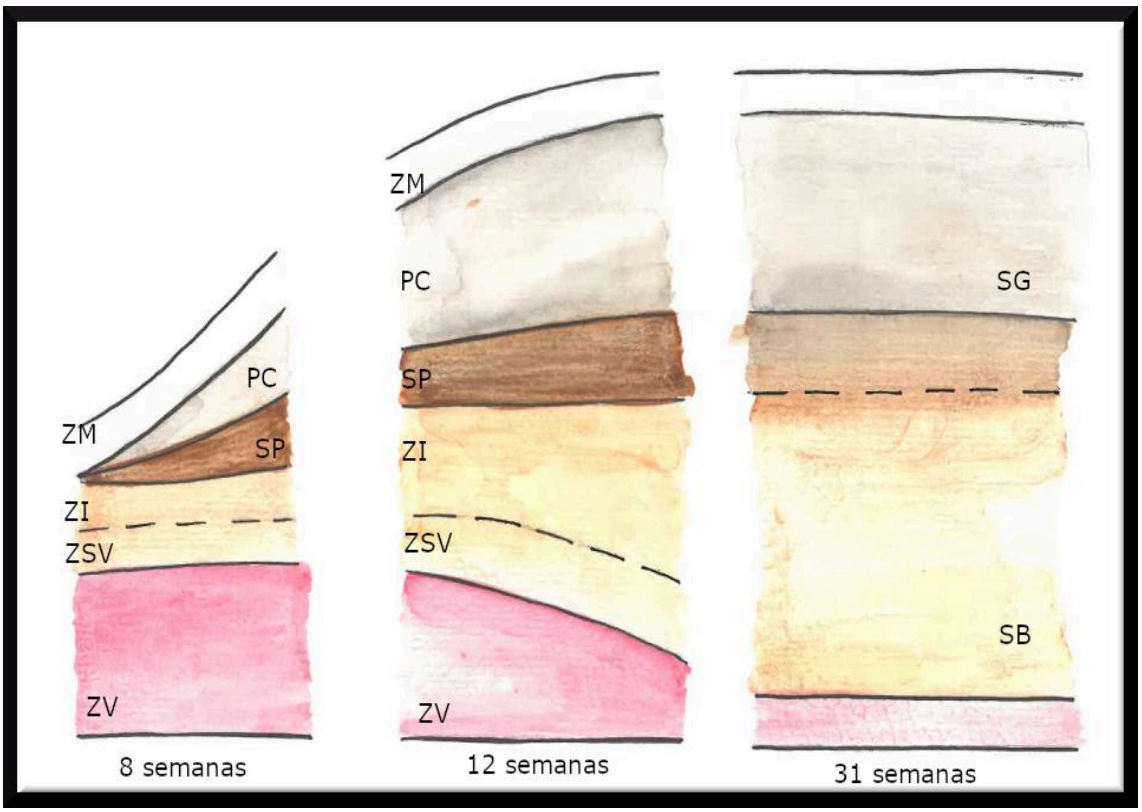

Ilustración 7. Esquema representando la ontogénesis de las capas cerebrales. A las 8 semanas se diferencia la zona ventricular (ZV), la zona subventricular (ZSV), la zona intermedia (ZI), subplato (SP), plato cortical (PC) y zona marginal (ZM). A las 12 semanas se objetiva una reducción progresiva de la zona ventricular, así como se va incrementando el plato cortical. A las 31 semanas la zona ventricular se ha reducido a una capa de células ependimales. El subplato va desapareciendo progresivamente para dar lugar a la formación de la sustancia blanca (SB) y el plato cortical conforma la corteza cerebral o sustancia gris (SG).

Esta migración forma el plato cortical, que estaría delimitado por la zona marginal en su parte superior y el subplato en su parte inferior (Raybaud *et al.,* 2013). Se ha desarrollado el córtex fetal primario donde ocurren las primeras conexiones neuronales (Borsani *et al.,* 2019). La zona marginal contiene las células de Cajal-Retzius, que controlan el posicionamiento correcto de las neuronas en la corteza cerebral (Stiles & Jernigan, 2010). A medida que avanza

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

la migración se van formando las distintas capas corticales, pudiendo ser diferenciadas de L2 a L6. La capa L1 estaría formada por la zona marginal. El resto de las capas están formado por neuronas piramidales y sus axones, que proyectan o reciben la información del exterior. Esta organización se empieza a distinguir en la semana 20 de la gestación (Raybaud *et al.,* 2013).

El subplato aumenta su espesor de manera considerable entre la semana 9 y 12 de gestación, alcanzando su grosor máximo en torno a la semana 29. Esta estructura juega un papel muy importante pues funciona como sala de espera para fibras aferentes originadas en el tálamo, hipotálamo, núcleos del tronco del encéfalo, así como fibras hemisféricas ipsilaterales y contralaterales. En el subplato también son creadas conexiones temporales implicadas en el comportamiento fetal, a diferencia del plato cortical que no contiene sinapsis en fases tempranas. Alrededor de la semana 31 de la gestación inicia su regresión, para finalmente desaparecer sobre la semana 38 de gestación. Este subplato puede permanecer presente en áreas asociativas prefrontales hasta los seis meses de vida postnatal (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006; Kostović & Judaš, 2010) (Ilustración 7).

3. Diferenciación celular cerebral

3.1. Diferenciación neuronal y sinaptogénesis[9]

La corteza cerebral presenta una organización laminar en función de su citoestructura, de manera que cada capa presenta unas neuronas destinadas a unas conexiones específicas (Raybaud *et al.,* 2013). Una vez las neuronas alcanzan su posición cortical deben de interconectarse unas con otras para establecer una red de información. Para ello desarrollan los axones y dendritas. Mientras que los axones envían la información procesada, las dendritas son las encargadas de recibir los estímulos de otras neuronas. Estas neuronas son capaces de recibir, procesar y enviar actividad eléctrica en pocos milisegundos, recibiendo señales excitatorias, inhibitorias o moduladoras de decenas a miles de neuronas, lo que permite la configuración de una red muy compleja.

Cada neurona desarrolla un axón desde el inicio de la migración. Inicialmente estos axones se conectan con otras neuronas en la zona del subplato. En la segunda mitad de la gestación ocurre la mayor parte de la sinaptogénesis, de manera que estos axones extienden sus ramas hacia sus objetivos corticales y subcorticales (Raybaud *et al.,* 2013). Las conexiones se desarrollan con un gradiente radial, formándose inicialmente en las capas más profundas y

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[9] *Sinaptogénesis:* proceso mediante el cual se forman las sinapsis neuronales.

posteriormente en las más superficiales, siendo las últimas las de la capa I. De manera similar, los tractos corticoespinales se empiezan a formar, alcanzando la región cervical en la semana 18, la región torácica baja en la semana 19 y la región lumbosacra en la semana 29 (Borsani *et al.,* 2019).

El desarrollo de las dendritas se inicia desde etapas muy tempranas de la vida fetal, de forma muy lenta durante el primer y segundo trimestre de la gestación, acelerándose durante el tercer trimestre de la gestación y primer año de vida (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006).

La sinapsis es la unidad terminal funcional donde la neurona transmite la información electroquímica desde las ramas axónicas a las ramas dendríticas de otras neuronas o células receptoras o efectoras. Una vez que el impulso eléctrico alcanza el botón axónico, se segregan unos compuestos químicos, los neurotransmisores inhibidores o excitadores, que se liberan a la hendidura sináptica. En la hendidura sináptica, estos neurotransmisores interaccionan con los receptores postsinápticos para estimular o inhibir a la neurona o célula con la que interactúan. La operatividad de la sinapsis es esencial para la transmisión del impulso eléctrico y por tanto para el correcto funcionamiento cerebral.

La sinaptogénesis empieza desde etapas muy tempranas, pero es a partir de la semana 28 cuando se inicia una explosión en este crecimiento, incrementándose hasta seis veces el número de conexiones. Alcanza su pico máximo a los tres meses de vida en la corteza visual-auditiva y a los 15 meses en la corteza prefrontal (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006), aunque pueden originarse nuevas conexiones hasta pasada la adolescencia.

Además de la organización laminar, se puede definir un mapa de la corteza cerebral basado en su función. El primer mapeo de la corteza lo realizó Brodmann, definiendo 43 áreas citoarquitectónicas mediante el examen visual por microscopía óptica. Más tardíamente se han aumentado a 150-200, incluyendo heterogeneidades dentro de cada área. Cada área se caracterizan por presentar una función y patrón de conectividad específico con respecto a funciones cognitivas o mentales, siendo reproducible entre individuos (Amunts & Zilles, 2015).

Se debe tener en cuenta que pueden existir diferencias entre sujetos, debido a una variabilidad en la función y comportamiento cerebral, lo que determina patrones de conectividad diferentes. Esto hace que la parcelación de la corteza se trate de un proceso dinámico, que puede diferir de un cerebro al otro (Amunts & Zilles, 2015).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.2. Células gliales

Las células progenitoras neurales, además de crear neuronas, generan las células macrogliales: oligodendrocitos, astrocitos y células ependimales. Las células microgliales son originadas en la médula ósea, pero colonizan el sistema nervioso desde etapas muy tempranas. Una vez finalizada la neurogénesis cortical, en la segunda mitad de la gestación se inicia la formación de los progenitores intermedios gliales, que darán lugar a los diferentes subtipos de células.

3.2.1. Oligodendrocitos y mielinización

Las vainas de mielina, producidas por los oligodendrocitos maduros, envuelven a los axones neuronales de manera discontinua. En las regiones del axón en las que no están presentes estas vainas, se acumulan los canales iónicos, permitiendo una progresión saltatoria del potencial de acción y una conducción más rápida del impulso eléctrico.

En la semana 10 se puede detectar el primer progenitor de oligodendrocito en la zona subventricular, aumentando su proliferación en la semana 15. Estos progenitores se transforman en precursores tardíos de oligodendrocitos y en los pre-oligodendrocitos, concentrándose en el subplato entre las 20 y 22 semanas de gestación, lo que hace suponer, que el subplato no solo es una zona importante para la creación de conexiones transitorias, sino también para la maduración de los oligodendrocitos (Jakovcevski, 2009).

Finalmente, estos progenitores se transforman en oligodendrocitos maduros productores de mielina, que se localizan en la zona intermedia al inicio de la semana 30. La mielinización comienza alrededor la semana 32 (Budday *et al.,* 2015), e inicialmente está restringida a la zona periventricular (Back *et al.,* 2001). La formación de las vainas de mielina permite la transformación de la zona intermedia en la sustancia blanca[10]. Este fenómeno se mantiene como un proceso vigoroso durante el primer año de vida, enlenteciéndose más tardíamente y manteniéndose hasta cuatro décadas hasta finalizar su desarrollo (Jernigan & Stiles, 2017).

Se ha demostrado que los pre-oligodendrocitos son una población celular más sensible al daño isquémico que los oligodendrocitos maduros (Back *et al.,* 2001; Fern & Möller, 2000).

[10] *Sustancia blanca:* tejido cerebral que contiene los axones neuronales y las vainas de mielina, situado en la capa interna del SNC y en la capa externa de la médula espinal. Estas vainas de mielina le confieren ese color blanco por el que reciben su nombre.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Para que se desencadene el proceso de mielinización no solo es importante la maduración de los oligodendrocitos, siendo también necesario la expresión de señales moleculares por parte de los astrocitos y la expresión de señales generadas por neuronas con potenciales de acción (Jakovcevski, 2009).

3.2.2. Astrocitos

Son las células más abundantes del sistema nervioso. Clásicamente se les han definido funciones para optimizar el entorno neuronal como mantener el pH y la estabilidad iónica, facilitar el metabolismo y transporte de glucosa y substratos, así como aclarar los desperdicios generados por las neuronas, tanto metabólicos como neurotransmisores. Más recientemente, se les han destinados otras funciones de vital importancia para el funcionamiento y especialización de las conexiones cerebrales. Igualmente se podrían relacionar con una regulación de la neurogénesis y migración neuronal antes de que iniciasen su actividad específica como astrocitos (Nedergaard *et al.,* 2003).

El número de astrocitos se incrementa de manera exponencial después del nacimiento (Jernigan & Stiles, 2017). Podrían estar relacionados con la formación de las sinapsis de vías excitatorias e inhibitorias, así como con la maduración y funcionamiento de estas, convirtiendo las sinapsis silentes en funcionantes. Los astrocitos contactan estrechamente con las espinas dendríticas y podrían responder a la actividad sináptica, así como regular la neurotransmisión. También se han relacionado con la estabilización de estas espinas dendríticas, haciéndolas más estables (Clarke & Barres, 2013). Los astrocitos también juegan un papel importante en la eliminación de las sinapsis, tanto por emisión de señales que permitan a la microglía[11] su fagocitosis, como por la fagocitosis directa (Clarke & Barres, 2013).

3.2.3. Células ependimales

Como anteriormente mencionamos, la zona ventricular se reduce a una capa de células ependimales entre la semana 25 y 27 de gestación, formando la pared del sistema ventricular (Bystron *et al.,* 2008). Estas células presentan unos cilios que facilitan el movimiento del líquido cefalorraquídeo dentro del sistema ventricular (Jernigan & Stiles, 2017).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[11] *Microglía:* células que componen el sistema inmunitario del sistema nervioso central, con capacidad fagocitaria y de soporte.

4. Neurotransmisores

Los neurotransmisores juegan un papel importante en el desarrollo del SNC y están presentes en el entorno bioquímico desde etapas muy tempranas, incluso antes de que las conexiones sinápticas se empiecen a establecer y funcionar. Están implicados en la modulación de la neurogénesis, migración, desarrollo morfológico, sinaptogénesis y maduración de las sinapsis. Sus niveles se incrementan de manera exponencial a medida que ocurre la sinaptogénesis. El tipo de neurotransmisor expresado por los precursores neuronales depende principalmente de factores liberados por el tejido en el que se encuentran (Herlenius & Lagercrantz, 2001).

4.1. Glutamato

El glutamato es un aminoácido excitatorio, principal neurotransmisor expresado en las neuronas piramidales. Presenta su acción sobre receptores ionotrópicos[12] y metabotrópicos[13]. Dentro de los ionotrópicos, los receptores AMPA y de kianato son los más predominantes en etapas precoces. Permiten la entrada de calcio directamente a través de la apertura de su canal o bien indirectamente, mediante la apertura de canales voltaje-dependientes.

A medida que se va produciendo la maduración neuronal, los receptores AMPA se vuelven impermeables al calcio y el receptor NMDA empieza a ser predominante. La activación de los receptores NMDA (ionotrópicos) permite la apertura de canales de sodio y calcio, con entrada de estos en la célula. Este fenómeno desencadena una potenciación de larga duración y está relacionados con la plasticidad neuronal y el desarrollo de la memoria (Jansson *et al.,* 2013).

El glutamato presenta una acción sobre la modulación de la neurogénesis, presentando un efecto opuesto en función de la zona sobre la que actúe. La actuación sobre los receptores AMPA/kianato produce un aumento de la proliferación de las células radiales en la zona ventricular y un aumento de las células que reentran en el ciclo celular [14]. Simultáneamente se produce una inhibición de la proliferación de la zona subventricular. Esto

[12] *Ionotrópico:* receptores que forman canales iónicos de apertura directa y permiten su paso a través de la membrana celular.
[13] *Metabotrópico:* receptores que ejercen su acción ligados a una proteína G de membrana, que inducen la activación de canales de calcio y la movilización de calcio intracelular.
[14] *Ciclo celular:* proceso mediante el cual la célula se prepara para la división y generar dos células idénticas. Contiene distintas fases: G1, la célula se prepara para dividirse; S, la célula realiza una copia de su material genético; G2, la célula condensa su material genético y se prepara para la división celular; M, la célula entra en fase de mitosis, dando lugar a dos células idénticas.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

consigue que aumente la reserva de precursores neuronales que acabarán diferenciándose en neuronas (Haydar *et al.,* 2000).

A medida que se reducen las concentraciones de glutamato, se produce un alargamiento del ciclo celular, que promueve a la diferenciación neuronal en la zona ventricular. Esta reducción favorece el inicio de la proliferación en la zona subventricular, ya que desaparece el efecto inhibitorio (Haydar *et al.,* 2000). Este cambio de concentración del glutamato podría deberse a la formación progresiva de la zona intermedia, que actuaría como barrera para los neurotransmisores (ilustración 8).

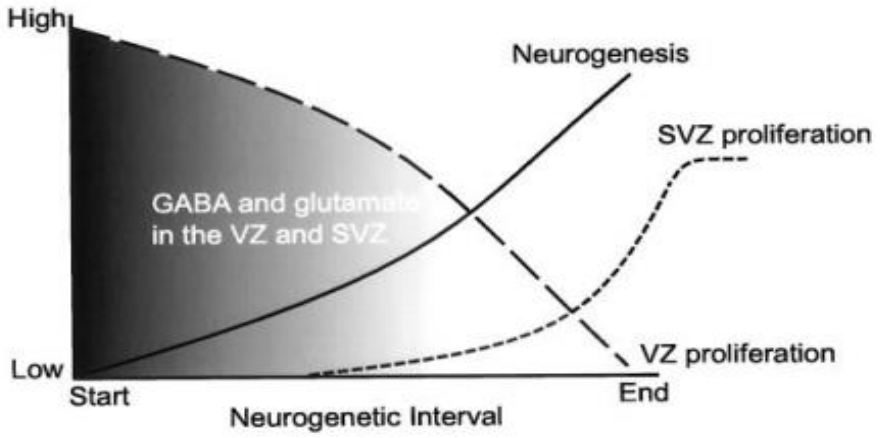

Ilustración 8. En la gráfica se muestra como altas concentraciones de GABA y glutamato en la zona ventricular (VZ) y en la zona subventricular (SVZ) permiten una alta proliferación de progenitores en la zona ventricular (VZ). A medida que dicha concentración va disminuyendo, se favorece la neurogénesis de esos progenitores de la zona ventricular, así como se inicia progresivamente una proliferación de los progenitores localizados en la zona subventricular (Grafica tomada de Haydar et al., 2000, p. 5772).

La activación de los receptores AMPA/kianato podrían tener importancia en la movilidad celular y el crecimiento del cono celular, así como la activación de los receptores metabotrópicos estaría relacionada con la expansión de los procesos de las células radiales gliales (Jansson *et al.,* 2013). Antes de que los receptores AMPA se conviertan en impermeables, modulan la diferenciación neuronal y el desarrollo de las ramas dendríticas (Jansson & Åkerman, 2014).

Los receptores NMDA, predominantes en las neuronas jóvenes, y los receptores metabotrópicos están relacionados con la modulación de la migración neuronal mediante la activación del flujo de calcio (Hirai *et al.,* 1999; Kihara *et al.,* 2002).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La combinación del estímulo del glutamato y ácido Gamma-aminobutírico (GABA) durante etapas precoces estaría asociado con la especificación en el perfil de neurotransmisores generados por las neuronas, por lo que la supresión de su efecto provocaría una disminución de la expresión de neurotransmisores inhibidores y un aumento de la expresión de neurotransmisores excitadores (Root *et al.,* 2008).

4.2. GABA

GABA es el principal neurotransmisor inhibidor en el SNC del adulto, debido a su efecto sobre los canales iónicos, consiguiendo bajas concentraciones de cloro intracelular y por tanto la hiperpolarización de la neurona. Sin embargo, durante el periodo de neurodesarrollo su efecto es inverso: incrementa el cloro intracelular produciendo la despolarización y excitación neuronal (Ascenzi & Bony, 2017). El cambio de la polaridad GABA se consigue mediante la maduración de los transportadores de cloro y potasio NKCC1 y KCC2 durante el periodo postnatal (Ben-Ari *et al.,* 2012).

GABA actúa sobre varios tipos de receptores. Los receptores $GABA_A$ ionotrópicos y $GABA_B$ metabotrópicos se han podido identificar activos durante el periodo del neurodesarrollo. La activación de los primeros produce la apertura de canales de cloro, despolarización de la membrana, apertura de los canales de calcio e incremento del calcio intracelular. Los segundos actúan mediante la interacción con el complejo proteína G de membrana, que activan los canales de potasio, permitiendo la entrada de calcio en las células. (Gaiarsa & Porcher, 2013). Existe un tercer receptor GABAc ligado a canales de cloro (Behar *et al.,* 1996).

Similar a la actuación del glutamato, la activación de los receptores $GABA_A$ tienen un efecto sobre la proliferación de los progenitores opuestas en la zona ventricular y subventricular. Al inicio del desarrollo fetal, la alta concentración de GABA induce a un aumento de la proliferación de la zona ventricular y a medida que sus concentraciones disminuyen, favorece que los progenitores de la zona ventricular generen neuronas finales y que la zona subventricular aumente su proliferación de progenitores neuronales y gliales (Haydar *et al.,* 2000).

El neurotransmisor GABA también está implicado en la migración neuronal, en función del tipo de receptor sobre el que actúe. Mientras que la interacción sobre receptores $GABA_{A/C}$ facilitaría la salida de las células de la zona ventricular/subventricular hacia la zona intermedia, la interacción con los receptores $GABA_B$ generarían una señal para permitir el paso de la zona

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

intermedia hacia el plato cortical. De manera opuesta, la interacción con los receptores $GABA_A$ en el plato cortical generarían una señal de *stop* para esa migración (Behar, 2000).

Los agonistas[15] GABA también podrían ejercer un efecto sobre las células de Cajal-Retzius y otras neuronas localizadas en la capa I, permitiendo la liberación de factores quimiotácticos[16] al espacio extracelular (Heck *et al.,* 2006). La acción GABA no solo modula la migración radial de las neuronas corticales, sino que también estaría relacionado con la migración tangencial de las interneuronas (Cuzon *et al.,* 2006). Además, estas interneuronas podrían ir aumentando la sensibilidad de sus receptores GABA a medida que avanzan en la migración. Al igual que ocurre con el glutamato, el estímulo GABA también estaría relacionado con la especificación en el perfil de neurotransmisores de las neuronas (Root *et al.,* 2008).

Otro fenómeno modulado por GABA es la maduración neuronal mediante el crecimiento del árbol dendrítico, el crecimiento axonal y modulación de la polarización tanto de dendritas como de axones. Déficits de este neurotransmisor produce atenuaciones del árbol dendrítico y axonal en las neuronas gabaérgicas (Gaiarsa & Porcher, 2013; Maric et al., 2001).

Por último, estos receptores también podrían modular la sinaptogénesis, de manera que déficits de GABA podrían disminuir las sinapsis gabaérgicas entre las interneuronas y las neuronas piramidales (Chattopadhyaya *et al.,* 2007). Estos efectos sobre la maduración, crecimiento dendrítico/axonal y sinaptogénesis están directamente relacionados con la plasticidad cerebral.

4.3. Glicina

La glicina actúa sobre los receptores postsinápticos controlando la transmisión de los estímulos sensoriales y motores en la médula espinal. Existen otras moléculas que actúan sobre estos receptores, como la taurina, la d-serina y la β-alanina y que están presentes de manera abundante en el cerebro en desarrollo.

En la etapa del desarrollo precoz existen receptores de glicina fuera de las sinapsis, distribuidos de manera amplia en los progenitores basales y apicales, neuronas del plato cortical y células de Cajal-Retzius (Avila *et al.,* 2014). Durante el desarrollo y de manera similar a la activación de los receptores $GABA_A$, la activación del receptor de glicina produce una

[15] *Agonista:* molécula que favorece la activación del receptor al que se une. Contrario a antagonista.
[16] *Quimiotáctico:* sustancia que induce a una célula a migrar hacia un órgano diana.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

despolarización de la célula por entrada de cloro, como consecuencia la apertura de canales de calcio y la entrada de éste dentro de la célula.

Como anteriormente hemos mencionado, los progenitores apicales pueden desarrollar una división simétrica o asimétrica. Con el bloqueo de los receptores de glicina se favorece el cambio de la división simétrica a asimétrica de manera prematura. Esto favorece una disminución de la concentración de progenitores apicales, así como su diferenciación precoz en neuronas, disminuyendo la producción de progenitores basales y por tanto la cantidad de neuronas piramidales finales. Los progenitores basales también se diferencian precozmente en neuronas finales (Avila *et al.,* 2014).

La activación de los receptores de glicina se ha relacionado con la migración tangencial de las interneuronas y la migración radial neuronal (Avila *et al.,* 2013). También podría tener un papel importante en la maduración neuronal, encargándose de la modulación de la formación de las arborizaciones dendríticas, tanto en neuronas piramidales como interneuronas. Defectos en los receptores de glicina podrían suponer un aumento de la longitud y complejidad de las arborizaciones dendríticas. Esto supondría alteraciones en la sinaptogénesis y del balance excitatorio/inhibitorio (Morelli *et al.,* 2016).

4.4. Noradrenalina y adrenalina

Estas dos catecolaminas actúan sobre los tres subtipos receptores adrenérgicos (α1, α2 y β), ligados a una proteína G de membrana. Existen altos niveles de estos receptores en las distintas zonas transitorias del cerebro durante el desarrollo fetal (Lidow & Rakic, 1994).

Los receptores α1 han podido ser identificados en la zona ventricular y zona subventricular, así como las fibras noradrenérgicas a estas zonas (Lidow & Rakic, 1994; Pabbathi *et al.,* 1997). Están presentes en altas concentraciones cuando la diferenciación neuronal aún no se ha iniciado, estimulando la proliferación de los progenitores neuronales (Pabbathi *et al.,* 1997). Además, la acción sobre estos receptores podría promover un efecto protector contra la muerte celular de los progenitores neuronales (Ohashi *et al.,* 2007) así como promover el aumento de síntesis de DNA en estas células (Popovik & Haynes, 2000). Junto a su efecto en la proliferación de progenitores neuronales y gliales, interfieren en su diferenciación a neuronas, astrocitos y oligodendrocitos (Gupta *et al.,* 2009).

Los receptores β predominan en la zona del subplato y comienzan a expresarse cuando disminuye la tasa de proliferación celular. Podrían estar relacionados con la liberación de

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

factores que promueven la diferenciación, migración y sinaptogénesis (Lidow & Rakic, 1994). Los receptores α1 también podrían mediar la migración celular de los progenitores neuronales (Hiramoto *et al.,* 2008).

4.5. Dopamina

La dopamina está presente desde etapas muy precoces de la gestación, al igual que las proyecciones dopaminérgicas en la corteza frontal y del núcleo estriado. Presenta un efecto modulador de la neurogénesis en la corteza prefrontal y en la eminencia gangliónica[17]. La activación de los receptores D1 favorecen la diferenciación neuronal y la activación de los receptores D2 promueven la proliferación de los progenitores neuronales y gliales (Money & Stanwood, 2013; Popolo *et al.,* 2004).

Las interneuronas GABAérgicas expresan receptores de dopamina y podrían mediar en la migración tangencial (Crandall *et al.,* 2007; Hiramoto *et al.,* 2008). La activación de los receptores de dopamina podría modular el crecimiento axonal y dendrítico (Li *et al.,* 2013), al igual que influye en la formación de las espinas dendríticas y las conexiones sinápticas en el córtex frontal y estriado (Money & Stanwood, 2013). Este fenómeno contribuye a la plasticidad neuronal.

4.6. Serotonina

La serotonina está presente desde etapas muy tempranas de la gestación. Se trata de una monoamina que ejerce su acción sobre distintos tipos de receptores metabotrópicos e ionotrópicos. Este neurotransmisor podría tener un papel importante en establecer el número inicial de progenitores neuronales o bien en modificar la duración del ciclo celular de estos progenitores (Vitalis & Parnavelas, 2003).

Igualmente podría regular la migración de las neuronas piramidales mediante la modulación de sustancias de adhesión y reconocimiento (Vitalis & Parnavelas, 2003). Con respecto a las interneuronas, el déficit de serotonina podría retrasar su incorporación en la corteza cerebral, al igual que alterar su distribución en el subplato y zona intermedia. Pero finalmente no afectaría a la distribución final (Vitalis *et al.,* 2007).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[17] *Eminencia gangliónica:* elemento transitorio y proliferativo del telencéfalo en desarrollo, localizado en la pared lateral de las astas frontales de los ventrículos laterales.

Su acción podría modular la diferenciación y morfología tanto de neuronas glutamatérgicas como de neuronas GABAérgicas, interfiriendo en la complejidad de las ramas dendríticas (Vitalis *et al.,* 2007). La serotonina también ha demostrado que protege de la muerte neuronal cortical, facilitando la supervivencia de las neuronas glutamatérgicas (Dooley *et al.,* 1997; Vitalis & Parnavelas, 2003) y podría tener un efecto en la modulación de la actividad glial (Dooley *et al.,* 1997).

Es necesario destacar que la mayoría de estos fenómenos regulados por los neurotransmisores han sido demostrados *in vitro*, existiendo pocos estudios *in vivo* que puedan confirmarlos, y en algunos casos los resultados encontrados son contradictorios (Cancedda *et al.,* 2007).

5. Girificación

A partir de la semana 16 se inicia la girificación, evento mediante el cual se produce la formación de los surcos y giros que le dan la morfología característica a la corteza cerebral. Este desarrollo no finaliza en la etapa fetal, sino que continúa durante el primer año de vida. Inicialmente se forman los surcos primarios y posteriormente los secundarios y terciarios (Budday *et al.,* 2015). Mientras que las circunvoluciones primarias y secundarias son relativamente constantes en su forma y localización, las terciarias son más arbitrarias (Richman *et al.,* 1975). Este fenómeno permite una mayor área de superficie cortical con respecto al volumen cerebral.

La girificación comienza cuando la migración de la mayoría de las neuronas corticales se ha completado. Se han postulado distintos mecanismos que podrían favorecer este proceso de plegamiento cortical, que pueden desarrollarse de manera simultánea (Budday *et al.,* 2015; Garcia *et al.,* 2018), estos son:

- Expansión tangencial*:* Una vez que las neuronas alcanzan la corteza cortical inician su maduración, desencadenándose el desarrollo de las arborizaciones dendríticas. Esta maduración produce una expansión tangencial de la superficie cortical con respecto al núcleo (subplato, capa interna, zona subventricular/ventricular). Se ha descrito que esa expansión tangencial es más rápida en las capas externas de la corteza que en las capas internas (Richman *et al.,* 1975). Si la superficie se expande tangencialmente más rápido que el núcleo, se desencadena un estrés sobre la superficie y por tanto una compresión que produce el plegamiento. De igual

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

manera, sobre el núcleo de desarrolla un estrés radial que desencadenaría un crecimiento en esa dirección (Bayly *et al.,* 2013).

- Expansión radial: La expansión tangencial podría verse aumentada por intercalarse neuronas migradas de manera radial. Las células gliales radiales localizadas en la zona subventricular, además de estar implicadas en la neurogénesis, sirven de vehículo para el transporte radial de esas nuevas neuronas. Esto favorece que las neuronas se vayan intercalando en su posición final de la corteza, aumentando la superficie del área cortical y empujando a las neuronas vecinas de manera tangencial (Striedter *et al.,* 2015).

La aparición de las circunvoluciones terciarias (más aleatorias) parecen estar relacionadas con estrés inducido por el crecimiento. Sin embargo, la aparición de las circunvoluciones primarias y secundarias (más estables en forma y localización) podrían estar relacionadas con varios aspectos:

- En los surcos es más frecuente la apoptosis o muerte celular programada, mientras que en la cresta de los giros es más frecuente la migración tardía de neuronas y un mayor desarrollo del subplato (Raybaud *et al.,* 2013).
- La proliferación celular es heterogénea en la zona subventricular en surcos y giros. De esta manera existe una mayor proliferación de células gliales radiales en los incipientes giros que en los surcos, favoreciendo una mayor población neuronal en las crestas de los giros (Smart & McSherry, 1986).
- La expansión radial y tangencial también podría ser heterogénea entre giros y surcos (Bayly *et al.,* 2013).

Existen dos aspectos adicionales que influyen en el nivel de plegamiento cortical: el grosor y la dureza relativa de la capa cortical. Con respecto al grosor, cuanto más delgada sea la superficie cortical, mayor nivel de plegamiento. Existen diferencias regionales de grosor a nivel del córtex que podría favorecer que el plegamiento se iniciara en determinadas zonas, variando el grosor entre circunvoluciones y surcos. La profundidad del surco y la distancia entre circunvoluciones varía en función del grosor (Tallinen *et al.,* 2014).

De la misma manera, la dureza relativa juega un papel importante. A pesar de que la superficie cortical y la sustancia blanca presentan la misma dureza en la etapa adulta, entre la semana 22 y 38 la superficie cortical podría ser ligeramente más dura que la base sobre la que se apoya, lo que favorece su plegamiento (Budday *et al.,* 2015).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La sustancia blanca probablemente responde a esa tensión con el crecimiento de los axones hacia una dirección, pero sin ser ellos la causa que inicie el plegamiento cortical (Garcia *et al.,* 2018). Sin embargo, esta tensión radial si puede jugar un papel en mantener la forma de los giros y limitando la expansión del córtex (Xu *et al.,* 2010). Mientas que la corteza cerebral está sometida a una compresión, en la sustancia blanca existe una tensión radial debajo de los giros y una tensión circunferencial debajo de los surcos (Tallinen *et al.,* 2014).

6. Eventos regresivos

El proceso de proliferación de los distintos elementos neuronales debe estar contrarrestado con un proceso de regresión para alcanzar un equilibrio, en el cual, cerca de la mitad de las células y conexiones neuronales son eliminadas sistemáticamente (Jernigan & Stiles, 2017). Principalmente se desarrollan tres procesos: apoptosis celular, eliminación de sinapsis, ramificaciones y retracción axonal.

6.1. Apoptosis celular

La apoptosis celular implica la muerte celular programada. Esta apoptosis se ha documentado tanto en neuronas como en progenitores neuronales, jugando un papel importante en el control del número final de células. Este evento se ha documentado desde etapas muy iniciales del desarrollo en la zona ventricular y subventricular (Rakic & Zecevic, 2000), así como en neuronas definitivas con la finalidad del aclaramiento de sinapsis y especialización de territorios de la corteza cerebral. Al reducir el número de competidores, las conexiones sinápticas generadas serían más eficientes (Rakic & Zecevic, 2000).

La muerte celular programada sería especialmente importante para la eliminación de poblaciones celulares con una función transitoria, como células de la zona marginal o subplato (Rakic & Zecevic, 2000). También se ha postulado como un mecanismo para la corrección de errores de la migración neuronal, errores de la dirección de los axones o errores de la inervación de sus objetivos (Buss *et al.,* 2006).

6.2. Eliminación de sinapsis y ramificaciones

La eliminación de sinapsis y ramificaciones en zonas con un exceso de conexiones es una alternativa a la apoptosis para reducir el número de sinapsis. Se trata de un proceso dinámico, donde existe una continua destrucción y formación de las mismas, que permite una reorganización y refinamiento de la red cerebral. Este proceso es la base de la plasticidad

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

neuronal. De esta manera, las conexiones sinápticas más fuertes tienden a reforzar esa conexión, mientras que las conexiones más débiles tienden a desmontarse y replegar las arborizaciones axonales (Low & Cheng, 2006). Este fenómeno se inicia en la etapa más tardía de la gestación y se mantiene hasta la etapa adulta. Los estímulos ambientales son la base para el refinamiento de las conexiones y permiten el aprendizaje del individuo (Jernigan & Stiles, 2017).

6.3. Retracción axonal

Inicialmente, las neuronas extienden sus axones a más objetivos de los necesarios. A medida que se produce la maduración cerebral se desencadena el proceso de retracción axonal, donde el axón que no es útil se convierte en más delgado que su vecino, formando en su zona distal un bulbo de retracción (Low & Cheng, 2006).

La microglía juega un papel importante en estos fenómenos de regresión, ya que se encarga de fagocitar los restos generados tras la apoptosis y el aclaramiento de las sinapsis (Tremblay *et al.,* 2011). Además, es capaz de generar factores citotóxicos[18] que activarían la apoptosis y factores tróficos[19] necesarios para la supervivencia de las neuronas y células gliales (Rakic & Zecevic, 2000).

Tras el nacimiento, el número neuronal se mantiene relativamente constante y el crecimiento cerebral principalmente depende del incremento de la mielinización y de las conexiones sinápticas.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[18] *Factor Citotóxico:* sustancia que presenta un efecto tóxico en determinadas células.

[19] *Factor Trófico*: sustancias que favorecen la proliferación celular, supervivencia, migración, diferenciación celular, e incluso en determinadas situaciones, la apoptosis controlada.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

III. NEURODESARROLLO EN LA INFANCIA

En este capítulo realizaremos una aproximación a como se produce el neurodesarrollo normal en las distintas áreas durante la infancia. Secundariamente realizaremos una descripción de las distintas áreas o circuitos cerebrales que sustentan el desarrollo y el funcionamiento de las distintas tareas cerebrales.

Tras el nacimiento y durante la primera infancia el sistema nervioso continua su maduración mediante el desarrollo de las sinapsis, el crecimiento de las espinas dendríticas y la mielinización de la sustancia blanca. De la misma manera, los fenómenos regresivos permiten el refinamiento de la red cerebral mediante el aclaramiento de sinapsis más débiles y el reforzamiento de las sinapsis más fuertes. La combinación de estos fenómenos progresivos y regresivos permiten un crecimiento cerebral rápido, de manera que a los dos años ha alcanzado el 80% de su volumen, a los 5 años el 90% y a los seis años el 95% (Lenroot & Giedd, 2006).

La sustancia blanca tiende a aumentar su tamaño de manera rápida debido a la mielinización, que se incrementa homogéneamente en todo el territorio cerebral (Lenroot & Giedd, 2006). Sin embargo, los axones sensitivos podrían presentar mielinización antes que los motores, los tractos de proyección[20] antes que los de asociación[21] y las regiones occipitales antes que las fronto-temporales (Volpe, 2000).

[20] *Tractos de proyección:* Axones que descienden desde estructuras cerebrales hasta el tronco cerebral o la médula y axones que ascienden desde el tronco cerebral y la médula hasta estructuras cerebrales.
[21] *Tractos de asociación:* Axones encargados de conectar distintas estructuras de ambos hemisferios cerebrales.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La sustancia gris[22] tiende a disminuir su volumen con la edad y podría ser debido a los fenómenos regresivos que consiguen el refinamiento de las sinapsis. Esta disminución es menos prominente que el incremento de la sustancia blanca y empieza a producirse una vez que el cerebro ha controlado su crecimiento (Sowell *et al.,* 2002).

La maduración de la corteza cerebral es una combinación de la formación de nuevas sinapsis y aclaramiento de las más débiles, produciéndose de manera escalonada en los distintos territorios, primero en la corteza sensitivo-motora, seguida de las zonas de asociación parietal y temporal. La última zona en madurar es la corteza prefrontal, encargada del control de los impulsos, juicio y toma de decisiones. Los ganglios basales, amígdalas e hipocampo también presentan su maduración durante la infancia (Lenroot & Giedd, 2006).

Durante los primeros años de vida, el neurodesarrollo se ve favorecido por factores intrínsecos como la carga genética y factores extrínsecos como la interacción con el medio, estimulación, entorno cultural, personalidad de los padres, métodos de crianza y entorno afectivo. Gracias a la maduración cerebral, los niños alcanzan de manera progresiva una serie de hitos del desarrollo que pueden ser evaluados en las siguientes áreas: psicomotor grueso, psicomotor fino, cognitivo y psicosocial-conductual. Estos hitos del desarrollo suelen aparecer de manera secuencial y predictiva. De esta manera, suelen progresar de cefálico a caudal, de proximal a distal y de acciones reflejas a acciones específicas y con un objetivo (Iceta, 2009).

1. Desarrollo psicomotor

En el desarrollo de la psicomotricidad estarían implicadas distintas estructuras (Burr & Choudhury, 2022):

- Corteza motora y premotora. Se tratan de los centros corticales que inician el movimiento
- Cerebelo. Permite la coordinación del movimiento, sobre todo en los movimientos finos planeados con anterioridad.
- Ganglios Basales. Implicados en el control de la postura, coordinación de los movimientos voluntarios e implicados en el inicio y finalización de los movimientos.
- Sistema visuo-espacial. La retroalimentación visual constituye un papel importante para el desarrollo de la psicomotricidad fina, pero no imprescindible.

[22] *Sustancia gris*: tejido cerebral que contiene la mayoría de los cuerpos celulares y tiene un color característico gris. Se sitúa en la posición periférica en el tejido cerebral y en la posición central en la médula espinal.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Sistema sensorial. La propiocepción, la sensación táctil y nociceptiva generan una retroalimentación necesaria para el correcto desarrollo de la psicomotricidad fina.

El desarrollo de la psicomotricidad, tanto grosera como fina, permite la evolución de otras áreas del desarrollo como la cognición y el lenguaje. Esto podría estar en relación con la maduración de los ganglios basales, ya que estos conectan con zonas ejecutivas de los lóbulos frontales, implicados en el desarrollo cognitivo y del lenguaje (Ghassabian *et al.,* 2016).

1.1. Desarrollo psicomotor grueso

Consiste en el desarrollo de aquellos movimientos en los que se deben activar un gran grupo de músculos para su ejecución. Permiten el mantenimiento de la postura, cambios de la posición y localización del cuerpo. Su objetivo es conseguir movimientos voluntarios y obtener independencia.

Durante los dos primeros meses, los movimientos del lactante son suaves y delicados, facilitando el desarrollo de la propiocepción[23] y cinestesia[24]. Una vez que los reflejos primitivos desaparecen, se comienzan a desarrollar movimientos voluntarios. Otro aspecto que ayuda a su desarrollo es la aparición del equilibrio (Gerber *et al.,* 2010; Iceta, 2009).

Los lactantes empiezan a ser conscientes de que cada acción tiene su efecto y comienzan a repetir movimientos que desencadenan una acción específica de manera exitosa. Mediante ensayo-error dibujan un conjunto de esquemas de asimilación y organizan lo real según estructuras espaciotemporales o casuales. De esta manera empiezan a desarrollar la inteligencia sensorimotora (Piaget, 2015). En esta fase aún no interviene aspectos cognitivos como la representación y el conocimiento.

Durante los dos primeros años de vida, los lactantes pasan de estar tendidos a sentarse, gatear, mantenerse de pie y poder caminar con y sin ayuda (Onis, 2007). Existen variaciones en la frecuencia y tiempo de aparición de estos hitos. En los siguientes años, los infantes van desarrollando el equilibrio, la coordinación, la velocidad y la fuerza para poder conseguir movimientos groseros más complejos.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[23] *Propiocepción:* Capacidad cerebral de conocer la posición exacta de las partes del cuerpo en todo momento.
[24] *Cinestesia:* Conjunto de sensaciones generadas por músculos y articulaciones que informan sobre la posición de las partes del cuerpo en el espacio.

1.2. Desarrollo psicomotor fino

Consiste en el desarrollo de movimientos refinados y precisos mediante el uso de las manos o de un grupo pequeño de músculos. Estas habilidades no se generan de manera aislada, requieren del desarrollo de la psicomotricidad grosera, la cognición y la percepción visual (Gerber *et al.,* 2010).

Las manos son el principal ejecutor de la psicomotricidad fina, y la adquisición de estas habilidades permitirá explorar, solucionar problemas, crear y realizar tareas autóctonas (Gerber *et al.,* 2010).

2. Desarrollo cognitivo

La cognición es la capacidad que tenemos los seres humanos para procesar la información obtenida mediante el aprendizaje y la experiencia, integrarlo en nuestra memoria, desarrollando así el conocimiento. Se trata de la base de la inteligencia y se fundamenta en distintos aspectos (Wilks *et al.,* 2010):

- Memoria que implica la codificación, almacenamiento y recuperación de la información.
- Representación mental de objetos o ideas sin ser visualizadas.
- Control de la atención para poder focalizarla sobre el aprendizaje.
- Velocidad de procesamiento, que conecta las anteriores. Este aspecto es la primera limitante de la inteligencia.

El desarrollo cognitivo, al igual que el motor, presenta una evolución progresiva, pero de aparición más sutil. A medida que los niños van experimentando con el mundo que les rodea, mediante el aparato motor y sensitivo, van asimilando información y acomodándola en sus estructuras mentales. En esta fase sensorimotora se produce el desarrollo progresivo del concepto del objeto permanente, el espacio-tiempo y la causalidad que permiten la construcción de lo real (Piaget, 2015). Esto constituye la base de las futuras operaciones del pensamiento.

Al final de esta fase sensorimotora aparece un conjunto de conductas que permiten representar un objeto o acontecimiento ausente. Van apareciendo la capacidad de la imitación de una acción diferida, el juego simbólico de acciones comunes y el dibujo, mediante los que se representan acciones anteriormente percibidas por el niño, pero no realizadas en el momento. Posteriormente aparece la imagen mental como una imitación interiorizada, no

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

solo diferida. Finalmente, la aparición del lenguaje permite evocar verbalmente acciones no actuales (Piaget, 2015).

Dentro del desarrollo cognitivo se pueden analizar distintas áreas: lenguaje (expresión y comprensión), atención, memoria, resolución de problemas y procesamiento de la información.

2.1. Lenguaje

El lenguaje y la capacidad comunicativa es esencial para el desarrollo cognitivo y las capacidades sociales. El lenguaje aparece al mismo tiempo que otras formas de pensamiento semiótico[25], como la imitación diferida, el juego simbólico y la imagen mental (Piaget, 2015). A pesar de que la adquisición del lenguaje es espontánea, su desarrollo está moldeado por el tipo de interacción que tiene el niño con el medio. La propia exposición al lenguaje es la clave de su desarrollo (Wilks *et al.,* 2010).

A pesar de que la adquisición de las primeras palabras no empieza hasta los 8-10 meses, cuando comienzan a decir "mamá" y "papá" y de que el lenguaje no está establecido hasta los 24 meses, en etapas tempranas existen formas de lenguaje más primitivas. De esta manera, entre los 3-4 meses los niños comienzan a vocalizar sonidos y a los 6 meses comienzan a escuchar y vocalizar cuando el adulto finaliza de hablar (Scharf *et al.,* 2016). A partir de los 3 años es un lenguaje entendible al 75% y a partir de los 4 años es completamente entendible y son capaces de contar historias.

El lenguaje es más que el procesamiento de palabras aisladas, más que el procesamiento ortográfico y acústico de las cortezas primarias sensoriales. Con el lenguaje se consigue procesar información no verbal, lo que involucra otras áreas cerebrales cognitivas. Igualmente requiere la implicación de áreas relacionadas con la atención y memoria.

El lenguaje podría dividirse en hablado y escrito. La configuración de la red cerebral que lo sustenta es más compleja que la descrita por la teoría clásica, en la que se asociaba el área de Wernicke (corteza temporal izquierda) con el entendimiento del lenguaje, el área de Broca (corteza frontal inferior izquierda) con la producción del lenguaje y el fascículo arcuato que conectaba ambas zonas. Se ha demostrado que están implicadas amplias zonas corticales y subcorticales.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[25] *Pensamiento semiótico:* Capacidad de evocar un objeto, acción o acontecimiento con el uso de signos.

El lenguaje hablado se inicia con anterioridad al escrito y se adquiere de manera innata. Su adquisición está relacionada con la activación de distintos centros corticales y subcorticales (Barbas *et al.,* 2013; Buchweitz, 2016; Hagoort, 2019):

- Corteza auditiva primaria: zona que primero procesa la información acústica.
- Corteza temporal posterior y parietal inferior: procesa la organización sistemática de los sonidos de las palabras.
- Corteza temporal media: procesa el significado de las palabras.
- Corteza frontal inferior (incluyendo el área de Broca): procesa la estructura y unificación del lenguaje. Está relacionada con la producción del lenguaje hablado y el lenguaje silente.
- Corteza prefrontal dorsolateral y giro anterior cingulada: implicados en el control ejecutivo del lenguaje. La zona prefrontal dorsolateral está relacionada con la memoria de trabajo, indispensable para desarrollar un discurso fluido. La corteza cingulada anterior está relacionada con la vocalización dentro de un contexto emocional, así como la atención, clave para el lenguaje.
- Cerebelo, tálamo y ganglios basales: Los núcleos talámicos reciben proyecciones tanto de los ganglios basales como del cerebelo. Su regulación está relacionada con la iniciación del discurso, la coordinación del tiempo y la secuenciación del lenguaje. Los ganglios basales, además de esa regulación motora, estarían relacionados con procesos emocionales y cognitivos, permitiendo los cambios faciales y de comportamiento durante el discurso.

El lenguaje escrito y su comprensión mediante la lectura requiere un aprendizaje e instrucción. Esta modalidad del lenguaje se relaciona con el sistema cognitivo, de manera que la información mediante signos o texto se procesa en alguna modalidad sensorial. Existen dos circuitos asociados con el lenguaje escrito (Buchweitz, 2016):

- Región occipito-temporal: Esta región inicialmente es encargada del reconocimiento de objetos y caras. Cuando se inicia el aprendizaje del lenguaje escrito se reprograma para reconocer letras y palabras.
- Región temporo-parietal y frontal inferior: encargadas de la asociación del sonido y forma de las letras.

Si bien la dominancia es izquierda, se ha demostrado activación en áreas homónimas derechas en el procesamiento fonológico, léxico-semántico y procesamiento de frases o textos (Hagoort, 2017).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La corteza frontal como temporal se han asociado tanto con la comprensión como con la producción. La interacción de la corteza frontal inferior izquierda con áreas temporo-parietales presenta un papel importante en la unificación e integración de la información, lo cual permite la interpretación (Hagoort, 2017, 2019).

2.2. Atención

La atención es el área cognitiva que permite usar todos los recursos cerebrales (sensoriales o espaciales) de manera que se pueda optimizar una tarea con el fin de alcanzar un objetivo. Es la selección y mantenimiento en la percepción de los estímulos relevantes de los que no lo son. Es crítica para otras tareas cognitivas como el lenguaje y la memoria, permitiendo el desarrollo de tareas sociales, físicas y educativas cotidianas (ATKINSON & BRADDICK, 2012).

La atención no es un proceso único, sino más bien un conjunto de funciones que se complementan e interactúan entre sí. Se pueden definir tres tipos de redes atencionales (Petersen & Posner, 2012):

- Red posterior o de orientación de la atención: Es aquella encargada de la atención selectiva. Permite responder a una serie de estímulos e ignorar otros, desarrollándose la orientación de la atención en el espacio. En este proceso está implicado la corteza parietal superior, que conecta con el núcleo pulvinar talámico y el colliculus posterior. La corteza parietal también conecta con las áreas frontales, como los campos oculares frontales. Cuando un estímulo cambia y tenemos que reorientar la atención intervienen la unión temporo-parietal y la corteza frontal ventral.
- Red de vigilancia o alerta: Es la encargada de mantener un estado preparatorio o arousal[26] necesario para la detección rápida de un estímulo. Permite que todos los sistemas sensitivos estén centrados en percibir dicho estímulo. En el mantenimiento de la alerta están involucrados la corteza parietal, la corteza frontal y el locus coeruleus, siendo principalmente lateralizado al hemisferio derecho.
- Red anterior o función ejecutiva: Encargada del control consciente de la atención. Permite la dirección voluntaria de la atención, así como del mantenimiento o inhibición de distintos estímulos o tareas. Igualmente está estrechamente

[26] *Arousal:* estado fisiológico del organismo en vigilia, en respuesta a estímulos internos o externos.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

relacionada con la memoria de trabajo. Las estructuras implicadas con esta red son la corteza prefrontal lateral, la corteza cingulada anterior y ganglios basales, que en la mayoría de los casos están conectados con la ínsula anterior.

Estos tres sistemas presentan un desarrollo a distintos ritmos durante la infancia, pero siempre deben estar interconectados entre sí. Esto es debido a que las redes tienen distintos estadios de maduración. Podrían diferenciarse tres periodos de desarrollo durante la infancia (Colombo, 2001):

- Desde el nacimiento hasta los 2 meses: donde se desarrolla el estado de alerta. Desde el nacimiento, conseguir un estado de alerta es posible, pero no es hasta el primer mes donde se consigue gracias a estímulos exógenos. Progresivamente el estado de alerta se consigue durante periodos más largos y comienza a relacionarse con el ciclo circadiano.
- Desde los 2 meses a los 6 meses: periodo en el que se desarrolla la orientación de la atención y la atención a objetos. A pesar de que pueden existir de forma rudimentaria desde el nacimiento, es a partir de los seis meses cuando se inicia el seguimiento de los objetos con la mirada. Poco a poco aumenta la precisión y velocidad en el seguimiento, así como aparece el cambio de la orientación hacia distintos estímulos.
- Desde los 6 meses a los 2-3 años: a partir de los 6 meses se comienza a desarrollar el control ejecutivo de la atención. Poco a poco van incrementando la capacidad para la resolución de conflictos y el mantenimiento del estado de alerta. A los 8 años presentan capacidades similares a las existen en la edad adulta (Posner & Rothbart, 2007).

2.3. Memoria

La memoria es una componente importante de la cognición. Su desarrollo está influenciado por aspectos biológicos, ambientales, sociales, culturales y experiencias pasadas del propio individuo. Su evolución es progresiva durante la infancia, necesitando la maduración de otras áreas de la cognición como el lenguaje y la atención.

La memoria implícita es una tarea inconsciente y básica que está presente desde fases muy tempranas desde el nacimiento, no presenta cambios a lo largo de los años y no puede ser recuperada fuera de un contexto específico ni de manera voluntaria (Schneider & Ornstein,

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2019). El desarrollo de esta memoria se inicia con la adquisición de habilidades motoras y perceptuales. Se puede objetivar su maduración en la mejoría durante la ejecución de determinadas tareas, sin que eso requiera un esfuerzo para el individuo.

En el almacenamiento de la memoria implícita están implicados distintas zonas cerebrales (Squire & Dede, 2015):

- Corteza prefrontal y occipital: implicadas en la memoria de habilidades y percepciones mediante la repetición.
- Estriado*:* implicado en aquellas tareas automatizadas que para su desarrollo no precisan un esfuerzo voluntario del individuo.
- Cerebelo*:* Implicado en la memoria relacionada con el condicionamiento[27]. En aquellos condicionamientos basados en el temor o emociones estaría relacionada la amígdala y córtex prefrontal.

La memoria explícita o declarativa es aquella capacidad de recordar conscientemente, que puede ser recuperada de manera voluntaria y fuera del contexto específico donde fue adquirida (Nelson, 2007). Ésta a su vez puede ser dividida en semántica y episódica. La semántica es aquella que acumula hechos, categorías, mientras que la episódica acumula episodios vividos en el pasado por el propio individuo, siendo privada y subjetiva. Este tipo de memoria empieza a desarrollarse a partir de los seis meses, presentando un incremento durante los dos primeros años de vida.

En función del tiempo en que la información pueda ser recuperada, también puede diferenciarse en tres tipos: a corto plazo, de trabajo y a largo plazo. En etapas tempranas de la infancia, la memoria a corto plazo (aquella que se mantiene pasivamente durante un corto periodo de tiempo) no puede diferenciarse de la de trabajo (aquella que se mantiene mientras dura una tarea). Estos tres tipos comienzan a desarrollarse a partir de los seis meses, presentando inicialmente más protagonismo aquella a corto plazo. Con el inicio del uso del lenguaje a partir de los dos años de vida, se incrementa la capacidad en la retención de la reminiscencia y del aprendizaje. Es entonces cuando la memoria a largo plazo comienza a consolidarse (Schneider & Ornstein, 2019).

El conjunto de la memoria semántica y episódica permiten desarrollar los recuerdos autobiográficos. Los niños menores de tres años y medio no son capaces de mantener ningún

[27] *Condicionamiento*: hacer que alguien actúe de determinada manera ante determinados estímulos o acontecimientos.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

fragmento de recuerdo episódico dentro de la memoria autobiográfica. Su maduración es más consolidada a partir de los cinco años (Nelson, 2007). A los siete años existe un punto de inflexión, donde comienza a tomar la forma que se recordará en la edad adulta (Bauer & Larkina, 2014).

En el almacenamiento de la memoria explicita están implicadas distintas zonas del lóbulo temporal medio, como hipocampo, corteza entorhinal, perirhinal y parahipocampal, que conectan con distintas áreas de asociación frontales, temporales y parietales. Esto permite la inclusión de información visual, auditiva y somatosensorial a la memoria (Squire & Dede, 2015).

2.4. Planificación y resolución de problemas

Se trata de la capacidad de diseñar una serie de pasos necesarios con el objetivo de alcanzar la solución a un problema. Dentro de estos problemas podrían incluirse operaciones matemáticas o sistemáticas. Para ello es necesaria la representación mental de la situación actual y del objetivo. Estas representaciones deben ligarse a las acciones necesarias para alcanzar ese fin.

En esta tarea está implicada la memoria de trabajo, que puede ser dividida en una parte ejecutiva central encargada de la planificación y una parte verbal y visuo-espacial, encargada de acumular la información verbal y visuo-espacial relacionada con el problema (Unterrainer & Owen, 2006).

La principal área cortical implicada es el área prefrontal dorsolateral derecha, aunque existen otras áreas corticales y subcorticales complementarias que se activan en función de la complejidad del problema, como los ganglios basales (implicados tanto en la planificación como en la ejecución motora), corteza premotora bilateral, corteza parietal posterior bilateral y cerebelo. Aquellas tareas que requieren un procesamiento intensivo activan el giro frontal inferior izquierdo (Fincham *et al.,* 2002; Unterrainer & Owen, 2006).

3. Desarrollo psicosocial y conductual

En el desarrollo psicosocial y conductual están implicados dos conceptos: el temperamento y el apego. El temperamento es la manera innata que tiene el niño para interactuar con el medio, evaluando distintos aspectos: el nivel de actividad, la intensidad de las emociones, la regularidad de sus hábitos, la persistencia, la adaptabilidad, el humor… Es un

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

aspecto que es intrínseco del niño, pero influencia a su comportamiento y a su interacción con otras personas (Malik & Marwaha, 2022).

El apego es el vínculo afectivo que se crea entre niño y cuidador, normalmente la madre, cuando responde a sus necesidades, permitiendo el crecimiento de la confianza necesaria para el inicio del desarrollo emocional (Malik & Marwaha, 2022). De esta manera, aquellos niños que presenten un apego seguro presentarán desarrollos emocionales más estables y estrategias que le permitan el control de las emociones, con menos tendencia a problemas de conducta, delincuencia, problemas de internalización como ansiedad o depresión (Naveed *et al.,* 2020). La relación entre padres e hijo, así como la relación entre los propios padres influencia al desarrollo social y emocional del niño, presentando efectos a largo plazo, incluso en la edad adulta (Naveed *et al.,* 2020).

El desarrollo emocional y conductual del niño es un proceso progresivo (Malik & Marwaha, 2022; Scharf *et al.,* 2016). Desde el nacimiento están presentes emociones básicas, como la alegría o el miedo, así como el reconocimiento de su madre. Para la expresión de estas emociones no es necesario un desarrollo cognitivo. A partir del segundo mes se desarrolla la sonrisa social. A medida que el lactante va creciendo, la interacción con su cuidador le ayuda a calmarse y le enseña a controlar la tensión, así como empiezan a desarrollar la sonrisa espontánea hacia estímulos placenteros.

Entre los 6 y 12 meses comienzan a establecer una relación afectiva con su cuidador y comienzan a emerger la ansiedad con los desconocidos. A partir de los 8 meses los padres pueden saber si están tristes o contentos. Se va desarrollando la sensación de miedo y aprenden a responder a su nombre. A los 15 meses aparece la empatía y el descubrimiento de sus propias emociones.

Entre los 18 y 30 meses comienzan a ser más independientes. Se va reduciendo la ansiedad por separación. El temperamento del niño se expresa cada vez más y son capaces de tener pensamientos sobre sentimientos. Es capaz de imitar a otros niños, pero no de compartir el juego.

A partir de los 30 meses comienzan a relacionarse con otros niños y empiezan a controlar los impulsos. Son capaces de probar sus límites, teniendo que encontrar un equilibrio entre fijar límites y dar opción al descubrimiento y toma de decisiones propias. Los niños inician el desarrollo del juego simbólico y son capaces de compartir el juego con uno o dos niños más. Sin embargo, el niño aún no puede distinguir entre realidad e imaginación.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

A los 4 años aparece el sentimiento de decepción. Los niños tienen un grupo de amigos preferidos, con los que juega en grupo. Es capaz de diferenciar entre felicidad, tristeza, miedo y enfado.

Entre los 5 y 6 años los niños pueden seguir reglas sencillas. Son capaces de dar las gracias y pedir perdón cuando realizan algo no intencionado. Comparten el juego en grupo y la imaginación se vuelve más compleja. A los 6 años son capaces de diferenciar entre fantasía y realidad.

Entre los 7 y 8 años entienden las reglas, aceptan responsabilidades y son capaces de explorar nuevas ideas y actividades. Aparece la figura del mejor amigo.

Entre los 9 y 10 años van aumentando la toma de decisiones por ellos mismos y la necesidad de ser más independientes de su familia. Ese equilibrio entre la independencia y las reglas establecidas en su hogar le permite aumentar su confianza y seguridad, aumentando poco a poco su resiliencia[28].

Los circuitos neuronales implicados en el desarrollo de las emociones y conductuales forman parte del sistema límbico, donde cada uno de sus elementos juega un papel importante, con una integración compleja de todos sus componentes (Dalgleish, 2004; Esperidião-Antonio *et al.,* 2017):

- Cisura cingulada: Esta zona permite la integración de la información emocional, visceral y atencional. También se ha propuesto como la zona que permite una experiencia emocional consciente. Se ha relacionado con el desarrollo de la depresión, ansiedad y comportamiento agresivo. También se activa con la mentira.
- Hipotálamo: Constituye la parte central del sistema límbico, relacionándose con las demás áreas. Tanto su estimulación como inhibición presenta efecto sobre el comportamiento y las emociones. Relacionado con la furia, el miedo, la tranquilidad y la sensación de saciedad.
- Amígdala: Estructura que se activa en situaciones con un significado emocional importante, particularmente aquellas relacionadas con el miedo. También relacionado con el aprendizaje emocional y la memoria afectiva, así como el condicionamiento emocional. Importante para la conexión de las estructuras corticales y subcorticales del sistema límbico.
- Área septal: Relacionado con la ira, el placer y el control neurovegetativo.

[28] *Resiliencia:* capacidad de una persona de superar situaciones difíciles o traumáticas.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Corteza prefrontal: Esta zona tiene vital importancia en la toma de decisiones, la adaptación del comportamiento a las situaciones sociales y el control del comportamiento emocional. También se ha relacionado con el aprendizaje emocional y los estímulos motivacionales, trabajando juntamente con la amígdala. Podría considerarse como el área de la personalidad.
- Otras zonas tales como tálamo, hipocampo y cerebelo también presentan una función importante en el comportamiento y personalidad.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

IV. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

En este capítulo realizaremos una revisión exhaustiva del estado actual de la cuestión. Inicialmente comenzaremos visualizando términos iniciales asociados con RCIU, su definición, clasificación, diagnóstico y adaptación fetal. Continuaremos posteriormente con el análisis de los cambios producidos en el neurodesarrollo de los niños a largo plazo, tanto en la RCIU de aparición precoz como de aparición tardía. Finalmente, realizaremos una descripción de los cambios anatómicos y funcionales encontrados en modelos animales y humanos. El objetivo de esta revisión es introducir al lector sobre aspectos relevantes que trataremos más tarde en el desarrollo de nuestro estudio clínico.

1. Restricción del crecimiento intrauterino

La RCIU es una complicación de la gestación que se presenta aproximadamente en un 10% de los embarazos a nivel mundial, en la que los fetos que la padecen no son capaces de alcanzar el peso que genéticamente tenían predeterminado.

Sus causas son múltiples, aunque podrían ser divididas en dos grandes grupos: aquellas restricciones debidas a una insuficiencia placentaria o aquellas en las que la placenta no juega un rol en su fisiopatología (anomalías cromosómicas o genéticas, infecciones congénitas o alteraciones del metabolismo). En este trabajo nos basaremos en el estudio de la restricción de crecimiento de causa placentaria, ya que en los otros casos los resultados obtenidos dependerán de la propia patología de base.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1.1. Definición

La RCIU se ha definido clásicamente como aquellos fetos que presentan un peso fetal estimado por debajo del percentil 10. Ahora bien, esta definición no diferencia entre aquellos genéticamente pequeños para su edad gestacional y aquellos que no son capaces de alcanzar el peso que genéticamente tenían predeterminado. La incorporación en su definición del estudio *Doppler*[29] permite diferenciar aquellos fetos genéticamente pequeños y sanos de aquellos en los que la insuficiencia placentaria no les permite alcanzar su peso adecuado (Figueras & Gratacós, 2014).

El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), define la restricción fetal del crecimiento como aquella condición en la que el peso fetal estimado es inferior al percentil 10. Una vez diagnosticado, el uso del estudio del *Doppler* de la arteria umbilical (AU) puede sugerir su origen placentario y puede ser útil para su manejo y pronóstico, pero no lo considera como un elemento fiable para su diagnóstico ("ACOG Practice Bulletin No. 204 Summary: Fetal Growth Restriction," 2019).

De manera similar, el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) define a los fetos pequeños para la edad gestacional a aquellos que presentan una circunferencia abdominal o un peso fetal estimado inferior al percentil 10, ofertando el uso del *Doppler* como principal herramienta de vigilancia, pero no como herramienta diagnóstica (*RCOG Green Top Guidline No. 31. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus*, 2013).

El grupo de investigación PORTO (*Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health*) encontraron que aquellos fetos con un peso estimado inferior al percentil 3 y aquellos con un peso estimado inferior al percentil 10 con un índice de pulsatilidad (IP) de la AU superior al percentil 95, tuvieron peores resultados perinatales que aquellos con un *Doppler* normal (Unterscheider *et al.,* 2013). De manera similar, el grupo TRUFFLE (*Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe*) los definió como aquellos fetos con una circunferencia abdominal inferior al percentil 10 y un IP de la AU superior al percentil 95 (C. Lees *et al.,* 2013).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[29] *Doppler:* tipo de ecografía en el que se usa el efecto Doppler para mostrar la circulación sanguínea por los vasos sanguíneos. El efecto Doppler consiste en el aumento o disminución de la frecuencia de una onda sonora cuando la fuente que la produce y la persona que la capta se alejan la una de la otra o se aproximan la una a la otra

1.2. Clasificación

En función de la edad de inicio de la RCIU, la cronicidad y el grado de afectación placentaria podríamos diferenciar dos fenotipos distintos: restricción de crecimiento de aparición precoz o de aparición tardía.

1.2.1. Restricción de crecimiento de aparición precoz

Los casos de aparición precoz están relacionados con una afectación placentaria severa y precoz que conlleva a un daño hipóxico severo y crónico. Este fenotipo está relacionado un aumento del IP de las arterias uterinas, que es un marcador del remodelado de las arterias espirales, como consecuencia de una mala perfusión placentaria (Ferrazzi *et al.,* 1999). Debido a compartir una base fisiopatológica similar, no es raro encontrar una alta tasa de asociación con preeclampsia[30] de aparición precoz, cercana a un 70% (Crovetto *et al.,* 2014).

Ante esta hipoxia de larga duración, el feto responde con una serie de cambios adaptativos crónicos, siendo frecuente la alteración en el *Doppler* de las AU en el momento del diagnóstico, lo cual se ha relacionado con un incremento de las complicaciones neonatales (Spinillo *et al.,* 2012). Estos fetos presentan una gran tolerancia a la hipoxia, sin embargo, presentan altas tasas de morbilidad y mortalidad perinatal relacionadas con la prematuridad inducida debido al deterioro de la situación intrauterina.

1.2.2. Restricción de crecimiento de aparición tardía

Los casos de aparición tardía presentan una afectación placentaria similar que los de aparición precoz, aunque es mucho más leve, tardía y de aparición más aguda (Mifsud & Sebire, 2014). Su asociación con episodios de preeclampsia es mucho menor, en torno a un 8-15% (Crovetto *et al.,* 2014; Figueras *et al.,* 2018).

Estos fetos no presentan una adaptación progresiva a la hipoxia, presentando en la gran mayoría de las ocasiones unas AU normales en el momento del diagnóstico. Ahora bien, inicialmente suelen presentar cambios relacionados con la redistribución de su circulación, como mediciones de la arteria cerebral media (ACM) o índices cerebro-placentarios (ICP) anormales (Figueras *et al.,* 2018; Oros *et al.,* 2011).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[30] *Preeclampsia:* Complicación que puede ocurrir durante la gestación o postparto, en el que se asocia un estado hipertensivo con afectación orgánica de la mujer (afectación renal, hepática, cerebral…) o del feto (RCIU).

Las tasas de morbilidad perinatal suelen ser menores. No obstante, la incidencia de muerte fetal es mayor, lo que podría estar relacionado con una mala adaptación ante una hipoxia aguda para la que no están preparados. Estos niños suelen presentar peores resultados perinatales a largo plazo (Figueras *et al.,* 2018).

	RCIU aparición precoz	*RCIU aparición tardía*
PREVALENCIA	0.5-1%	5-10%
EVIDENCIA ALTERACIÓN PLACENTARIA	Alta 70% de *Doppler* AU anormal al diagnóstico 60% asociación a preeclampsia	Baja <10% de *Doppler* AU anormal al diagnóstico 15% asociación a preeclampsia
FISIOPATOLOGÍA	Hipoxia crónica +/+ Adaptación cardiovascular sistémica	Hipoxia aguda +/- Adaptación cardiovascular central
IMPACTO CLÍNICO	Alta mortalidad y morbilidad perinatal	Baja mortalidad y morbilidad perinatal Mayor prevalencia de resultados adverso a largo plazo

Ilustración 9. Características fenotípicas en función del momento de aparición de la RCIU. AU Arteria Umbilical. Modificado de Figueras et al., 2018.

1.3. Criterios diagnósticos

En 2016 fue publicado un documento de consenso entre expertos con criterios diagnósticos. Esto permitió mejorar y homogenizar la definición de RCIU de causa placentaria (Gordijn *et al.,* 2016). Llegaron a las siguientes conclusiones:

- La edad gestacional de corte para diferenciar los casos de aparición precoz y tardía son las 32 semanas.
- Las anomalías congénitas deben estar ausentes.
- Las mediciones del tamaño deben tener un punto de corte más bajo (percentil 3) que el comúnmente usado (percentil 10).
- Los parámetros funcionales deben ser incluidos en la definición. Estos parámetros pueden ser aislados (flujo diastólico ausente o reverso de la AU) que por sí solos son diagnósticos o contribuyentes (IP de la AU superior al percentil 95, IP de las arterias uterinas superior al percentil 95 o ICP inferior al percentil 5).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

RCIU precoz *Menor de 32 semanas* *Ausencia de anomalías congénitas*	*RCIU tardío* *Mayor o igual de 32 semanas* *Ausencia de anomalías congénitas*
AC / PEF < percentil 3 o AU- AREDF	AC / PEF < percentil 3
AC/PEF < percentil 10 combinado con: ○ IP AUt > percentil 95 y/o ○ IP AU > percentil 95	AC/PEF < percentil 10 combinado con: ○ ICP < percentil 5 y/o ○ IP AU > percentil 95

Ilustración 10. Criterios diagnósticos de IURG de aparición tardía y aparición precoz. AC: circunferencia abdominal; PEF: Peso estimado fetal; AU_ AREDF: arteria umbilical con flujo diastólico ausente o reverso; IP: índice de pulsatilidad; AUt: arterias uterinas; AU: arteria umbilical; ICP: índice cerebro placentario. Modificado de Gordijn et al., 2016.

1.4. Cambios adaptativos fetales

Debido a la insuficiencia placentaria, el flujo sanguíneo en la vena umbilical se reduce, disminuyendo la cantidad tanto de nutrientes como de oxígeno. Esta disminución en la perfusión es un evento que se produce de manera precoz, ya presente en el momento del diagnóstico (Rigano *et al.,* 2001).

El primer mecanismo compensatorio que desarrolla el feto es intentar mantener la precarga cardíaca[31] y esto lo consigue mediante un aumento del *shunt*[32] a través del ductus venoso (DV), que es proporcional al grado de deterioro de la AU (Kiserud *et al.,* 2006). El lecho hepático se irriga tanto por el sistema portal como por la vena umbilical. En situaciones en las que se aumenta el *shunt* en el DV, existe una redistribución de la circulación hepática. De manera que el lóbulo derecho hepático principalmente es vascularizado por sangre poco oxigenada procedente del sistema portal y el flujo de la vena umbilical es redirigido a través del DV hacia el corazón (Kessler *et al.,* 2009).

En condiciones normales, los fetos redireccionan un tercio del volumen sanguíneo hacia la placenta, disminuyéndolo a un quinto en los últimos meses del embarazo. En los casos de insuficiencia placentaria, el volumen sanguíneo redirigido se reduce con el objetivo de

[31] *Precarga cardíaca:* presión que distiende el ventrículo derecho o izquierdo al final de la diástole, tras el llenado pasivo y la contracción auricular. Es decir, es el volumen sanguíneo que distiende al ventrículo en la diástole ventricular y viene determinado por el retorno venoso.
[32] *Shunt:* cortocircuito sanguíneo, que permite el paso de sangre de un sistema a otro, para compensar cambios de presiones o volúmenes.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

aumentar del volumen circulatorio fetal. Este efecto se incrementa con el grado del compromiso placentario y se ha podido documentar antes de que exista evidencia clínica de restricción de crecimiento o se produzca alguna alteración en los flujos venosos y arteriales (Kiserud *et al.,* 2006; Rizzo, Capponi, Cavicchioni, *et al.,* 2008).

Cuando la afectación placentaria alcanza un 30% empiezan a manifestarse cambios en la AU. El aumento de la resistencia placentaria se traduce en una disminución del flujo diastólico en la AU y como consecuencia un aumento del IP (Baschat, 2004). De manera simultánea, a nivel cerebral se produce una vasodilatación, evento conocido como redistribución cerebral. Este fenómeno, inicialmente adaptativo, se produce en otros órganos primarios. A su vez, el gasto cardíaco[33] derecho tiende a disminuirse, con el objetivo de mantener intacto el gasto cardíaco izquierdo. Esto se consigue gracias a la redistribución del DV y a la vasoconstricción periférica.

Cuando la afectación placentaria supera más del 50% de su territorio, el flujo diastólico de la AU se convierte en ausente o reverso. En condiciones normales, el foramen oval[34] permeable permite el paso de la sangre oxigenada de la aurícula derecha a la aurícula izquierda, gracias al impulso del DV. De esta manera se consigue el paso de un 20-30% de sangre oxigenada, que es usada para la oxigenación miocárdica y cerebral. En los fetos con RCIU se ha observado una disminución del foramen oval, sobre todo en los menores de 32 semanas. Esto reduce el *shunt* de derecha a izquierda y consecuentemente el gasto cardíaco izquierdo (Kiserud *et al.,* 2004).

Sincrónicamente a los cambios producidos en el foramen oval, se produce una inversión del flujo a nivel del istmo aórtico[35], con el fin de aumentar la perfusión cerebral, pero a base de una sangre con menor concentración de nutrientes y oxígeno procedente de la circulación derecha (Mäkikallio *et al.,* 2002). Esto se acompaña de una vasoconstricción periférica que favorece a la redistribución, facilitando la perfusión de órganos vitales como cerebro y corazón. Inicialmente se trata de un proceso de adaptación, pero al agravarse la situación, produce un aumento de la precarga que empeora la función cardíaca (Mari *et al.,* 2008).

[33] *Gasto cardíaco:* cantidad de sangre que expulsa el corazón en un minuto. Comúnmente hace referencia a la cantidad de sangre que es capaz de eyectar el corazón con cada latido.
[34] *Foramen oval:* comunicación entre la aurícula derecha e izquierda, que permite la existencia de un *shunt* fisiológico.
[35] *Istmo aórtico:* segmento del arco aórtico localizado entre la subclavia izquierda y la desembocadura del ductus arterioso- En situaciones de hipoxemia funciona con shunt, al producirse inversión de su circulación, aumentando la perfusión cerebral.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La disfunción miocárdica puede ser temprana y progresiva, secundaria al déficit metabólico coronario y al aumento de las demandas. Esto contribuye al aumento de la presión venosa, lo que empeora aún más la disfunción placentaria, manifestándose con un aumento de pulsatilidad a nivel del DV con progresión a una onda a reversa y con una pulsatilidad progresiva a nivel la vena umbilical (Hecher & Campbell, 1996).

El incremento de la presión atrial[36] disminuye la perfusión coronaria, y de la misma manera, el incremento de la presión ventricular al final de la diástole incrementa la resistencia coronaria. Esto dificulta la llegada de oxígeno, con peor funcionamiento y finalmente disminuye el gasto cardíaco. Se ha postulado que la vasodilatación coronaria es un fenómeno adaptativo para mantener la oxigenación cardíaca, pero se trata de un fenómeno final en la cascada de deterioro (Baschat *et al.,* 2000).

Finalmente se modifica el perfil biofísico fetal por alteración de la regulación central, secundaria a la hipoxemia, acidosis e hipercapnia (Vintzileos *et al.,* 1991). Los cambios en el perfil biofísico pueden presentar variabilidad individual. En la mayoría de los fetos, primero se produce una disminución de la reactividad cardíaca seguido de la pérdida de los movimientos respiratorios, fenómenos relacionados con la hipoxemia y acidemia. Por último, se produce la disminución de movimientos y tono fetal, fenómenos relacionados con la aparición de hipercapnia (Baschat *et al.,* 2001).

A pesar de esta frecuencia, es bastante frecuente observar alteraciones en la reactividad cardíaca mediante el registro cardiotocográfico cuando aún no se han producido los cambios vasculares más tardíos (Ferrazzi *et al.,* 2002). De la misma manera, la velocidad de la progresión del deterioro fetal dependerá de la severidad de la afectación placentaria. La evaluación de la progresión de cambios en el *Doppler* de la AU puede ayudar a predecir la velocidad del deterioro (Turan *et al.,* 2008).

2. Neurodesarrollo en niños con restricción de crecimiento intrauterino

Es interesante realizar una aproximación de los resultados descriptivos encontrados en estos niños tanto en sus hitos del neurodesarrollo y capacidades cognitivas, así como en los

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[36] *Atrial:* sinónimo de aurícula. Cavidad cardíaca.

cambios estructurales que han podido describirse durante la investigación en modelos animales y humanos.

2.1. Resultados en el neurodesarrollo a largo plazo

2.1.1. Resultados en restricción de crecimiento de aparición precoz

Los niños con una restricción de crecimiento de aparición precoz suelen presentar una alta incidencia de partos prematuros. La prematuridad es un factor de riesgo para la presentación de resultados neurológicos adversos, que serían inversamente proporcional a la edad gestacional y podrían tener su origen en situaciones que se desencadenan en el periodo perinatal, como episodios de hipoxia o infecciones.

Con las mejoras de las tecnologías y de los manejos perinatales se obtiene un aumento de la supervivencia de los pretérminos muy tempranos. Estos niños pueden presentar un aumento de la incidencia de alteraciones visuales, auditivas, trastornos de la coordinación, alteraciones cognitivas, del comportamiento y en los casos más extremos, parálisis cerebral (Arpino *et al.,* 2010).

Es difícil poder diferenciar entre los resultados neurológicos adversos que son secundarios a la prematuridad y los que son secundarios a la restricción de crecimiento de inicio precoz. Los distintos estudios observacionales no presentan una definición homogénea de la RCIU, incluyen a pequeños para la edad gestacional dentro del grupo de fetos con restricción del crecimiento, presentan distintos métodos de evaluación y distintos periodos de seguimiento, así como realizan evaluaciones tan precoces que no permiten aún la aparición del déficit cognitivo.

Gortner *et al.* (2003) plantearon como hipótesis que los niños pretérminos con restricción de crecimiento presentaban un peor neurodesarrollo a los dos años que aquellos pretérminos con un crecimiento normal. No pudieron encontrar diferencias en los hitos del desarrollo psicomotor. Al separarlos por edad gestacional, aquellos pretérminos de más de 30 semanas y con restricción de crecimiento presentaron una pequeña diferencia en las habilidades sociales. Sin embargo, este estudio no presenta una definición estricta de restricción de crecimiento y la evaluación de los niños fue muy precoz (Gortner *et al.,* 2003).

La RCIU se ha relacionado con alteraciones cognitivas, síntomas neurológicos leves y dificultades de aprendizaje en la escuela. En un seguimiento a largo plazo de niños con restricción de crecimiento realizado por Geva *et al.* (2006a, 2006b) pudieron encontrar

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

alteraciones neuropsicológicas, principalmente en la esfera cognitiva (Geva *et al.,* 2006). Encontraron una pequeña diferencia en el coeficiente intelectual, así como en la dificultad de resolución de problemas, atención, funciones ejecutivas, organización visual-motora y habilidades verbales. Esto podría estar estrechamente relacionado con el crecimiento cerebral y especialmente con la región frontal. Por otro lado, hallaron déficits en la memoria a corto plazo, tanto para estímulos verbales como visuales. Esto podría estar relacionado con alteraciones en el desarrollo del hipocampo y el área frontal (Geva *et al.,* 2006)

En un meta-análisis donde fueron incluidos estudios con niños nacidos antes de las 33 semanas y/o con pesos inferiores a 1500 gramos, pudieron concluir que estos niños presentaban peores resultados académicos. Al evaluar los problemas de comportamiento, detectaron más casos de déficits de atención, depresión y ansiedad. Igualmente encontraron un aumento significativo de alteraciones a nivel de la función ejecutiva, fluidez verbal, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva (Aarnoudse-Moens *et al.,* 2009).

Otro estudio en el que se evaluó el neurodesarrollo de fetos con restricción de crecimiento precoz y severo no pudo encontrar diferencias significativas en el desarrollo psicomotor, si bien si hallaron una correlación positiva entre el perímetro cefálico al alta y el desarrollo mental con respecto a las habilidades sensoriales y perceptuales (Padilla *et al.,* 2010). A pesar de tener una buena definición de la restricción de crecimiento, con exclusión de aquellos fetos pequeños para la edad gestacional, su evaluación fue realizada al año de vida, lo que no permitiría detectar alteraciones más tardías.

Morsing *et al.* (2011) evaluaron a un grupo de niños entre 5 y 8 años que habían presentado una restricción de crecimiento de aparición precoz durante la gestación. En ellos estudiaron el coeficiente intelectual, trastornos de atención y problemas de comportamiento. Los niños pretérminos con restricción de crecimiento tenían peores coeficientes intelectuales, siendo el retraso cognitivo más prevalente que en los pretérminos con un peso adecuado para su edad gestacional (Morsing *et al.,* 2011).

Al evaluar los trastornos de atención, de comportamiento, hiperactividad y síntomas emocionales, los niños pretérminos con restricción de crecimiento presentaron una mayor prevalencia al compararlos con niños nacidos a término. A pesar de que los resultados fueron similares entre pretérminos con restricción de crecimiento y con crecimiento adecuado, los primeros siempre presentaron resultados ligeramente peores (Morsing *et al.,* 2011).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Guellec *et al.* (2011) quisieron evaluar el efecto de la restricción del crecimiento en pretérminos extremos en el neurodesarrollo de niños entre 5 y 8 años. Al evaluar a los niños nacidos entre las 24 y 28 semanas con un peso adecuado y con restricción de crecimiento, encontraron que no existieron diferencias significativas en la incidencia de parálisis cerebral, déficits cognitivos, problemas de comportamiento o dificultades académicas. Esto podría ser debido a que el efecto negativo de la inmadurez extrema es más importante que el efecto del restricción de crecimiento (Guellec *et al.,* 2011).

Sin embargo, cuando evaluaron a los niños nacidos entre las 29 y 32 semanas, presentaron un aumento de las deficiencias en el área cognitiva, así como una tendencia al aumento de los problemas de atención e hiperactividad. No encontraron diferencias en el área emocional o social, y las dificultades académicas fueron más frecuentes en los niños que no alcanzaban el percentil 10, pero este dato no alcanzó significación estadística (Guellec *et al.,* 2011).

Otro estudio que quiso evaluar los niños nacidos con prematuridad extrema y restricción de crecimiento encontró resultados contradictorios al de Guellec *et al.* (2011). Korzeniewski *et al.* (2017) encontraron que los pretérminos severos (menores de 28 semanas) con restricción del crecimiento presentaban más incidencia de alteraciones en el neurodesarrollo que los pretérminos severos sin restricción de crecimiento. Presentaron más incidencia de alteraciones sociales, trastornos del espectro autista, del lenguaje, de la memoria, de la respuesta auditiva, operación numérica, así como aumento de fobias, obsesiones y compulsiones (Korzeniewski *et al.,* 2017).

Los datos anteriores hacen pensar que el efecto de la prematuridad es un factor importante en el desarrollo neurológico, pero la presencia de la RCIU y sus efectos adversos secundarios a la hipoxia crónica también podrían influir de manera negativa.

2.1.2. Resultados en restricción de crecimiento de aparición tardía

Mientras que a los niños con restricción de crecimiento pretérminos han sido ampliamente estudiados, a los niños con restricción de crecimiento de aparición tardía se les ha prestado menos atención. A pesar de ello, múltiples estudios han intentado determinar el neurodesarrollo en estos niños, alcanzando evidencias contradictorias.

Al evaluar de manera retrospectiva los resultados académicos de niños con un peso al nacimiento inferior al percentil 3, se encontró que los niños presentaban una mayor tasa de

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

abandono escolar y el riesgo de peores resultados académicos era 2.4 veces mayor que aquellos que habían presentado un peso adecuado. De la misma manera, a la edad de 17 años presentaban peores coeficientes intelectuales (Paz *et al.,* 1995).

Este mismo grupo de estudio, al evaluar los múltiples factores de confusión, no pudieron determinar que estos adolescentes presentaran mayor riesgo de bajos coeficientes intelectuales o peores resultados académicos. Si encontraron que presentaban una pequeña disminución en las puntaciones de coeficientes intelectuales, pero siempre en rangos normales (Paz *et al.,* 2001). Sommerfelt *et al.* (2000) también encontraron una disminución del coeficiente intelectual en los niños pequeños para la edad gestacional, pero igualmente fue una diferencia de 3-4 puntos y siempre dentro de valores normales (Sommerfelt, 2000).

Al revisar los déficits de atención y las funciones ejecutivas, Kulseng *et al.* (2007) no pudieron encontrar diferencias entre los niños de menor peso al término y aquellos con un peso adecuado. Sin embargo, aquellos con pesos menores a 1500 gr si presentaron alteraciones en estos campos cognitivos (Kulseng *et al.,* 2007). Theodore *et al.* (2009) tampoco pudieron encontrar diferencias cognitivas entre los grupos (Theodore *et al.,* 2009).

En una revisión sistemática realizada por de Bie *et al.* (2010) encontraron que los niños pequeños para su edad gestacional presentaban puntuaciones en el coeficiente intelectual peores que aquellos niños con un peso adecuado. Estas puntuaciones eran más bajas cuanto más severa era la restricción. De la misma manera presentaban peores puntuaciones en las dominancias cognitivas, así como peores resultados académicos y dificultades de aprendizaje (de Bie *et al.,* 2010).

En la misma corriente, en una revisión sistemática realizada por Arcangeli *et al.* (2012) encontraron que los niños pequeños para su edad gestacional nacidos al término presentaban peores resultados al evaluar el neurodesarrollo. No obstante, este grupo no puede precisar datos con respecto a los recién nacidos con RCIU (Arcangeli *et al.,* 2012).

Las alteraciones en el neurodesarrollo podrían afectar no sólo a los fetos con RCIU, sino también a aquellos fetos pequeños para la edad gestacional sin signos de alteración placentaria (Savchev *et al.,* 2013).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.1.3. Variabilidad en los resultados

Los datos de los distintos estudios son ambiguos y contradictorios, tanto para aquellos casos presentados de forma precoz como de forma tardía. Esto podría ser debido a distintos aspectos:

- Diferentes definiciones para la restricción de crecimiento, siendo muchos de ellos poco rigurosos, incluyendo niños que, aunque presenten un peso menor, podrían ser sanos y con un neurodesarrollo normal.
- Múltiples variables postnatales pueden influir en el neurodesarrollo de estos niños, como el nivel sociocultural de los padres, lactancia, asistencia a guardería o atención temprana; así como la genética y epigenética.
- El uso de distintos métodos de evaluación y a distintas edades puede hacer que los resultados sean contradictorios. Es importante destacar que las alteraciones cognitivas y de comportamiento pueden aparecer y ser detectables a edades más tardías, mientras que alteraciones de atención e hiperactividad podrían ir en disminución a medida que estos niños crecen.

2.2. Cambios neurológicos en modelos animales

Es lógico pensar que la situación de hipoxia a la que se ven sometido estos fetos puede hacer alterar la ontogénesis normal del SNC. A pesar de la aparición de la redistribución cerebral como fenómeno adaptativo, esta puede ser insuficiente y desencadenar un desarrollo neurológico distinto, con consecuencias en las funciones cognitivas y conductuales. Múltiples estudios animales, a los que se les han inducido una RCIU, han podido iniciarnos en lo que podría estar ocurriendo en el desarrollo neurológico de estos fetos.

Nitsos y Rees (1990) encontraron una reducción de la capacidad de los oligodendrocitos en la producción de mielina en el cordón espinal, cerebelo y hemisferios cerebrales de cerdos de Guinea. Este fenómeno está relacionado con una reducción de la conducción neuronal. Al estudiar la glía y astrocitos, no pudieron encontrar una alteración de su desarrollo, lo que podría ser debido a que su desarrollo se habría producido antes de la producción del insulto[37]. Además, encontraron una proliferación perivascular de los oligodendrocitos, que podría ser resultado de la hipoxia crónica (Nitsos & Rees, 1990).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[37] *Insulto:* accidente o evento que provoca un daño.

El número de neuronas también se ha podido ver afectado. Mallard *et al.* (2000) demostraron una disminución del peso cerebral, del número de neuronas piramidales del hipocampo y de células de Purkinje en el cerebelo, así como del grosor de las distintas capas de la corteza cerebral. Este último hallazgo podría estar relacionado con una disminución del crecimiento dendrítico. Postulan que esta afectación podría ser debido a la presencia del insulto en el momento álgido de la neurogénesis, a la activación de procesos apoptóticos, factores endocrinos o inflamatorios, o a la citotoxicidad celular mediada por glutamato (Mallard *et al.,* 2000).

Al estudiar de manera más concreta el desarrollo dendrítico, se ha objetivado una disminución tanto del número como de la longitud de las ramas dendríticas y una disminución de las excrecencias dendríticas en las poblaciones celulares del hipocampo (células piramidales y granulares dentadas). Estas modificaciones pueden afectar a la propagación del potencial de acción y a los patrones de disparo de ese potencial (Dieni & Rees, 2003). El hipocampo es una estructura muy importante en la cognición y en la memoria, siendo especialmente sensible a la hipoxia.

Tolcos *et al.* (2011) propusieron investigar si el retraso del proceso de maduración detectado prenatalmente se mantenía de manera permanente postnatalmente, pudiendo afectar la función neurológica. Mediante el estudio de las distintas proteínas expresadas por los oligodendrocitos, pudieron encontrar un retraso en la maduración en su linaje y por tanto en la mielinización. Sin embargo, la expresión de estas proteínas alcanzó niveles similares a los controles en el periodo postnatal. A pesar de esa recuperación posterior, encontraron que el volumen de la sustancia blanca permaneció disminuido postnatalmente a nivel cerebral y cerebelar, recuperándose en el adulto joven. No obstante, el volumen del cuerpo calloso permaneció reducido (Tolcos *et al.,* 2011).

La afectación en la producción de la mielina podría deberse a un retraso de la maduración de los oligodendrocitos, estando retrasada en vez de permanentemente afectada. Este retraso de la maduración provocaría que las vainas de mielina fueran más delgadas, lo que altera tanto la velocidad de conducción como la latencia de los potenciales de acción. Esto afecta a la sincronía de la transmisión nerviosa que es crucial en las etapas del desarrollo (Tolcos *et al.,* 2011).

El efecto sobre la producción de mielina ha sido estudiado mediante resonancia magnética de difusión en conejos con restricción de crecimiento. Se ha encontrado una

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

disminución de la mielinización de la sustancia blanca en distintas áreas corticales, hipocampo, tálamo, putamen, bulbo olfatorio, comisura anterior y capsula interna. Esta disminución se asoció con una disminución de la organización de los tractos de la sustancia blanca en las mismas zonas (Eixarch *et al.,* 2012).

La afectación de la anatomía tiene consecuencias en el funcionamiento correcto del sistema nervioso, que se refleja en un cambio en la concentración de los metabolitos. En conejos con RCIU, se encontró una composición distinta en las concentraciones de metabolitos energéticos, del estrés oxidativo, del funcionamiento mitocondrial neuronal y de oligodendrocitos, así como de aminoácidos y ácidos grasos insaturados, medidos tanto de manera directa como mediante análisis espectral por resonancia magnética (Simões *et al.,* 2015; van Vliet *et al.,* 2013).

La disminución de los metabolitos energéticos podría reflejar el efecto de la hipoxia crónica sobre el metabolismo neuronal. Más concretamente se ha detectado una disminución de N-acetil aspartato mediante resonancia magnética de difusión. Este metabolito es un marcador de la viabilidad de neuronas, sintetizado por estas y metabolizado por los oligodendrocitos, y su baja concentración se asocia con una disminución de la mielinización y de la densidad neuronal (Simões *et al.,* 2015).

Los cambios funcionales también se ven reflejados en una alteración de la concentración de los neurotransmisores. Como hemos visto anteriormente, estas moléculas presentan un papel fundamental en el neurodesarrollo, regulando la proliferación celular, la diferenciación, la migración, el crecimiento de las neuritas[38], morfogénesis y sinaptogénesis, generando de esta manera las redes funcionales. Durante la situación de hipoxia puede existir un desequilibrio entre neurotransmisores excitadores e inhibidores, facilitando el daño celular.

Hernández-Andrade *et al.* (2015) evaluaron los niveles de neurotransmisores en el córtex prefrontal, núcleo estriado e hipocampo de conejos con RCIU. Encontraron una disminución significativa de los niveles de GABA a nivel del estriado y una elevación significativa de glutamato y dopamina en todas las zonas estudiadas al compararlo con los controles. De manera simultánea, encontraron una pérdida de la estratificación de las capas del córtex, un aumento de los cuerpos apoptóticos[39] y una reducción de la organización de las fibras (Hernández-Andrade *et al.,* 2015).

[38] *Neuritas:* proyección que se extiende desde del soma (cuerpo) de una neurona, ya sea una dendrita o un axón.
[39] *Cuerpos apoptóticos:* restos secundarios generados secundarios a la apoptosis o muerte celular.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.3. Cambios neurológicos en modelos humanos

Estos cambios anatómicos, estructurales y bioquímicos encontrados en los modelos animales también han podido describirse en estudios humanos sobre grupos de fetos con restricción de crecimiento, tanto de aparición precoz como de aparición tardía.

2.3.1. Efectos sobre el tamaño y volumen cerebral

A pesar de la posible redistribución cerebral, son múltiples los estudios que demuestran una disminución tanto del tamaño craneal como del volumen cerebral en los fetos que presentan una restricción de crecimiento (Padilla *et al.,* 2010; Samuelsen *et al.,* 2007; Tolsa *et al.,* 2004). Esto es importante, ya que el tamaño de la cabeza durante el periodo prenatal y la infancia se relaciona con los resultados en la esfera neurocognitiva (Gale *et al.,* 2006).

2.3.2. Efectos sobre la sustancia gris

Uno de los primeros hallazgos encontrados, es que los fetos pretérminos con RCIU presentan una disminución tanto del volumen intracraneal total como del volumen relativo de la sustancia gris cortical, al compararlos con fetos de la misma edad gestacional sin restricción de crecimiento. Sin embargo, esta disminución no se ha encontrado en la sustancia gris subcortical (ganglios de la base y tálamos) y en la sustancia blanca mielinizada y no mielinizada (Tolsa *et al.,* 2004). Otro estudio si encontró una reducción de la sustancia gris subcortical en ganglios basales y tálamos (Bruno *et al.,* 2017).

Estos hallazgos se han asociado con una mayor dificultad para mantener la atención y una menor respuesta a los estímulos inanimados y sociales. De esta manera, pudieron encontrar una relación entre el volumen de sustancia gris cortical y la capacidad de atención-interacción (Tolsa *et al.,* 2004). No obstante, este estudio de comportamiento se realizó a las 40 semanas de edad corregida, por lo que podría estar sobreestimando los resultados, ya que es una etapa muy temprana para evaluar la atención.

Un estudio que evaluó a los fetos con RCIU *postmortem*, encontró una reducción severa del crecimiento a nivel de la zona cortical y marginal, así como una reducción significativa de la cantidad celular. No pudieron encontrar diferencias a nivel de la zona subventricular, zona intermedia o subcortical (Samuelsen *et al.,* 2007). No obstante, estas diferencias no se evidenciaron antes de la semana 27 de gestación. Esto podría ser debido a

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

que el impacto sobre la proliferación y migración no sería evidente hasta etapas más tardías. Al igual que en el estudio de Tolsa *et al.* (2004), el tamaño cefálico también fue menor al compararlo con los controles.

Esta reducción de sustancia gris también se ha visualizado a nivel de la sustancia gris del hipocampo (Lodygensky *et al.,* 2008), relacionándose con las escalas madurativas al nacimiento, con peores resultados en las áreas de atención-interacción, motoras y autonómicas. Igualmente se ha asociado con peores resultados en el desarrollo mental a los dos años. No queda claro si la afectación del hipocampo es permanente o temporal.

La disminución del volumen de la sustancia gris podría persistir en el tiempo. Padilla *et al.* (2011) evaluó a los 12 meses a un grupo de niños pretérminos con restricción de crecimiento y objetivó que persistía la reducción del volumen de la sustancia gris a nivel cortical (Padilla *et al.,* 2011). Sin embargo, no encontraron la reducción de la sustancia gris a nivel del hipocampo, al contrario que Lodygensky *et al.* (2008), lo cual podría ser debido a distintos periodos de evaluación. Estos hallazgos pudieron relacionarlo con los resultados motores y de comportamiento adaptativo. Cuando compararon a los pretérminos y términos de crecimiento normal, no encontraron diferencias significativas. Esto hace pensar que la presencia de restricción de crecimiento induce a cambios específicos en el cerebro en desarrollo que pueden detectarse al año de vida (Padilla *et al.,* 2011).

El hipocampo es una estructura muy sensible a los efectos de la hipoxia y malnutrición, manteniendo su desarrollo y maduración durante el primer año de vida. La afectación del hipocampo produce alteración del desarrollo de áreas cognitivas tan importantes como el aprendizaje y la memoria.

Contradictoriamente, otro estudio encontró una maduración acelerada del hipocampo en niños con restricción de crecimiento, al evaluar la memoria de reconocimiento. No obstante, esta aceleración en la maduración podría ser anómala, afectando posteriormente al desarrollo de otras redes neuronales y como consecuencia al desarrollo cognitivo (Black *et al.,* 2004). Sin embargo, cuando se estudió su funcionamiento mediante la evaluación de la memoria a los 4-7 años, los niños pequeños para la edad gestacional presentaban una disminución de la activación del hipocampo, asociándose a una alteración en el almacenaje de la memoria y una recuperación más lenta de la misma (de Bie *et al.,* 2015).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2.3.3. Efectos sobre la girificación

La corteza cerebral no solo se ha visto afectada en una reducción del volumen, también se ha podido objetivar una alteración en el desarrollo de las circunvoluciones. En fetos con RCIU se ha observado un retraso de la maduración cortical, expresado mediante una reducción de volumen, superficie, grosor cortical e índice de sulcación[40]. Debido al cambio de estas características físicas, el patrón de plegamiento cortical sería distinto. Detectaron que, para la misma superficie cortical, los fetos pretérminos con RCIU presentaban un mayor índice de sulcación (Dubois *et al.,* 2008). Este cambio de patrón de los giros y sulcos pudieron correlacionarlo con los resultados neurológicos al nacimiento. La superficie cortical pudieron asociarla con el sistema de atención, interacción social, motor y autorregulación, mientras que el índice de sulcación pudieron asociarlo con el sistema autonómico (Dubois *et al.,* 2008). Es lógico pensar que los cambios en la sustancia gris afectaran al desarrollo neurológico posterior.

Las diferencias de la sulcación también se han observado en aquellos fetos que presentan un restricción de crecimiento de aparición tardía, detectándose volúmenes cerebrales más pequeños y patrones de cisuras más profundas, con una asimetría mayor en el hemisferio derecho (Egaña-Ugrinovic *et al.,* 2013). Estos hallazgos han sido más pronunciados a nivel de la ínsula y cisura cingulata, estructuras que juegan un papel importante en el sistema límbico. La presencia de una ínsula más pequeña y delgada se asocia con peores resultados del neurodesarrollo al término corregido (Egaña-Ugrinovic *et al.,* 2014).

2.3.4. Efectos sobre la sustancia blanca

La RCIU puede producir efectos de remodelación sobre la sustancia blanca. Este efecto ha sido ampliamente estudiado por distintos grupos.

Fischi-Gómez *et al.* (2015) encontraron que existía una disminución de la mielinización en múltiples conexiones neuronales, visualizado mediante resonancia magnética de difusión. Esta disminución de la mielinización modificaría la transmisión de potencial de acción en múltiples conexiones y circuitos nerviosos, lo que facilita la aparición de trastornos en las habilidades cognitivas sociales, atención e hiperactividad y de comportamiento. De manera contraria, encontraron un aumento de la mielinización a nivel de otras conexiones corticales

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[40] *Sulcación:* proceso mediante el que se forman los sulcos y giros en la corteza cerebral. Sinónimo de girificación.

frontales y temporales, lo que podría estar relacionado con dificultad en el procesamiento de la información y trastornos de hiperactividad (Fischi-Gómez *et al.,* 2015).

Paradójicamente, Padilla *et al.* (2014) encontraron un aumento de la sustancia blanca en las zonas adyacentes donde se había presentado la reducción de la sustancia gris, así como una reducción de la sustancia blanca a nivel del cerebelo e hipocampo. No obstante, esta sustancia blanca podría presentar una organización más aberrante, al objetivarse cambios en el estudio mediante resonancia magnética de difusión (Padilla *et al.,* 2014).

Esta reorganización de la sustancia blanca también se ha observado en el crecimiento del cuerpo calloso. El cuerpo calloso es un haz de fibras nerviosas, cuyo fin es comunicar ambos hemisferios cerebrales y está formado por sustancia blanca mielinizada. Se forma en etapas muy precoces y tiene un crecimiento progresivo durante la gestación, inicialmente en su región anterior y posteriormente en sus regiones dorsales. Goldstein *et al.* (2011) pudieron determinar que los fetos con restricción de crecimiento pretérminos presentaban una longitud del cuerpo calloso inferior a aquellos con un crecimiento normal. Igualmente, su velocidad de crecimiento era inferior (Goldstein *et al.,* 2011).

El cuerpo calloso también se ha visto afectado en los fetos con RCIU de aparición tardía, con disminuciones de su área y su longitud detectado tanto mediante resonancia magnética (Egaña-Ugrinovic *et al.,* 2014; Sanz-Cortes *et al.,* 2015) como por ecografía (Egaña-Ugrinovic *et al.,* 2015). La presencia de un cuerpo calloso más pequeño se relaciona con peores resultados en el comportamiento al término.

Eixarch *et al.* (2016) demostraron la alteración de la mielinización en los tractos motores y cortico-estrial-talámicos, encontrando una disminución de la mielinización y de la integridad de las fibras, lo que está relacionado con una alteración de la maduración y organización, sin presentarse una disminución del número de estas. Esto además pudieron asociarlo con peores puntuaciones obtenidas al evaluar el neurodesarrollo a los dos años (Eixarch *et al.,* 2016).

Esta mielinización aberrante se puede ver reflejada en el perfil de metabolitos, detectando niveles inferiores de N- acetil aspartato, glutation y colina en los recién nacidos pretérminos con restricción de crecimiento. Como anteriormente hemos mencionado, el N-acetil aspartato es un marcador de viabilidad neuronal y su reducción podría indicar una disminución de la mielinización. La reducción de glutation estaría relacionada con un aumento de sensibilidad al estrés oxidativo, por limitación del metabolismo de las mitocondrias y la

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

colina estaría relacionada con el recambio celular y mielinización. También se ha detectado una elevación de mioinositol, secundario a una astrogliosis reactiva que podría indicar un proceso inflamatorio secundario (Simões *et al.,* 2017).

Los fetos cercanos al término también presentan una alteración a nivel de la concentración de los metabolitos, con disminución del N-Acetil aspartato, y elevación de la colina (Sanz-Cortes *et al.,* 2015; Sanz-Cortes, Simoes, *et al.,* 2015). De manera similar a los pretérminos, este hallazgo podría estar relacionado con la alteración de la mielinización, la pérdida neuronal y/o retraso madurativo. No solo se han detectado en fetos con restricción de crecimiento, sino también en aquellos pequeños para la edad gestacional. Se ha podido correlacionar los niveles de N-Acetil aspartato y colina con el diámetro biparietal, el perímetro cefálico y la longitud y área del cuerpo calloso (Sanz-Cortes *et al.,* 2015).

Estas alteraciones podrían persistir al año de vida, asociándose con peores desarrollos en distintas áreas cognitivas, así como podrían tener relación con trastornos de atención, espectro autista y otros trastornos psiquiátricos (Simões *et al.,* 2015).

3. Posibles predictores prenatales del neurodesarrollo

La relación entre las alteraciones del *Doppler* arterial y venoso y los resultados perinatales está bien establecida, pero a la hora de evaluar los resultados neurológicos y la predicción a largo plazo, los resultados no son tan esclarecedores. Son múltiples los estudios que intentan relacionar estos marcadores con las distintas alteraciones del neurodesarrollo, sin encontrar una evidencia rotunda y homogénea. Vamos a realizar una revisión de los estudios encontrados hasta la fecha, para intentar orientar al lector antes de presentar nuestro estudio y resultados obtenidos.

3.1. "*Brain sparing*" o redistribución cerebral

De manera tradicional, la redistribución cerebral se ha definido mediante la medición *Doppler* de la ACM y sus distintas ratios. Sin embargo, parece que esta redistribución aparece de manera regional y secuencial. Inicialmente, se produce una vasodilatación a nivel de la arteria cerebral anterior, con el fin de mantener el flujo sanguíneo en las regiones frontales, conservándose las funciones cognitivas. Cuando el compromiso es más severo, la vasodilatación se produce en la ACM, conservando el flujo en los ganglios basales y posteriormente en la arteria cerebral posterior, conservando el flujo en el cerebelo y tronco del encéfalo (Dubiel *et al.,* 2002; Figueroa-Diesel *et al.,* 2007).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Esta vasodilatación aumenta el volumen sanguíneo cerebral total en los fetos con restricción de crecimiento. Concretamente, en las primeras fases del deterioro se produce un incremento brusco del volumen a nivel de las regiones frontales. Este fenómeno puede observarse tanto en la restricción de crecimiento de aparición precoz como tardía y se relaciona con peores resultados cognitivos, específicamente en el área de atención, interacción social y organización (Cruz-Martinez *et al.,* 2009a; Hernandez-Andrade *et al.,* 2008).

Se postula que existe una jerarquía en la protección cerebral a medida que el compromiso empeora, protegiendo de manera inicial las áreas encargadas de las tareas cognitivas (áreas frontales), posteriormente las zonas encargadas de las funciones motoras y posturales (ganglios basales y cerebelo) y finalmente la zona encargada de las funciones básicas (tronco cerebral).

Por tanto, aquellos casos en los que detectamos una ACM patológica, la arteria cerebral anterior ya estaría afectada, aumentando la prevalencia de las alteraciones cognitivas observadas en estos niños. Igualmente, la afectación del tronco cerebral se produce en estadios muy avanzados, por lo que la prevalencia de parálisis cerebral sería muy pequeña.

Este fenómeno adaptativo podría no tratarse del todo de un efecto protector. La presencia de la redistribución cerebral en niños con restricción de crecimiento se relaciona con perímetros cefálicos menores (Scherjon *et al.,* 1993) así como volúmenes cerebrales menores (Leppänen *et al.,* 2009; Maunu *et al.,* 2007) al nacimiento. Esto podría tener consecuencias en el desarrollo neurocognitivo en edades más tardías.

El grupo de estudio de Scherjon *et al.* (1993,1998) no pudo relacionar la afectación de la ratio umbilico-cerebral con alteraciones del desarrollo cognitivo a los 12 meses y a los 3 años. Sin embargo, estos niños con afectación de la ratio y restricción de crecimiento si presentaban mayor frecuencia de trastornos de hiperactividad y un uso menor de palabras en su lenguaje (Scherjon *et al.,* 1993, 1998).

Otros estudios si han enlazado esta redistribución con alteraciones cognitivas. La presencia de una ACM patológica se ha relacionado con problemas de habituación, en el sistema motor, interacción social y atención en niños pretérminos con restricción de crecimiento al término corregido (Figueras *et al.,* 2011). Igualmente, la presencia de la elevación de la ratio umbilical/cerebral media se ha asociado con resultados cognitivos adversos a los dos años (Leppänen *et al.,* 2009).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Evaluaciones a edades posteriores también han encontrado un desarrollo cognitivo adverso. Scherjon *et al.* (2000) evaluaron los potenciales evocados visuales en los mismos niños de estudios anteriores. Pudieron detectar que los niños con restricción de crecimiento y redistribución cerebral inicialmente presentaron una respuesta más rápida a los seis meses. Sin embargo, seis meses más tarde, los niños con una ratio normal presentaban un mejor perfil de maduración en estos potenciales, con respuestas más rápidas. Cuando evaluaron el desarrollo cognitivo a los 5 años, detectaron que los niños con una ratio elevada presentaban peores resultados de media, así como un porcentaje mayor de niños con retraso cognitivo (Scherjon, Briët, *et al.,* 2000).

Sin embargo, este mismo grupo de niños no presentaron diferencias con otros niños a la edad de 11 años. Al evaluar sus resultados escolares o en su comportamiento, solo se encontró una mayor incidencia de problemas de internalización como depresión o ansiedad (van den Broek *et al.,* 2010). Otros estudios no han encontrado que la alteración de la ratio favorezca al desarrollo de alteraciones cognitivas y del comportamiento a edades similares (Beukers *et al.,* 2017).

Cuando se evalúa la sensibilidad de los distintos parámetros, las distintas ratios parecen tener más sensibilidad que la medición por sí sola de la ACM, sobre todo para detectar fetos en estadios iniciales en los que ya existe un incremento de la perfusión cerebral frontal.

Leppänen *et al.* (2009) detectaron una mayor prevalencia de resultados cognitivos adversos a los dos años en niños con una ratio umbilical/cerebral media elevada. Sin embargo, no pudieron asociarlo con una medición patológica de la ACM. De la misma manera, la presencia de un ICP anormal se asoció a peores resultados del neurodesarrollo cognitivo a los 3 años (Monteith *et al.,* 2019).

Los estudios revisados hacen pensar que la redistribución cerebral no es un fenómeno del todo protector y podría indicar que se han producido cambios neurológicos que conllevan a repercusiones posteriores en el desarrollo cognitivo. Igualmente, la evaluación de las ratios entre la AU y la ACM podrían tener mayor sensibilidad para dicha predicción que la medición aislada de la ACM.

3.2. Flujo diastólico ausente o reverso en la arteria umbilical

El aumento de la pulsatilidad de la AU es uno de los parámetros *Doppler* usados para la definición de la RCIU, indicándonos el aumento de la resistencia placentaria. A *priori*, no es un

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

marcador de la afectación fetal, si no de diagnóstico. Pero a medida que el proceso empeora, se va aumentando de forma progresiva la resistencia del vaso, hasta que se produce la ausencia y posteriormente la reversión del flujo diastólico.

Este fenómeno nos estaría indicando el aumento de la afectación placentaria, así como del deterioro fetal, con presencia de hipoxemia y acidosis (Nicolaides *et al.,* 1988). Aquellos fetos con presencia de una AU con flujo diastólico ausente o reverso presentan un aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal (Soregaroli *et al.,* 2002; Valcamonico *et al.,* 1994; Voßbeck *et al.,* 2001). Además, presentan más riesgos de secuelas neurológicas permanentes, tales como hidrocefalia, parálisis cerebral, epilepsia, retraso mental o déficit sensorial (Valcamonico *et al.,* 1994). Otros estudios muestran un aumento de la tendencia de hemorragia interventricular de grado III-IV y de leucomalacia periventricular (Voßbeck *et al.,* 2001). Si bien, su valor predictivo para el funcionamiento motor y cognitivo es más controvertido.

Algunos estudios no encuentran una relación significativa con el desarrollo cognitivo. Kirsten *et al.* (2001) encontraron que los niños con flujo diastólico reverso o ausente no presentaban diferencias en el coeficiente de desarrollo cognitivo a los 48 meses de edad ni aumento de riesgo de parálisis cerebral, aunque sí pudieron relacionarlo con alteraciones de conducta a los 24 meses (Kirsten *et al.,* 2001).

Otros estudios determinan que podría ser un buen predictor para los eventos neurológicos adversos, tales como la parálisis cerebral (Valcamonico *et al.,* 2004) o hemorragia cerebral severa (Eger *et al.,* 2013), pero no para los resultados cognitivos. Esto es debido a que el coeficiente de inteligencia encontrado es similar a los niños con una AU con diástole presente.

Voßbeck *et al.* (2001) sin embargo encontraron que los niños que presentaban este tipo de flujo desarrollaban complicaciones mentales y motoras más severas, así como puntuaciones inferiores en la inteligencia global. Además, encontraron un aumento significativo de retraso mental y una tendencia a peores resultados motores (Voßbeck *et al.,* 2001).

De una manera similar, Schreuder (2002) encontró que los niños que presentaron un flujo reverso tenían peores resultados en las funciones cognitivas y neuromotoras, peores resultados en comportamiento, más concretamente, en la frecuencia de trastornos de hiperactividad, y peores resultados académicos (Schreuder, 2002). Estos resultados fueron comparables con los encontrados por Baschat *et al.* (2009), donde la presencia de un flujo

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

diastólico reverso de la AU se relacionaba con una mayor probabilidad de parálisis cerebral, alteraciones auditivas y retraso cognitivo global (Baschat *et al.,* 2009).

Brütsch *et al.* (2016) encontraron que no solo presentaban peores resultados en el índice de desarrollo mental, si no que la proporción de niños con deficiencia mental también fue significativamente mayor. Sin embargo, no encontraron diferencias al evaluar el desarrollo psicomotor o la parálisis cerebral (Brütsch *et al.,* 2016).

La mayoría de los estudios revisados no pueden detectar una mayor incidencia de alteraciones visuales o auditivas (Brütsch *et al.,* 2016; Schreuder, 2002).

Hasta el momento no existen resultados esclarecedores sobre el papel predictor de la AU en el neurodesarrollo, aunque muchos estudios lo orientan hacia un posible marcador. Uno de los principales problemas es que la evaluación se hace a etapas muy precoces o se evalúan a los niños en un rango de edad muy amplio.

3.3. Istmo aórtico

El istmo aórtico es el segmento de la aorta que comprende desde la subclavia izquierda y la desembocadura del ductus arterioso en la aorta descendente. Es un segmento importante ya que conecta los dos circuitos paralelos: el ventrículo izquierdo que principalmente irriga la parte superior del cuerpo, entre ellos el cerebro, y el ventrículo derecho que, a través del ductus arterioso, irriga la aorta descendente, hacia la parte inferior del cuerpo y la placenta.

En situaciones normales, el flujo a través del istmo aórtico es siempre positivo, presentando un gran ascenso en sístole y un gran descenso en diástole, condicionada por las impedancias[41] cerebrales y placentarias. En situaciones de hipoxia crónica, cuando se produce una elevación de las resistencias placentarias y una disminución de las resistencias cerebrales, el flujo diastólico tiende a hacerse reverso. Esto es debido a la desviación de la irrigación del ventrículo derecho hacia la parte superior del cuerpo a través del ductus arterioso, tratándose de sangre poco oxigenada (Acharya *et al.,* 2011).

El flujo reverso en el istmo aórtico aparece después de la alteración del flujo de la AU y de una manera más precoz que la alteración del DV (Del Río *et al.,* 2008; Rizzo *et al.,* 2008), siendo un paso intermedio entre la hipoxemia-insuficiencia placentaria y la descompensación

[41] *Impedancia:* resistencia al paso de una corriente eléctrica, líquida o aérea.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

cardíaca (Figueras *et al.,* 2009). Su aparición se ha asociado con un aumento de riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal (Del Río *et al.,* 2008). Se ha planteado que podría ser usado como un marcador del neurodesarrollo en los niños con RCIU.

En un estudio realizado por Fouron *et al.* (2001) hallaron que todos los niños con un flujo diastólico reverso en el istmo aórtico presentaban un neurodesarrollo no óptimo a los 2 y 4 años. Sin embargo, es un marcador poco sensible, ya que sólo el 50% de los niños con un desarrollo no óptimo presentaron un flujo reverso (Fouron *et al.,* 2001). Para intentar obtener una escala más objetiva, diseñaron el índice IFI (*Isthmus Flow index*), que consistía en dividir la suma de las velocidades del flujo sistólico y diastólico entre las velocidades del flujo sistólico. Pudieron ver que todos los niños con un valor inferior a 0.5 presentaron un neurodesarrollo no óptimo. Por tanto, determinaron un punto de corte en 0.7, con una sensibilidad de 0.55 y una especificidad de 0.89. A menor IFI, mayor riesgo de fallo en el neurodesarrollo. Valores superiores a 1 podría considerarse una zona segura, pero aun así encontraron que un 40% de estos niños presentaron un neurodesarrollo no óptimo (Fouron *et al.,* 2005).

Estos estudios fueron realizados en una población de fetos pretérmino con restricción de crecimiento. El uso de la medición del istmo aórtico en fetos con restricción de crecimiento de aparición tardía podría no tener tanta utilidad, ya que una pequeña proporción presentan ondas de flujo anormales (Unterscheider *et al.,* 2013). Igualmente, esperar a su aparición en gestaciones a término para finalizar la gestación podría ser muy tarde y el daño neurológico ya estar establecido (Figueras *et al.,* 2009).

A pesar de que estos estudios lo sitúan como un posible buen predictor del neurodesarrollo, es una medición que requiere un buen entrenamiento y experiencia en su medición. Igualmente se necesitan más estudios que permitan incorporarlo a la práctica clínica habitual.

3.4. Ductus venoso

El DV es ampliamente usado en la monitorización de los fetos con restricción de crecimiento. Su alteración se ha determinado como un marcador de deterioro agudo, secundario a una disfunción cardíaca, aumentando el riesgo de mortalidad intraútero y perinatal (Turan *et al.,* 2011). El tiempo entre la aparición de un *Doppler* anormal en el DV y la finalización, es un determinante primario para la mortalidad, así como es un factor predictor independiente de la morbilidad perinatal (Turan *et al.,* 2011). Los estudios orientados a su posible papel como predictor neurológico son más recientes. Probablemente la presencia de

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

una alteración del flujo del DV, al tratarse de un evento tardío del deterioro fetal, se puede asociar con un aumento de las alteraciones del neurodesarrollo, no sólo a nivel cognitivo, si no también neuromotoras y del sistema autonómico.

Baschat *et al.* (2009) encontraron que la presencia de un DV anormal se relacionaba con un aumento del riesgo de alteraciones motoras. Sin embargo, su alteración no pudo asociarse de forma independiente con el neurodesarrollo. Esto hace pensar que la alteración crónica tiene más impacto a nivel cerebral que el deterioro agudo marcado por el DV (Baschat *et al.,* 2009).

El grupo de estudio TRUFFLE (*The Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe*) evaluó los resultados obtenidos en fetos con restricción de crecimiento menores de 32 semanas, en función de su motivo de finalización: disminución de variabilidad a corto plazo en el registro cardiotocográfico, elevación del IP del DV superior al percentil 95 o presencia de flujo ausente o reverso diastólico en el DV. El grupo encontró que diferir el parto hasta la presencia de una onda de DV patológica presentaban una mejoría de los resultados del neurodesarrollo a los dos años, a expensas de un aumento no significativo de las muertes fetales (Lees *et al.,* 2015). Estos resultados deben ser tomados con cautela, ya que un factor importante en estos fetos es la valoración de la prematuridad. En fetos muy prematuros, con restricción de crecimientos severos y con una importante afectación hemodinámica, la monitorización combinada con el DV y el registro cardiotocográfico pueden mejorar los resultados del neurodesarrollo (Ganzevoort *et al.,* 2020; Visser *et al.,* 2017).

3.5. Prematuridad

A pesar de que los marcadores *Doppler* puedan ayudar a estimar el riesgo en este grupo de niños, uno de los determinantes más importantes para el neurodesarrollo continúa siendo la prematuridad (A. A. Baschat *et al.,* 2009).

El grupo de estudio GRIT (*Growth Restriction Intervention Trial)* estudiaron cual era la mejor opción para la finalización en los niños con RCIU pretérminos: temprana evitando la hipoxia intrauterina o tardía evitando así la prematuridad, siempre que la seguridad fetal estuviera presente. Ambos grupos presentaron una tasa de muerte neonatal similar. Cuando evaluaron el neurodesarrollo a los dos años, las alteraciones del neurodesarrollo fueron también similares. No obstante, cuando se centraron en las edades gestacionales más precoces (entre 24 y 30 semanas), los niños que tuvieron una finalización inmediata presentaron una tasa mayor de alteraciones del neurodesarrollo (13% vs 5%), así como mayor

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

frecuencia de puntaciones en el coeficiente de desarrollo deficientes (10% vs 4%). Encontraron una tendencia a disminuir la morbilidad y la mortalidad perinatal cuando la finalización fue diferida (Thornton *et al.,* 2004). No pudieron encontrar diferencias en el desarrollo motor, cognitivo o de comportamiento entre los 6 y 13 años (Walker *et al.,* 2011).

Por tanto, en la restricción de crecimiento de aparición precoz, de manera independiente a la severidad de la restricción y la afectación hemodinámica, la prematuridad juega un papel muy importante en el neurodesarrollo (Stampalija *et al.,* 2017), principalmente en el área psicomotora. Es necesario evaluar la gravedad de la RCIU, pero dándole especial importancia a la edad gestacional, antes de decidir finalizar la gestación.

Este impacto sobre el desarrollo psicomotor es aún más importante en las gestaciones que finalizan antes de la semana 28-29 de gestación (Guellec *et al.,* 2011; Torrance *et al.,* 2010). Igualmente, a menor edad gestacional existe más riesgo de aparición de hemorragia intracraneal y leucomalacia periventricular, procesos que podrían contribuir a resultados neurológicos adversos (Scherjon *et al.,* 2000; Scherjon *et al.,* 1993). El riesgo de parálisis cerebral se ha descrito en una tasa entre el 4 y 18% antes de la semana 32, siendo mayor a menores edades gestacionales (Baschat *et al.,* 2009; Guellec *et al.,* 2011). Aquellas gestaciones finalizadas entre la semana 29 y 32, podrían presentar un mayor impacto sobre el desarrollo cognitivo y de la atención (Guellec *et al.,* 2011). Contrariamente, en los fetos con restricción de crecimiento de aparición tardía, la edad gestacional no es un factor tan determinante (van Wyk *et al.,* 2012), adquiriendo más importancia el deterioro hemodinámico fetal, la severidad de la restricción y los factores moduladores postnatales (van Wyk *et al.,* 2012).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

V. JUSTIFICACIÓN

La RCIU ha presentado gran variabilidad en su manejo a lo largo del tiempo. Sin embargo, en las últimas décadas, este manejo ha sido protocolizado, de manera que una vez diagnosticado, la severidad y la prematuridad han marcado los tiempos de seguimiento y el momento de la finalización, con el objetivo de reducir la morbilidad y la mortalidad perinatal (Figueras & Gratacós, 2014; Lees *et al.,* 2013; Thornton *et al.,* 2004).

Gracias a las mejoras en el manejo durante la gestación, en la asistencia perinatal y en las técnicas neonatológicas, la mortalidad perinatal ha disminuido considerablemente, sobre todo en prematuros extremos. Aunque estas mejorías podrían no reflejarse tan marcadamente en la reducción de la morbilidad perinatal (Costeloe *et al.,* 2012).

Sin embargo, el interés por el desarrollo neurológico es reciente. Son emergentes los estudios que describen como es el desarrollo psicomotor, cognitivo y social en este grupo de niños, en muchas ocasiones heterogéneos y contradictorios. A pesar de ello, durante la infancia han sido descritos los resultados cuando la restricción de crecimiento ha aparecido de manera precoz: peores resultados en coeficientes de inteligencia, peores resultados académicos, alteraciones cognitivas y emocionales, trastornos de atención e hiperactividad, así como problemas de comportamiento. Los casos más graves y severos se han relacionado con alteraciones motoras, del sistema autonómico y parálisis cerebral (Aarnoudse-Moens *et al.,* 2009; Arpino *et al.,* 2010; Geva *et al.,* 2006a; Geva *et al.,* 2006b; Gortner *et al.,* 2003; Guellec *et al.,* 2011; Morsing *et al.,* 2011; Padilla *et al.,* 2010).

Estos resultados, no obstante, no son tan esclarecedores cuando el restricción de crecimiento se presenta de manera más tardía y los niños alcanzan el término gestacional

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

(Arcangeli *et al.,* 2012; de Bie *et al.,* 2010; Kulseng *et al.,* 2007; Paz *et al.,* 2001; Savchev *et al.,* 2013; Sommerfelt, 2000; Theodore *et al.,* 2009).

En la mayoría de las ocasiones son evaluaciones muy precoces donde los déficits cognitivos o alteraciones de comportamiento aún no han aparecido. Igualmente, los estudios incluyen a un grupo de niños heterogéneo, tanto pequeños para la edad gestacional como RCIU, junto con la falta de consideración en muchas ocasiones de la prematuridad, lo cual podría modificar los resultados. No hemos encontrado estudios que nos orienten sobre la relación de la RCIU y el desarrollo cognitivo y del comportamiento en nuestra población.

Se ha demostrado que la atención temprana y la estimulación precoz en los niños nacidos pretérmino podrían tener un efecto positivo sobre el desarrollo motor y cognitivo, persistiendo ese efecto positivo sobre la esfera cognitiva en la edad escolar (Spittle *et al.,* 2015). Por tanto, la detección precoz de aquellos fetos con restricción de crecimiento y riesgo neurocognitivo podría permitir la implantación de estrategias de estimulación precoz para mejorar sus oportunidades durante un tiempo más prolongado.

De la misma manera, la detección y mejoría de los factores influyentes (tanto positivos como negativos), que en la gran mayoría de las veces dependen de sus familiares, así como la educación familiar sobre estos factores y el tipo de apego al que se someten a los niños permitiría una mejoría en el desarrollo cognitivo y de la inteligencia emocional, con una mejor resiliencia y relaciones personales futuras.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

VI. HIPÓTESIS

A partir de las evidencias marcadas por los investigadores hasta la fecha y después de haber realizado un análisis profundo del estado actual de la cuestión que nos ocupa, podemos plantearnos unas hipótesis primarias y secundarias. Nuestro fin es intentar resolver una serie de conflictos planteados en la evidencia científica actual, así como intentar obtener información o evidencia novedosa.

1. Hipótesis principales

- Los niños con RCIU presentan más riesgo de alteraciones del neurodesarrollo cognitivo, social, emocional y motor debido a una privación crónica o aguda de nutrientes y oxígeno. Esta privación altera el desarrollo normal cerebral y tiene un efecto secundario en su función durante la infancia.
- Los niños que presentan una restricción de crecimiento de aparición precoz (antes de las 32 semanas) presentan más riesgos de eventos adversos en el neurodesarrollo que los niños con una restricción de crecimiento de aparición tardía (mayor a las 32 semanas).

2. Hipótesis secundarias

- La edad gestacional y el percentil de peso al diagnóstico se relaciona con los resultados cognitivos y de comportamiento a la edad de 6 años.
- La presencia de vasodilatación de la ACM, así como la presencia de redistribución cerebral se correlaciona con peores resultados cognitivos y de comportamiento a la edad de 6 años.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- La presencia de una onda *Doppler* de la AU patológica se relaciona con peores resultados motores, cognitivos y de comportamiento a la edad de 6 años.
- La alteración del DV se relaciona con peores resultados motores, cognitivos y de comportamiento a la edad de 6 años.
- Los niños con menor edad gestacional y menor peso al nacimiento, así como menor pH arterial/venoso al nacimiento presentan peores resultados en el desarrollo cognitivo.
- Los niños con edades gestacionales menores al nacimiento presentan peores resultados motores.
- La presencia de un entorno estresante tras el nacimiento afecta de manera negativa al desarrollo neurológico. Por tanto, largas estancias en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) presentan peores resultados en el desarrollo cognitivo y del comportamiento.
- La presencia de morbilidad perinatal afecta de manera negativa al desarrollo cognitivo y del comportamiento.
- La asistencia a atención temprana y/o a la guardería mejora los resultados en este grupo de riesgo.
- La lactancia materna en los primeros meses y su duración prolongada ejercen un factor protector en el desarrollo cognitivo.
- El tabaquismo y otros elementos tóxicos durante el embarazo y la primera infancia ejercen un efecto negativo sobre el desarrollo cognitivo y del comportamiento.
- El alto nivel académico en los cuidadores y el nivel socioeconómico afecta de manera positiva al desarrollo cognitivo y del comportamiento.
- El perímetro cefálico al nacimiento se correlaciona de manera directa con el desarrollo cognitivo y el nivel de inteligencia de los niños a la edad de los 6 años.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

VII. OBJETIVOS

Para responder a las hipótesis anteriormente desarrolladas, podemos plantearnos los siguientes objetivos tanto primarios como secundarios.

1. Objetivos primarios

- Describir las características sociodemográficas y las características familiares en un grupo de niños nacidos durante el año 2015 en el Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga y que durante su periodo prenatal presentaron una restricción del crecimiento.
- Describir los antecedentes personales y obstétricos de las gestantes de este grupo de niños, así como las características de la gestación y del parto.
- Describir las características al diagnóstico de la RCIU de estos fetos, así como la evolución de los parámetros *Doppler*.
- Describir la morbilidad perinatal en este grupo de niños, así como sus características antropométricas al nacimiento.
- Describir el neurodesarrollo en este grupo de niños a la edad de 6 años:
    - Describir las capacidades sociales y de comportamiento en distintas áreas: síntomas emocionales, problemas de conducta, hiperactividad, problemas con compañeros y prosocial.
    - Describir la capacidad intelectual, tanto en rango de deficiencias como de altas capacidades.
    - Describir los hitos del desarrollo alcanzados en distintas áreas: social-personal, cognitiva, comunicación, motora y adaptativa. Determinar la edad equivalente de los hitos alcanzados.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Describir la prevalencia de la morbilidad neonatal y de las alteraciones del neurodesarrollo en el subgrupo de aparición precoz y aparición tardía.

2. Objetivos secundarios

- Evaluar la correlación de variables predictoras durante el embarazo y parto con los hitos del desarrollo alcanzados, capacidad intelectual y capacidades sociales y de comportamiento.
- Evaluar la correlación de distintos factores influyentes durante el periodo neonatal con los hitos del desarrollo alcanzados, capacidad intelectual y capacidades sociales y de comportamiento.
- Evaluar si el tipo de lactancia se correlaciona con los hitos del desarrollo alcanzados, capacidad intelectual y capacidades sociales y de comportamiento. Evaluar si la lactancia materna y su duración presenta un efecto positivo para el neurodesarrollo.
- Evaluar si los hábitos tóxicos maternos y de la unidad familiar presentan un efecto negativo durante el neurodesarrollo. Analizar su correlación con los hitos del desarrollo alcanzados, capacidad intelectual y capacidades sociales y de comportamiento.
- Evaluar si la asistencia a guardería y atención temprana presenta un efecto positivo para el neurodesarrollo. Analizar su correlación con los hitos del desarrollo alcanzados, capacidad intelectual y capacidades sociales y de comportamiento.
- Evaluar el efecto del tipo de familia (monoparental-biparental) sobre el neurodesarrollo. Analizar su correlación con los hitos del desarrollo alcanzados, capacidad intelectual y capacidades sociales y de comportamiento.
- Evaluar el efecto del nivel académico y el nivel socioeconómico de los padres sobre el neurodesarrollo. Analizar su correlación con los hitos del desarrollo alcanzados, capacidad intelectual y capacidades sociales y de comportamiento.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

VIII. METODOLOGÍA

En el siguiente capítulo realizaremos la descripción de la metodología usada para nuestro estudio, al igual que los materiales usados para ello. Definiremos el tipo de estudio, la población estudiada, detallando criterios de inclusión y exclusión, así como los procedimientos realizados durante el estudio. Incluimos una sección para describir los instrumentos de evaluación usados para la valoración de los niños, describiendo tales pruebas, el motivo de su elección, así como su aplicación y su puntuación.

1. Tipo de estudio

Estudio observacional, no experimental, de cohortes retrospectivo.

2. Población de estudio

2.1. Criterios de inclusión

En el estudio fueron incluidos niños nacidos durante el año 2015, que presentaron una RCIU durante la gestación.

Los criterios de inclusión fueron:

- Niños con un peso inferior al percentil 10 al nacimiento y con alteración hemodinámica a nivel de AU, ACM, ICP y/o arterias uterinas.
- Niños con un peso inferior al percentil 3 a pesar de tener estudio hemodinámico normal.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Dentro de la población de estudio realizamos una división en dos subgrupos, restricción de crecimiento de aparición precoz y de aparición tardía. La restricción de crecimiento de aparición precoz fue definida como aquellos que debutaron antes de las 32 semanas de gestación y la de aparición tardía aquellos que debutaron a partir de las 32 semanas.

2.2. Criterios de exclusión

- Niños nacidos con percentil de peso entre 3 y 10 con estudio hemodinámico normal (pequeños para la edad gestacional). Este grupo de niños pueden presentar una evaluación del neurodesarrollo completamente normal y sería objeto de otro estudio independiente.
- Percentil de peso superior al 10.
- Malformaciones congénitas. En función de las características de la malformación, pueden presentar una alteración del neurodesarrollo, ya sea de forma directa o indirecta, lo que puede hacer modificar los resultados obtenidos.
- Alteraciones genéticas diagnosticadas. En función del tipo de alteración genética, pueden asociar alteración del desarrollo intelectual, cognitivo, de comportamiento, lo que puede hacer modificar los resultados obtenidos.
- Embarazo múltiple. Entidad independiente que requiere una evaluación individualizada. Igualmente, el pequeño tamaño muestral obtenido no permite encontrar resultados significativos.

3. Procedimientos

3.1. Localización de la muestra

Tras la aprobación por parte de la Subdirección de Calidad del Hospital Materno Infantil y la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética de Investigación (CEI) provincial de Málaga, se solicitó al Conjunto Mínimo Básico de Datos de Andalucía la relación de historias de aquellos niños que habían presentado una restricción de crecimiento durante la gestación en el año 2015 (Ver anexo Carta aceptación CEI Málaga).

3.2. Obtención de datos administrativos

La aplicación “Diraya Atención Hospitalaria” fue usada para la obtención de los datos administrativos de los niños incluidos en el estudio. Con estos datos pudimos ponernos en contacto con los padres telefónicamente.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.3. Contacto con los padres

Mediante una llamada telefónica, le explicamos a los padres el objetivo del estudio y les propusimos una cita presencial para la realización de una evaluación neuropsicológica y unas encuestas por parte de los padres. Las llamadas telefónicas fueron realizadas por la doctoranda. Se les explicó brevemente en qué consistía cada una de las pruebas que se les iba a realizar a los niños, así como su duración aproximada de unos 60 minutos. Se les informó que se trataba de un método de *screening* y aproximación, no de una prueba diagnóstica. Con esas pruebas se evaluarían la capacidad intelectual y los hitos del desarrollo conseguidos por su hijo/a. En caso de algún tipo de desviación de la normalidad, dichos niños deberían ser evaluados por un neuropsicólogo y/o pediatra y esa evaluación no sería realizada dentro del propio estudio.

Se les explicó que los padres deberían contestar a un cuestionario sociodemográfico, al igual que una prueba de *screening* para evaluar el comportamiento y los síntomas emocionales de su hijo.

Se les facilitó una hoja informativa y se les solicitó un consentimiento tanto para la revisión de las historias clínicas como para la evaluación neuropsicológica de los niños. Ese consentimiento deberían aportarlo firmado (ver anexo Hoja Informativa para Padres y Consentimiento Informado). Igualmente, se les facilitó una dirección de correo electrónico donde los padres podrían ponerse en contacto con la doctoranda en caso de dudas.

3.4. Tamaño muestral

Inicialmente se localizaron un total de 130 historias. Tras aplicar los criterios de exclusión, pudimos descartar:

- 14 gestaciones gemelares.
- 1 alteración genética: trisomía 21
- 2 malformaciones congénitas: una agenesia de cuerpo calloso y una tetralogía de Fallot.
- 10 niños que presentaron un percentil entre el 3 y el 10 con estudio hemodinámico normal fueron definidos como pequeños para la edad gestacional y por tanto excluidos del estudio.
- 9 niños con un percentil de peso superior al 10 y por tanto definidos como un crecimiento normal.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- 1 niño fallecido durante su ingreso en la UCIN por prematuridad extrema.

De los 93 niños restantes, tras ponernos en contacto con sus padres o cuidadores, 70 aceptaron realizar la evaluación neuropsicológica presencial y la revisión de las historias médicas.

Todos los casos de RCIU diagnosticados en nuestro hospital que cumplían los criterios de inclusión fueron considerados para el objetivo de este estudio. Al ser un estudio de centro único no se realizó muestreo de casos. Se incluyeron así todos los casos elegibles. Finalmente, reclutamos setenta niños de 6 años. El grupo fue representativo de la población inicial con un nivel de confianza del 95%, un error tipo II de 0,6 y un poder estadístico del 94%.

3.5. Instrumentos de evaluación

3.5.1. Historias clínicas

Recurriendo a la aplicación "Diraya Atención Hospitalaria" se realizó la revisión de las historias médicas de las madres y de los niños para la obtención de los datos obstétricos y perinatales (Ver anexo Hoja de Recogida de Datos). Se numeró las historias por número de orden y se les identificó anónimamente mediante el número de historia clínica materno y del niño/a. Para el cálculo de los percentiles, tanto en las estimaciones de peso durante la gestación como en el peso al nacimiento, se usó la calculadora online del Hospital Clinic (Fetal I+D, n.d.). Estos percentiles se calculan de acuerdo con la edad gestacional y al sexo fetal. Los percentiles del perímetro cefálico y de la talla fueron calculados mediante la aplicación facilitada por el grupo de estudio *Intergrowth-21st* (Villar et al., 2014).

Se recogieron los datos de antecedentes personales, evolución de la gestación, características diagnósticas de la restricción de crecimiento y los últimos valores registrados del estudio *Doppler* de AU, ACM, ICP, arterias uterinas y características del DV. Igualmente se registraron los datos relacionados con el parto y, en caso de necesitarlo, la evolución de estos niños durante su ingreso en la UCIN.

3.5.2. Encuesta familiar

Mientras que los niños fueron evaluados presencialmente, se les facilitó a los padres una encuesta familiar identificada por el número de historia clínico materno. En dicha encuesta se les preguntaba sobre datos médicos maternos, paternos, de la gestación y del niño, así como datos sociodemográficos y familiares (Ver anexo Encuesta familiar).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3.5.3. Instrumentos de evaluación de los niños

3.5.3.1. Cuestionario de Cualidades y Dificultades (SDQ)

- Descripción*:*

Se trata de un cuestionario que se facilita a los padres y se usa como método de screening para trastornos mentales y emocionales durante la infancia (Robert Goodman, n.d.). Puede ser aplicado en edades comprendidas entre los 4 y 17 años. Evalúa 25 ítems, comprendiendo 5 ítems en 5 escalas distintas:

- Escala de síntomas emocionales.
- Escala de problemas de conducta.
- Escala de hiperactividad.
- Escala de problemas con compañeros.
- Escala prosocial.
- *Score* de Impacto.

Las cuatro primeras escalas evalúan dificultades emocionales y de conducta, mientras que la escala prosocial evalúa de manera positiva la socialización del niño. El *score* de impacto evalúa si estas dificultades interfieren en la vida diaria del niño o de la familia de manera negativa.

- Puntuación*:*

Cada uno de los ítems son respondidos por los padres mediante tres afirmaciones, cada una con una puntuación:

- No es cierto.
- Un tanto cierto.
- Absolutamente cierto.

Una vez contestado los ítems, mediante la tabla de puntuación, se obtienen los resultados para cada una de las escalas. La suma de las puntuaciones de las primeras 4 escalas (relacionadas con los problemas) conforman la puntuación total de dificultades. Esta puntuación oscila entre 0 y 40. En función de las puntuaciones obtenidas, tanto para cada una de las escalas como para la puntuación total, se puede clasificar como normal, límite o anormal.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Validación:

EL SDQ fue propuesta por *Robert Goodman* en 1997. Con esta prueba se propone un método de evaluación no sólo de las dificultades emocionales y de comportamiento, sino también de las cualidades y puntos fuertes prosociales de los niños. Presenta una buena correlación con otras pruebas de características similares (*r*= .88-.92 con test de Rutter, elemento a partir del cual fue desarrollado), con la ventaja de ser similar tanto para profesores como para padres, de una duración más corta y de evaluar también los puntos fuertes prosociales. Igualmente, demostró una correlación más alta y significativa entre las respuestas dadas por los padres y profesores, al tratarse del mismo cuestionario. Por último, tiene una capacidad predictiva equivalente a otros test en diferenciar casos "psiquiátricos" y "no psiquiátricos" (Goodman, 1997). Es posible usarlo tanto en población de bajo como de alto riesgo para problemas de comportamiento y emocionales.

La evaluación mediante el *Score* de Impacto ha presentado una buena relación con otros tipos de entrevistas para diferenciar entre muestras comunitarias y muestras patológicas (*r*=.74)(Goodman, 1999), con la ventaja de ser de aplicación más breve. Este *score* de impacto puede ser un buen predictor de si el niño necesita una ayuda específica.

Un reciente estudio español ha evaluado la consistencia y validez de la versión española del cuestionario, comparándolo con la prueba *Child Behavior Checklist.* Para ello evaluaron con ambas pruebas una muestra de 6574 niños españoles, encontrando que SDQ era efectivo para discriminar entre individuos con y sin problemas de comportamiento. Más concretamente, encontraron una correlación fuerte entre ambos instrumentos de evaluación para las escalas de síntomas emocionales y problemas de conducta, para la subescala de hiperactividad ($r = .74$, $p < .001$) y para la puntuación total (.75 a .85, $p < .001$). La concordancia con la subescala de problemas con los compañeros fue moderada ($r = .48$, $p < .001$)(Español-Martín *et al.,* 2021). De la misma manera, demostraron un área bajo la curva ROC[42] entre 0.78-0.90 para diagnosticar problemas de ansiedad, de comportamiento, de hiperactividad y atención (TDHA), así como otros problemas psiquiátricos, cuando fue contestado por los padres.

[42] *Área bajo la curva ROC:* tipo de estudio estadístico sobre una prueba diagnóstica. Mediante este análisis se pretende conocer lo bueno que es la prueba diagnóstica para discriminar entre sanos y enfermos. Su valor oscila entre 0.5 y 1, de manera que un valor de 0.5 indica que la prueba no es discriminatoria, mientras que un valor de 1 indica que la prueba presenta un valor diagnóstico perfecto.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

A pesar de que se ha propuesto un modelo de aplicación de tres escalas (problemas de internalización, externalización y aspectos prosociales) (Goodman *et al.,* 2010), este equipo de trabajo recomienda el uso de las 5 escalas, por ajustarse mejor que la de 3 escalas (Español-Martín *et al.,* 2021).

Este test ha demostrado tener un área bajo la curva ROC de 0.91, para la predicción de TDHA, cuando fueron rellenados por los padres (Ullebø *et al.,* 2011), aunque más inexacto para predecir los subtipos de hiperactividad o inatención aisladas. Esta prueba también ha sido validada para poblaciones de alto riesgo, como pretérminos (menores de 32 semanas de gestación) y recién nacidos de bajo peso (menores de 1500gr de peso) como predictores de TDHA. El estudio de Bachiller *et al.* (2019), demuestran un área bajo la curva de 0.83 para la escala de hiperactividad y de 0.87 para la escala total como predictores de los síndromes TDHA. Ellos proponen unas puntuaciones ligeramente menores para predecir este tipo de problemas en esta población específica: puntuación mayor o igual a 6 en la escala de hiperactividad (sensibilidad 0.76, especificidad 0.71), puntuación mayor o igual 13 en la escala total (sensibilidad 0.88, especificidad 0.71) o una puntuación combinada en la escala de hiperactividad mayor o igual 5 y en la escala total mayor o igual 12 (sensibilidad 0.81, especificidad 0.71) (Bachiller-Carnicero *et al.,* 2019).

Otros estudios lo han usado para la valoración de niños con antecedente de restricción de crecimiento para la valoración de problemas de atención y TDHA (Murray *et al.,* 2016; Wiles *et al.,* 2006).

3.5.3.2. Test de Matrices Progresivas Coloreadas de Raven

- Descripción*:*

La prueba consta de diferentes modelos geométricos incompletos en una de sus partes. El sujeto, mediante razonamiento lógico, debe completar el dibujo con distintas opciones que se le oferta. La escala a color consta de tres series (A, Ab y B) con 12 elementos cada uno. A medida que avanza la prueba, se presenta un incremento de dificultad, siendo una característica importante, ya que permite el aprendizaje mediante la experiencia a medida que avanza la prueba.

- Puntuación*:*

Una vez realizada la prueba, teniendo en cuenta la edad del sujeto, mediante el uso de los baremos españoles se pueden calcular (Raven *et al.,* 1996):

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Percentiles: que facilita el punto de referencia en un grupo normalizado. Permite determinar si el sujeto se encuentra en la media de la población, inferior o superior a esa media.
- Discrepancias: diferencia entre el valor empírico obtenido y lo esperado para las distintas columnas A, Ab y B. Este valor permite evaluar si el niño está realizando de manera correcta la prueba. Con discrepancias mayores a +/- 2, no se debería aceptar la puntuación total como una estimación "consciente" de la capacidad intelectual del niño.
- Estimación global del grado equivalente de la capacidad intelectual:
    - Grado I o "intelectualmente superior": Percentil igual o superior a 95.
    - Grado II o "claramente por encima del promedio en capacidad intelectual": percentil 75-94.
    - Grado III o "intelectualmente promedio en capacidad intelectual": Percentil entre 26 y 74.
    - Grado IV o "claramente por debajo del promedio en capacidad intelectual": Percentil entre 6-25.
    - Grado V o "con déficit intelectual": percentil igual o inferior a 5.

- *Normas de Aplicación:*

En la primera lámina (A1), se le explica al niño que una de las piezas de abajo, que tienen la misma forma que el hueco del dibujo, encaja a la perfección. Se van explicando cada una de las opciones, hasta que el niño entienda cual es la correcta. Si el niño no señala la pieza correcta, se debe explicar todas las veces que lo necesite para entenderlo. Se anota la opción correcta en la hoja de corrección.

Posteriormente se pasa a la segunda lámina (A2). Si el niño falla en la opción correcta, se vuelve a explicar la lámina A1 y se vuelve a pasar a la A2 posteriormente. Cuando la respuesta sea correcta se pasa a la lámina A3.

Posteriormente, en la lámina A4, se presenta y pregunta cuál es la pieza que encaja. Tras la respuesta del niño, se le pregunta si esa es la pieza correcta que encaja, y si su respuesta es afirmativa, se señala en la hoja de respuestas, sea o no sea la correcta. Si el niño quiere cambiar de opción, se le permite en dos ocasiones tras nuestra pregunta. La lámina A5 se presenta de manera similar.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

SI el niño falla en las 5 primeras es mejor detener la prueba e intentarlo en otro momento. Si lo responde con facilidad se pasa a las siguientes láminas.

- Validación

Esta prueba fue diseñada para el examen de niños entre 4 y 10 años cuando estos aún no son capaces de realizar analogías y comparaciones. Permite tanto la detección de coeficientes intelectuales bajos como altas capacidades mediante la medición del factor G de la inteligencia (razonamiento lógico) sin que existan interferencias culturales, sociales, lingüísticas o académicas (Raven *et al.,* 1996). El factor G está relacionado con la capacidad de resolver problemas lógicos, matemáticos y la capacidad eductiva general del individuo, así como la capacidad de abstracción. Sus resultados están relacionados con la inteligencia innata del individuo, más que de los aprendizajes o conocimientos que el individuo hubiera aprendido con anterioridad, así como de las influencias sociales o del entorno.

No se han encontrado diferencias en los resultados obtenidos en función del sexo del individuo. Tampoco se han encontrado grandes diferencias en los resultados obtenidos en función de la edad, aunque el factor G tiende a mejorar con la edad, por lo que los niños mayores tienden a presentar un mayor número de aciertos (Lúcio *et al.,* 2019). Aunque el test realiza una evaluación no verbal de la inteligencia, la comunicación receptiva presenta una influencia positiva en los resultados obtenidos (Goharpey *et al.,* 2013).

El test ha sido validado para su uso en niños con deficiencias intelectuales de varias etiologías, permitiendo evaluar la capacidad intelectual de niños con deficiencias intelectuales, así como su potencial de razonamiento y cognitivo (Goharpey *et al.,* 2013). Así mismo, en niños con parálisis cerebral, podría ser una buena aproximación de las capacidades cognitivas, de las habilidades visuo-espaciales, de la memoria visual y verbal y del lenguaje receptivo, aun cuando presentan alteraciones motoras o del habla (Pueyo *et al.,* 2008).

3.5.3.3. Inventario de Desarrollo de Battelle. Prueba de *Screening*

- *Descripción:*

El Inventario de Desarrollo de Battelle es una batería de pruebas que sirve para evaluar las habilidades fundamentales alcanzadas por los niños. Se puede aplicar a niños desde el nacimiento hasta los 8 años, en niños con y sin minusvalías (Newborg *et al.,* 2009). En nuestro caso aplicamos la prueba de *screening* de Battelle (BDIST), en su versión española, que incluye la evaluación de 96 ítems de distintas áreas:

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Personal/Social (20 ítems).
- Adaptativa (20 ítems).
- Motora (18 ítems).
- Comunicación (18 ítems).
- Cognitiva (20 ítems).

- *Puntuación:*

Los ítems describen la conducta que el niño debe conseguir de una manera clara. Estos ítems se pueden evaluar mediante el examen del niño, la entrevista con los padres o mediante la observación del niño en su entorno. Se puntúan de la siguiente manera:

- 0: el niño/a no puede o no quiere intentar el ítem, o bien la respuesta es una aproximación muy pobre a lo establecido.
- 1: el niño/a intenta realizar el ítem, pero no lo consigue alcanzar totalmente.
- 2: el niño/a responde de acuerdo con el criterio establecido

Se define un umbral y un techo, de manera que en función de la puntuación alcanzada se correlaciona con una edad equivalente a los hitos alcanzados. No se tienen en cuentan los ítems por encima del techo.

- Umbral: Puntación 2 en dos ítems consecutivos para el mismo grupo de edad.
- Techo: Puntación 0 en dos ítems consecutivos para el mismo grupo de edad.

- Normas de aplicación:

La realización de la prueba debe realizarse de la siguiente manera para alcanzar el umbral y el techo. La prueba se inicia en el punto sugerido por la edad. La regla básica para alcanzar el umbral es que el niño/a consiga 2 puntos en dos ítems consecutivos para su nivel de edad. En el caso de que no se alcance en su edad sugerida, se irá retrocediendo en edad hasta alcanzar el umbral. Una vez alcanzado el umbral, se continuará en orden ascendente hasta alcanzar el techo. Se continúa hasta que el niño alcance una puntuación de 0 en dos ítems consecutivos.

Posteriormente se realiza una puntuación directa de los ítems conseguidos en cada una de las subáreas y una puntuación global. Estas puntuaciones, tanto en cada subárea como la global se transforma en una edad equivalente siguiendo unas tablas normalizadas, así como en unas desviaciones típicas, para valorar si el niño/a supera dicha área.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Para la posterior normalización de los hallazgos, hemos realizado un coeficiente para cada una de las áreas y en la puntuación global ((edad equivalente máxima obtenida en el área/edad del niño en el momento de la evaluación) x 100). Una vez obtenido este coeficiente, se consideró que aquellos niños con puntuaciones inferiores a 100 presentaban un retraso en el área o en el global, mientras que aquellos con puntuaciones superiores a 100 no presentaban retraso (González-Valenzuela *et al.,* 2014).

- Validación:

El Inventario de Desarrollo de Battelle presenta una alta fiabilidad, test-retest y entre evaluadores (0.90-0.99), así como excelente correlaciones con otros test usados para medir similares hitos del desarrollo, como *Bayley scales* (*r*=0.75-0.92). Esta evaluación presenta una buena capacidad predictiva para los eventos futuros, aunque quizás más débil en el caso del desarrollo social y de comportamiento (Berls & McEwen, 1999).

En nuestro caso aplicamos la BDIST, que incluye la evaluación de 96 ítems. Los ítems están incluidos dentro de un grupo de edad, donde el 75% de los niños normalizados superan o alcanzan dicho ítem. Esta prueba permite evaluar de manera eficaz distintas áreas, determinando que área necesita una evaluación completa, presentando una buena correlación con la prueba diagnóstica, concretamente por encima del 0.96 en todas las subescalas, salvo en la escala cognitiva, cuya correlación es de 0.92 (Moraleda-Barreno *et al.,* 2011). Igualmente el test tiene una fiabilidad muy buena, con una correlación test-retest, entre evaluadores excelente (*r*=0.71-1), junto con una buena validez, ya que presenta una correlación alta con otros test como *Vineland Adaptative Behavior Scale* y la escala de Inteligencia para Niños de *Wechsler*- Revisada (WISC-R) (*r*=0.70-0.90)(Ottenbacher *et al.,* 2007).

Glascoe *et al.* (1993) le atribuyeron una sensibilidad del 72%, así como una especificidad del 76%, para discriminar entre niños con y sin alteraciones del desarrollo. Es necesario tener en cuenta que se trata de un test de *screening*, por lo que requiere completar posteriormente con la prueba confirmatoria en caso de detectar algún riesgo de alteración (Glascoe & Byrne, 1993).

El BDIST ha presentado excelentes correlaciones en las distintas subescalas y el global con *WeeFIM test* (*Functional Independence Measure for Children)* al evaluar a niños con discapacidades (0.70-0.92) (Ottenbacher *et al.,* 2007). También ha sido usado para la evaluación de niños con parálisis cerebral, permitiendo su detección al presentar puntuaciones

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

menores en todas las escalas, siendo incluso útil en edades muy precoces (Moraleda-Barreno *et al.,* 2011).

4. Variables

4.1. Cuantitativas discretas

- Edad Materna.
- Edad Paterna.
- Paridad.
- Percentil de peso fetal al diagnóstico de la RCIU.
- Percentil Índice Pulsatilidad AU.
- Percentil índice pulsatilidad ACM.
- Percentil ICP.
- Percentil IP arterias uterinas.
- Percentil Peso al Nacimiento
- Apgar primer minuto.
- Apgar quinto minuto.
- Percentil de peso al nacimiento.
- Percentil talla al nacimiento.
- Percentil perímetro cefálico al nacimiento.
- Días Ingreso UCIN.
- Número de cigarrillos al día.
- Días de lactancia materna.
- Número Hijos por Familia.
- Duración atención temprana (años).
- Edad Niño Meses.
- Puntuación SDQ Total.
- Puntuación SDQ Emocional.
- Puntuación SDQ Conducta.
- Puntuación SDQ Hiperactividad.
- Puntuación SDQ Problemas Compañeros.
- Puntuación SDQ Prosocial.
- Puntuación SDQ *Score* Impacto.
- Puntuación Total Raven.
- Puntuación Batelle Área Personal Social.
- Puntuación Batelle Área Adaptativa.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Puntuación Batelle Área Motora Gruesa.
- Puntuación Batelle Área Motora Fina.
- Puntuación Batelle área Motora Total.
- Puntuación Batelle Área Comunicación Receptiva.
- Puntuación Batelle Área Comunicación Expresiva.
- Puntuación Batelle Área Comunicación Total.
- Puntuación Batelle Área Cognitiva.
- Puntuación Batelle Global.
- Edad Equivalente Personal Social (Mínima y Máxima, en meses).
- Equivalente Área Adaptativa (Mínima y Máxima, en meses).
- Equivalente Área Motora Gruesa (Mínima y Máxima, en meses).
- Equivalente Área Motora Fina (Mínima y Máxima, en meses).
- Equivalente Área Motora (Mínima y Máxima, en meses).
- Equivalente Área Comunicación Receptiva (Mínima y Máxima, en meses).
- Equivalente Área Comunicación Expresiva (Mínima y Máxima, en meses).
- Equivalente Área Comunicación (Mínima y Máxima, en meses).
- Equivalente Área Cognitiva (Mínima y Máxima, en meses).
- Edad Equivalente Global (Mínima y Máxima, en meses).
- Coeficiente Personal Social.
- Coeficiente Adaptativa.
- Coeficiente Motora Gruesa.
- Coeficiente Motora Fina.
- Coeficiente Motor Total.
- Coeficiente Comunicación Receptiva.
- Coeficiente Comunicación Expresiva.
- Coeficiente Comunicación Total.
- Coeficiente Cognitiva.
- Coeficiente Global.

4.2. Cuantitativas continuas

- Talla Materna.
- Peso Materno.
- BHCG (Moms).
- PAPPA (Moms).
- Semana gestacional al diagnóstico de la RCIU.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Días de gestación al diagnóstico de la RCIU.
- Peso Estimado Fetal al Diagnóstico de la RCIU.
- IP AU.
- IP ACM.
- ICP.
- IP arterias uterinas.
- Semana gestacional al parto.
- Días de gestación al parto.
- pH arterial.
- pH venoso.
- Peso al nacimiento.
- Talla al nacimiento.
- Perímetro cefálico al nacimiento.
- Percentil baremado puntuación Raven.

4.3. Cualitativas

- Etnia Materna: Blanca, magrebí o asiática.
- Antecedentes Personales Maternos: Ninguno, hipertensión crónica, trombofilia, hipotiroidismo, depresión/ansiedad, asma, síndrome antifosfolípido, síndrome malabsortivo, patología autoinmune, hiperprolactinemia, arritmia, endometriosis, epilepsia, mioma, pluripatología.
- Antecedentes Personales Gestación: Ninguno, ITU de repetición, pielonefritis, diabetes gestacional, metrorragia de primer trimestre, cerclaje, útero septo, patología hipertensiva gestacional, placenta previa, amenaza de parto prematuro.
- RCIU anterior: Si/No.
- Técnica de reproducción asistida: Si/No
- Screening Síndrome Down: Bajo Riesgo/Alto Riesgo.
- Screening Síndrome Edwards: Bajo Riesgo/Alto Riesgo.
- Amniocentesis: No/Sí.
- Resultado Amniocentesis: Normal/Patológico.
- Ecografía Morfológica: Normal, hemorragia subependimaria, huesos largos cortos, quiste de plexo coroideo, restricción de crecimiento, resultado desconocido.
- Uterinas patológicas segundo trimestre: Si/No
- Tipo RCIU: Precoz (menor de 32 semanas)/ Tardío (mayor de 32 semanas).
- IPAU Patológico: No/Si.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- ACM Patológico: No/Si.
- ICP Patológico: No/Si.
- Diástole AU: Presente, ausente, reverso.
- Diástole DV: Presente, ausente, reverso.
- Líquido amniótico: Normal/Disminuido.
- Preeclampsia: No/Si.
- Prematuridad: Si/No.
- Percentil de peso patológico al nacimiento: Si/No.
- Percentil de talla patológico al nacimiento: Si/No.
- Percentil de perímetro cefálico patológico al nacimiento: Si/No.
- NST intraparto: Normal/Patológico.
- EGB: Negativo/Positivo.
- Inicio Parto: espontáneo/inducido.
- Motivo Inducción: RCIU, preeclampsia, NST patológico, rotura prematura de membranas.
- Tipo de Parto: Eutócico/Instrumental/Cesárea.
- Motivo de la cesárea: fallo de inducción, no progresión de parto, riesgo de pérdida de bienestar fetal, podálica, cesárea iterativa, desprendimiento de placenta, RCIU con *Doppler* patológico, preeclampsia/HELLP, fisura anal.
- Uso Sulfato Magnesio: No/Si.
- Uso Corticoides: No/Si.
- Usos antibióticos intraparto/cesárea: No/Si.
- Anatomía patológica de la placenta: No hallazgos, áreas infarto y necrosis, inserción velamentosa del cordón, corangioma.
- Sexo: Femenino/Masculino.
- Síndrome Distrés Respiratorio Agudo: No, CPAP, Intubación.
- Hemorragia matriz germinal: No/Si.
- Hemorragia intraventricular: No/Si.
- Ductus arterioso persistente: No/Si.
- Insuficiencia renal: No/Si.
- Enterocolitis necrotizante: No/Si.
- Perforación intestinal: No/Si.
- Sepsis neonatal: No/Si.
- Retinopatía de la prematuridad: No/Si.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Displasia broncopulmonar: No/Si.
- Leucomalacia periventricular: No/Si.
- Hipoglucemia: No/Si.
- Citomegalovirus Recién Nacido: No/Si.
- Nivel educacional materno: Ninguno, primaria, secundaria, universitario.
- Situación laboral materno: Desempleada, activo.
- Idioma Materno: español, árabe, chino, inglés, armenio, italiano.
- Nivel educacional paterno: Ninguno, primaria, secundaria, universitario.
- Situación Laboral Paterna: Desempleado, activo.
- Idioma Paterno: español, árabe, chino, ingles.
- Padres separados: No/Si.
- Tipo Familiar: Monoparental/Biparental.
- Nivel Socioeconómico: Bajo, medio, alto.
- Fumadora Embarazo: No/Si.
- Fumadores Núcleo Familiar: No/Si.
- Bebedora Embarazo: No/Si.
- Lactancia materna: Artificial/Natural.
- Depresión postparto: No/Si.
- Número de orden entre los hermanos: primero, segundo, tercero.
- Asistencia a atención temprana: No/Si.
- Asistencia a Logopeda: No/Si.
- Asistencia a Fisioterapia: No/Si.
- Asistencia a Guardería: No/Si.
- Problema de aprendizaje actual: No/Si.
- Escala SDQ Total: Normal, límite, anormal.
- Escala SDQ Emocional: Normal, límite, anormal.
- Escala SDQ Conducta: Normal, límite, anormal.
- Escala SDQ Hiperactividad: Normal, límite, anormal.
- Escala SDQ Problemas Compañeros: Normal, límite, anormal.
- Escala SDQ Prosocial: Normal, límite, anormal.
- Escala SDQ *Score* Impacto: Normal, límite, anormal.
- Grados equivalentes Raven: Intelectualmente superior, superior al promedio, promedio, inferior al promedio.
- Nivel Criterio Área Personal Social: -1*SD*, -1.5*SD*, -2*SD*.
- Nivel Criterio Área Adaptativa: -1*SD*, -1.5*SD*, -2*SD*.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

- Nivel Criterio Área Motora Gruesa: -1*SD*, -1.5*SD*, -2*SD*.
- Nivel Criterio Área Motora Fina: -1*SD*, -1.5*SD*, -2*SD*.
- Nivel Criterio Área Motora Total: -1*SD*, -1.5*SD*, -2*SD*.
- Nivel Criterio Área Comunicación Receptiva: -1*SD*, -1.5*SD*, -2*SD*.
- Nivel Criterio Área Comunicación Expresiva: -1*SD*, -1.5*SD*, -2*SD*.
- Nivel Criterio Área Comunicación: -1*SD*, -1.5*SD*, -2*SD*.
- Nivel Criterio Área Cognitiva: -1*SD*, -1.5*SD*, -2*SD*.
- Nivel Criterio Batelle Global: -1*SD*, -1.5*SD*, -2*SD*.
- Retraso Área Personal Social: Retraso del desarrollo, ausencia retraso del desarrollo.
- Retraso Área Adaptativa: Retraso del desarrollo, ausencia retraso del desarrollo.
- Retraso Área Motora Gruesa: Retraso del desarrollo, ausencia retraso del desarrollo.
- Retraso Área Motora Fina: Retraso del desarrollo, ausencia retraso del desarrollo.
- Retraso Área Motora Total: Retraso del desarrollo, ausencia retraso del desarrollo.
- Retraso Área Comunicación Receptiva: Retraso del desarrollo, ausencia retraso del desarrollo.
- Retraso Área Comunicación Expresiva: Retraso del desarrollo, ausencia retraso del desarrollo.
- Retraso Área Comunicación Total: Retraso del desarrollo, ausencia retraso del desarrollo.
- Retraso Área Cognitiva: Retraso del desarrollo, ausencia retraso del desarrollo.
- Retraso Madurativo: Retraso del desarrollo, ausencia retraso del desarrollo.

5. Método estadístico

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo para detallar la distribución de frecuencias de las distintas variables de la cohorte, así como una distribución de frecuencias de los resultados de cada una de las pruebas utilizadas para la evaluación neuropsicológica de los niños. Concretamente, en el caso de del SDQ, se describieron las medias y desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas en el total y en cada escala, así como la distribución de las frecuencias en la clasificación de normalidad. En el caso del test de Raven, se procedió a la descripción de la media y la desviación estándar obtenida de la puntuación total, así como la distribución de las frecuencias de los percentiles baremos y grados equivalentes.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Por último, se describió la media y las desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas en el global y cada una de las áreas de la BDIST, así como la distribución de las frecuencias de las desviaciones estándar baremadas por la prueba. En esta última prueba se calculó el coeficiente de desarrollo global y de cada una de las escalas, tal y como se ha descrito en el apartado de instrumentos de evaluación. Se llevó a cabo una descripción de la media y desviaciones estándar de esos coeficientes. En el caso de una puntuación menor de 100 en este coeficiente, se consideró retraso del desarrollo del área o del global (González-Valenzuela *et al.,* 2014), procediéndose posteriormente a una descripción de las frecuencias de retraso del desarrollo en cada área y en el global.

En segundo lugar, se realizó un análisis bivariante, para explorar la asociación entre las distintas variables sociodemográficas, de embarazo, de las características diagnósticas de esta patología y de las mediciones *Doppler*, parto y neonatales con los resultados de las tres pruebas anteriormente mencionadas. Este análisis se realizó mediante la prueba *t* de *Student* o *Anova*, en el caso de tratarse de una variable cualitativa y otra cuantitativa, mediante el análisis de correlaciones de *Spearman*, en el caso de tratarse de dos variables cuantitativas, o mediante el análisis de *Chi Cuadrado* en el caso de tratarse dos variables cualitativas.

En último lugar, se efectuó un análisis mediante regresión múltiple para analizar cuáles de las asociaciones significativas obtenidas en el análisis bivariante no eran causadas por el azar. Para ello se realizó un análisis de regresión lineal de la puntuación total obtenida en el SDQ, del percentil baremado de la prueba de Raven y del coeficiente de desarrollo global, con las distintas variables sociodemográficas, del parto y postnatales. En los tres casos se generaron tres modelos distintos: en el primer modelo incorporamos todos los factores sociodemográficos (nivel de estudios materno y paterno, estatus socioeconómico, estatus ocupacional materno y paterno, estado de padres separados). En el segundo modelo incluimos mediciones *Doppler* de AU, ACM e ICP, peso al nacer y edad gestacional al momento del parto. En el tercer modelo incluimos la edad gestacional al parto, el sexo, los resultados neonatales adversos, el cuidado temprano del niño, las dificultades académicas y la asistencia a la guardería.

Para todos los análisis, tanto bivariantes como multivariantes, se consideró significativo un valor de la *p* por debajo de .05. Los datos se procesaron y analizaron utilizando el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS), versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

IX. RESULTADOS

1. Características de la población de estudio

1.1. Características sociodemográficas

La edad media materna en el momento de la evaluación de los niños fue de 38.7 años (desviación típica (*SD)*= ±5.31) (ilustración 11). La mediana fue 40 años (26-50 años). La edad media paterna en el momento de la evaluación de los niños fue de 40.83 años (*SD*=±5.32) (ilustración 12). La mediana fue 41.5 años (29-55 años). Existía una correlación positiva entre la edad materna y paterna (*r* =.709, *p*<.001).

Con respecto a la etnia materna, el 94.3% se trataban de etnia blanca, el 4.3% etnia magrebí y el 1.4% etnia asiática (ilustración 13). El idioma materno predominante fue el español (92.9%). Otros idiomas se presentaron en una menor frecuencia: árabe (2.9%), chino (1.4%), armenio (1.4%) e italiano (1.4%)(ilustración 14).

De la misma manera, el idioma paterno predominante fue el español, en un 91.4% de los casos. Otros idiomas se presentaron en una menor frecuencia: árabe (2.9%), inglés (1.4%) y chino (1.4%). En un 2.9% de los casos, las madres no indicaron el idioma paterno en el cuestionario, por lo que es desconocido (ilustración 15).

El nivel educacional materno mayoritario fueron los estudios de secundaria (54.3%), seguidos de los estudios universitarios o superiores (32.9%). En menor proporción, el nivel educacional fueron los estudios primarios en un 10%, mientras que un 1.4% de las madres no tenían ningún estudio certificado. Un 1.4% de las madres no indicaron su nivel de estudio en la encuesta materna, por lo que fue desconocido (ilustración 16).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

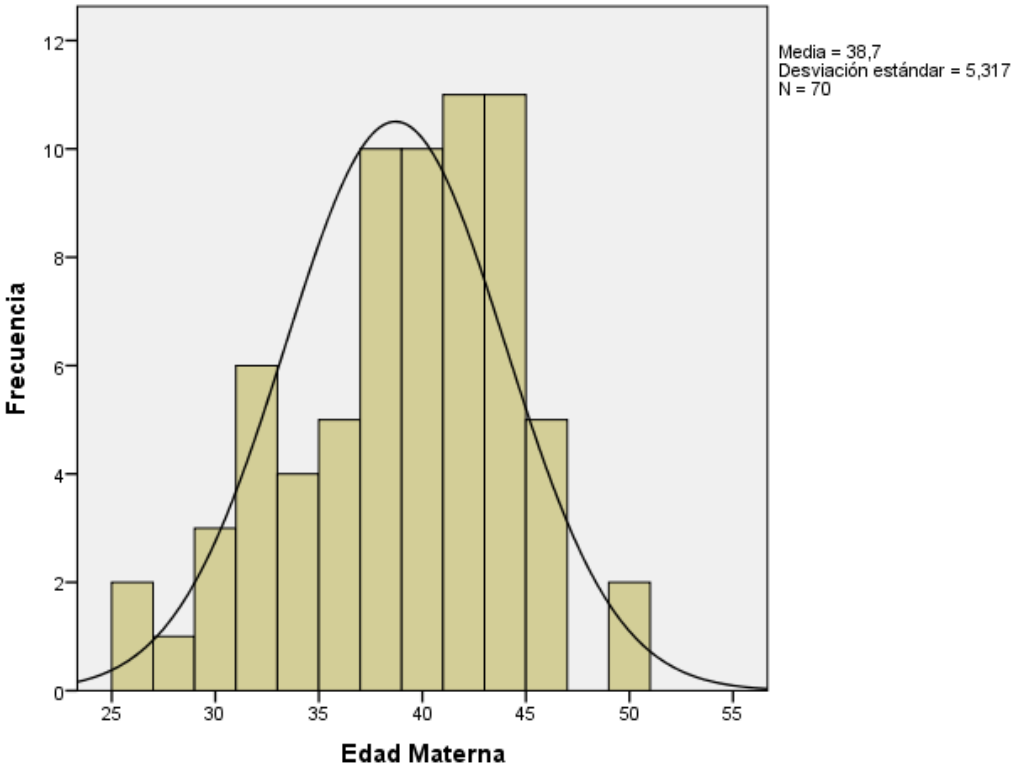

Ilustración 11. Histograma de distribución de la edad materna.

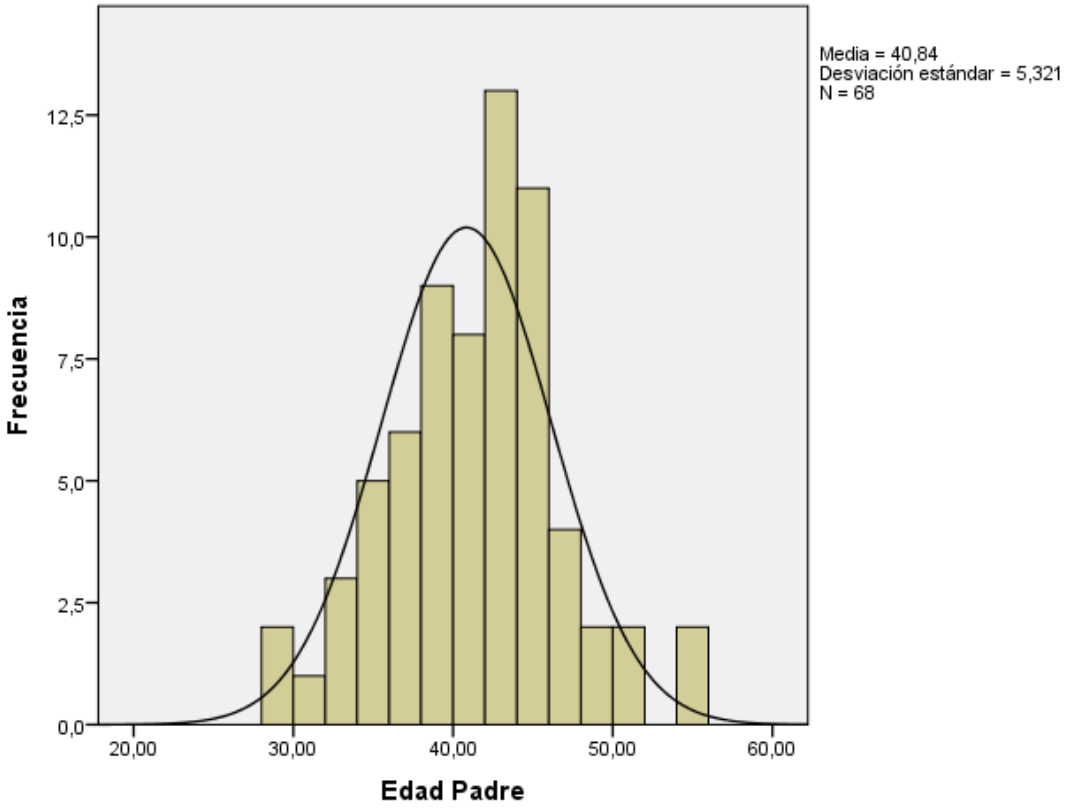

Ilustración 12. Histograma de la distribución de la edad paterna.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

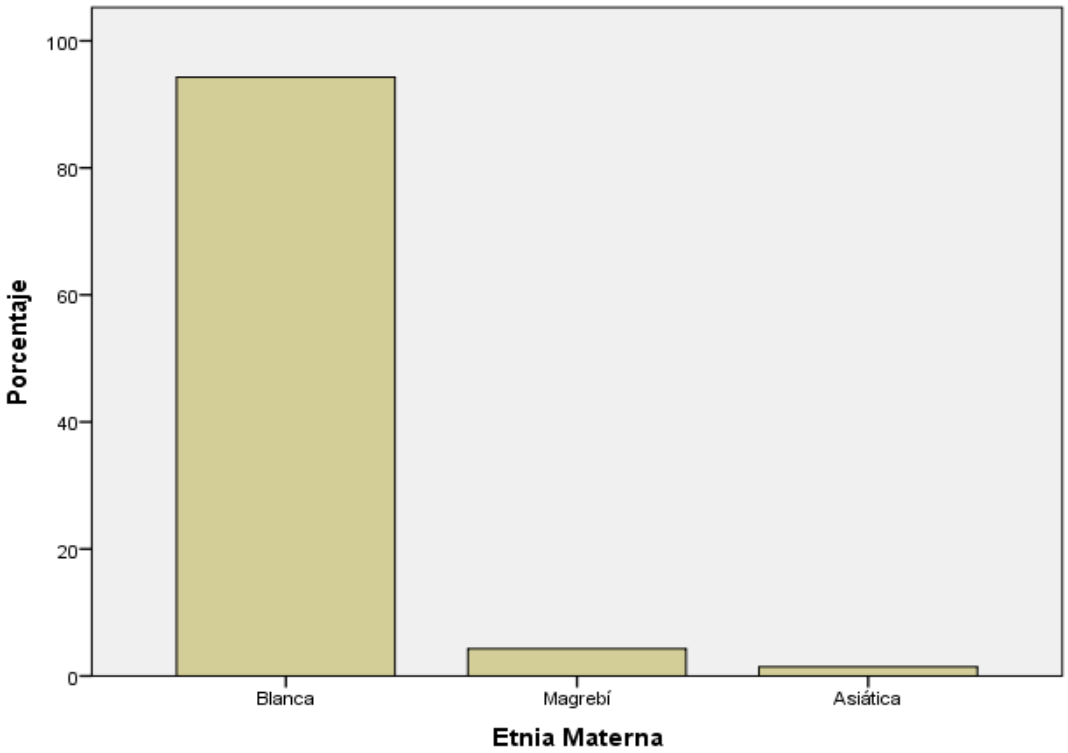

Ilustración 13. Distribución etnia materna.

.

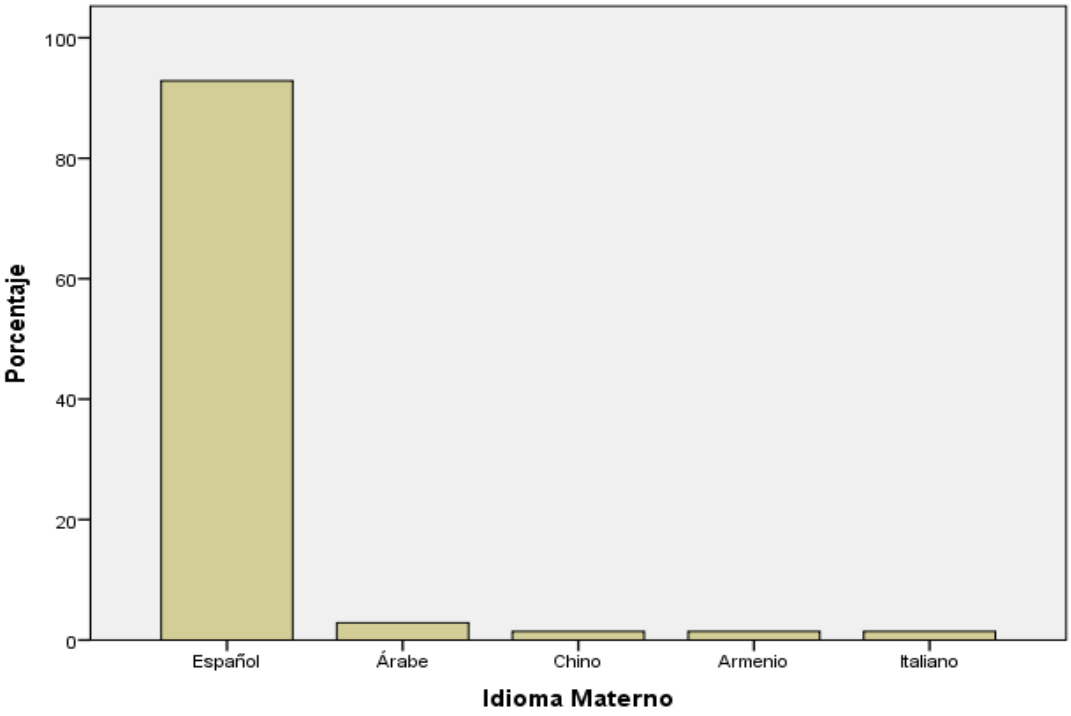

Ilustración 14. Distribución idioma materno.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

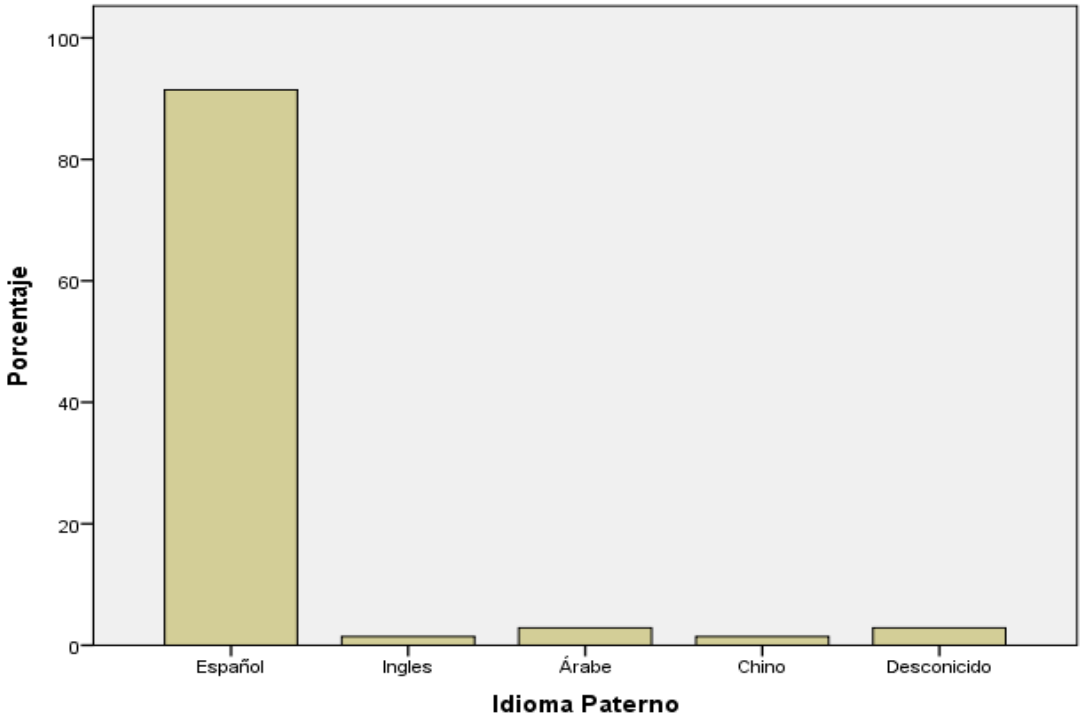

Ilustración 15. Distribución idioma paterno.

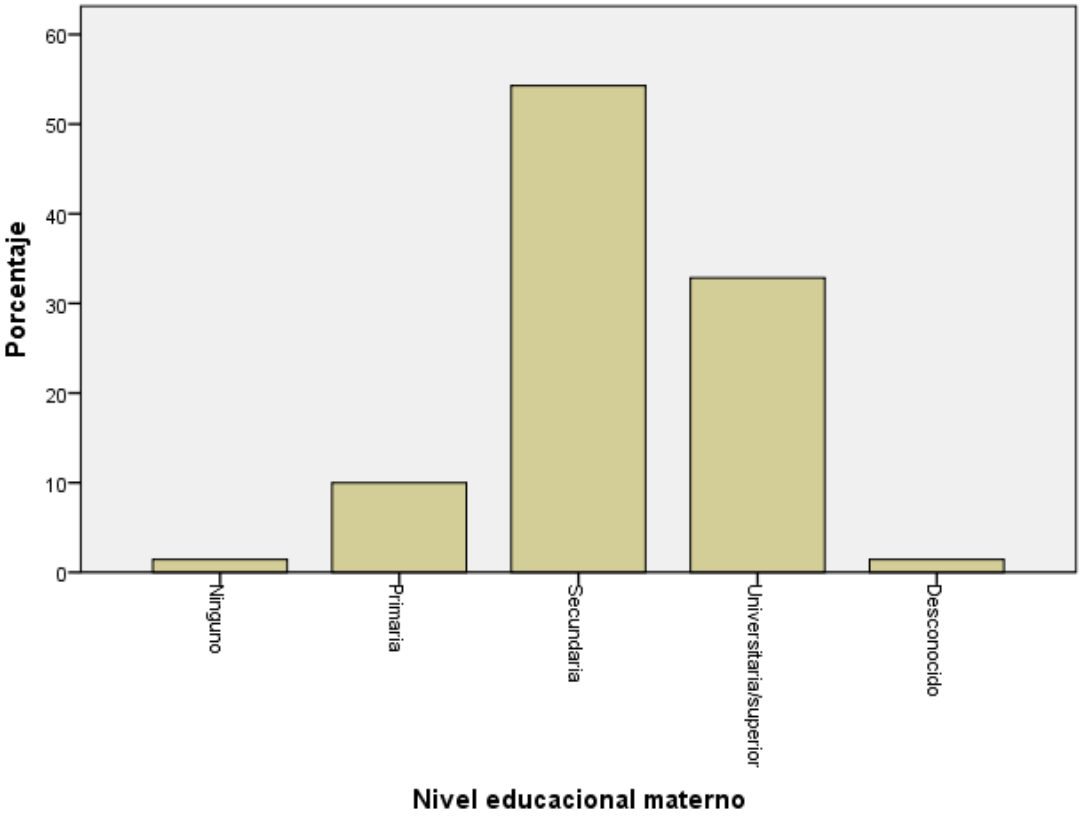

Ilustración 16. Distribución nivel educacional materno.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

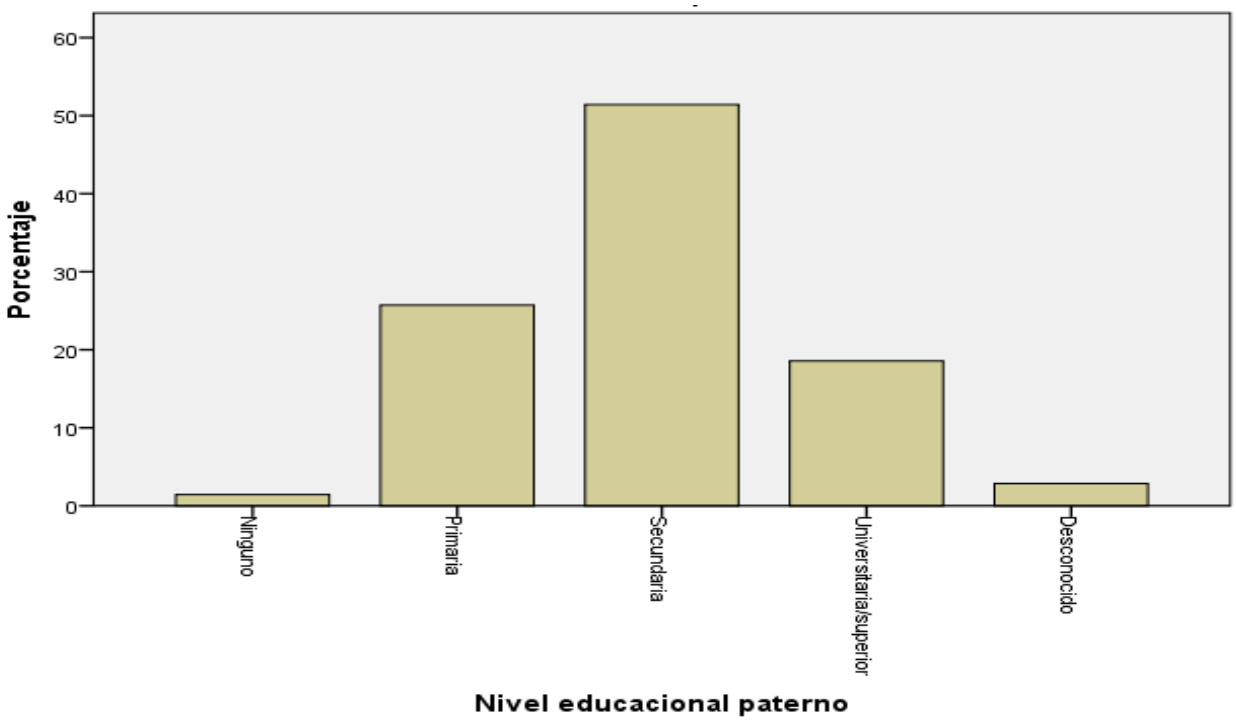

Ilustración 17. Distribución nivel educacional paterno.

En el caso de los padres, el nivel de estudio mayoritario también fueron los estudios de secundaria (51.4%), seguidos de los estudios universitarios o superiores (18.6%). La educación primaria se presentó en un 25.7% de los padres, mientras que un 1.4% no tenían ningún nivel de estudio certificado. En un 2.9% de los casos, los padres no indicaron su nivel de estudios, siendo desconocido (ilustración 17).

Al comparar el nivel de estudios materno y paterno, las madres presentaban un nivel de estudio superior en comparación con los padres, alcanzando significancia estadística (χ^2(16, *N*=70)=100.69, *p*=*<.001*).

Al analizar la situación laboral, el 35.7% de las madres eran desempleadas, comparado con el 11.4% de los padres. La situación laboral fue desconocida en el 2.9% de las madres y en el 5.7% de los padres (ilustraciones 18 y 19).

El nivel socioeconómico fue evaluado de manera subjetiva, ya que fue indicado en la encuesta por los propios padres. La gran mayoría de las familias consideraban tener un nivel socioeconómico medio (77.1%), seguido del nivel socioeconómico bajo (14.3%) y del nivel socioeconómico alto (5.7%). En dos casos, las familias no quisieron indicar su nivel socioeconómico (2.9%) (ilustración 20).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

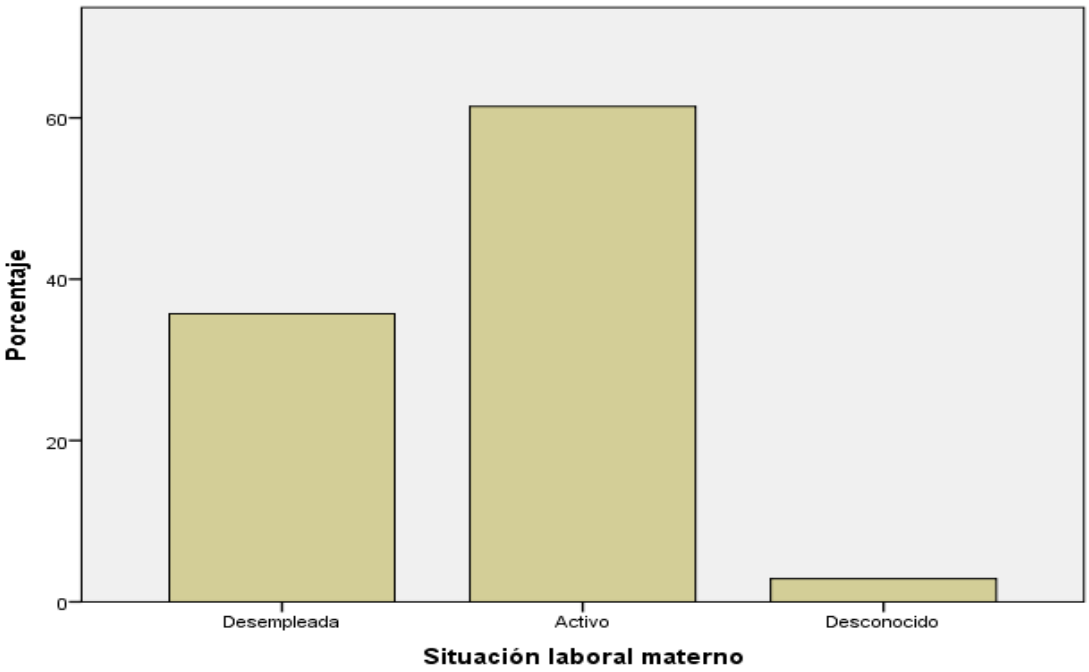

Ilustración 18. Distribución situación laboral materna.

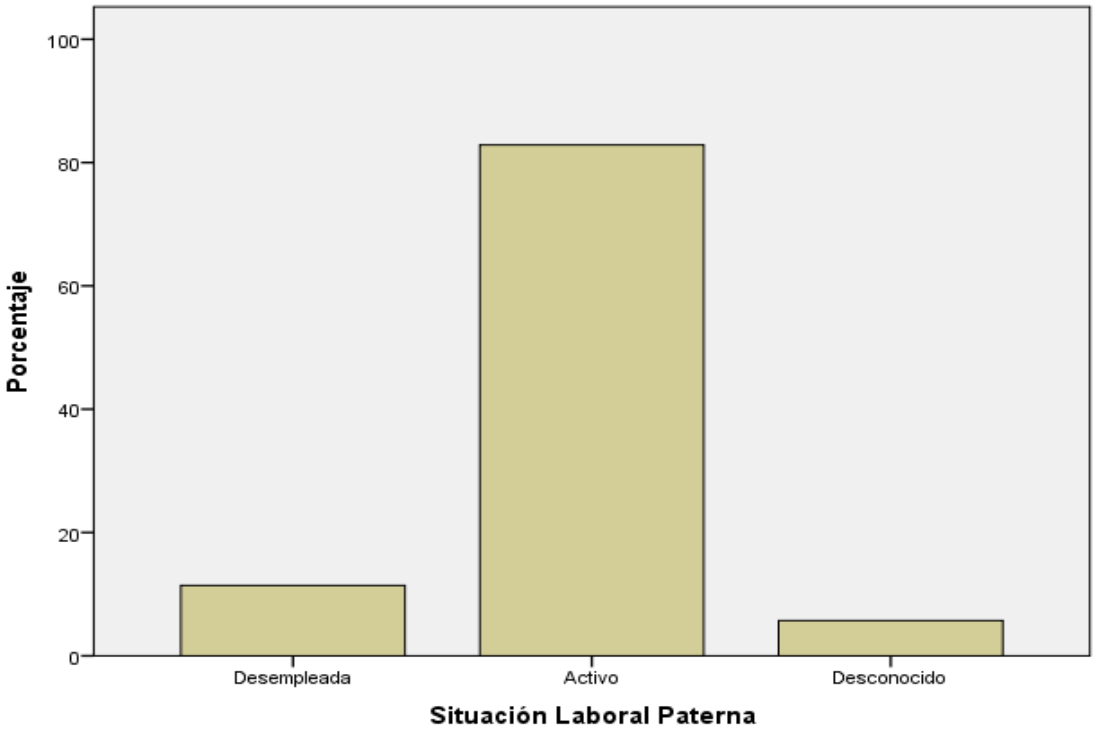

Ilustración 19. Distribución situación laboral paterna.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

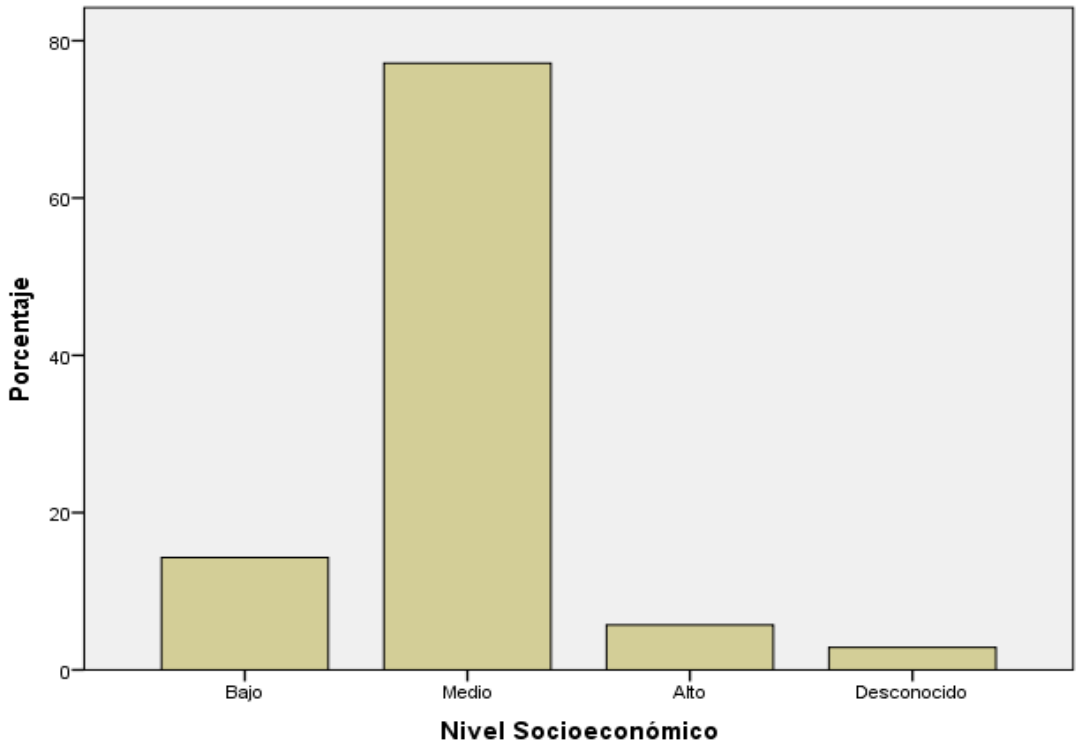

Ilustración 20. Distribución nivel socioeconómico.

1.2. Características del núcleo familiar

Al estudiar las características familiares, el 30% de los padres estaban separados, frente al 68.6%. En un caso (1.4%), los padres no indicaron esta situación en la encuesta. Las familias fueron monoparentales en un 11.4% de los casos, biparentales en un 85.7% de los casos y la situación fue desconocida en un 2.9% de los casos.

La media del número de hermanos por familia fue de 1.83, con una desviación típica de ±.86. En la mayoría de los casos, en niño evaluado se trataba de hijo único (42.9%). El porcentaje de dos, tres y cuatro hijos por familia se presentaba en un 35.7%, 17.1% y 4.3% de los casos respectivamente (ilustración 21). Con respecto al orden, fueron los primeros en un 62.9% de los casos, los segundos en un 27.1% y los terceros en un 10% de los casos.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

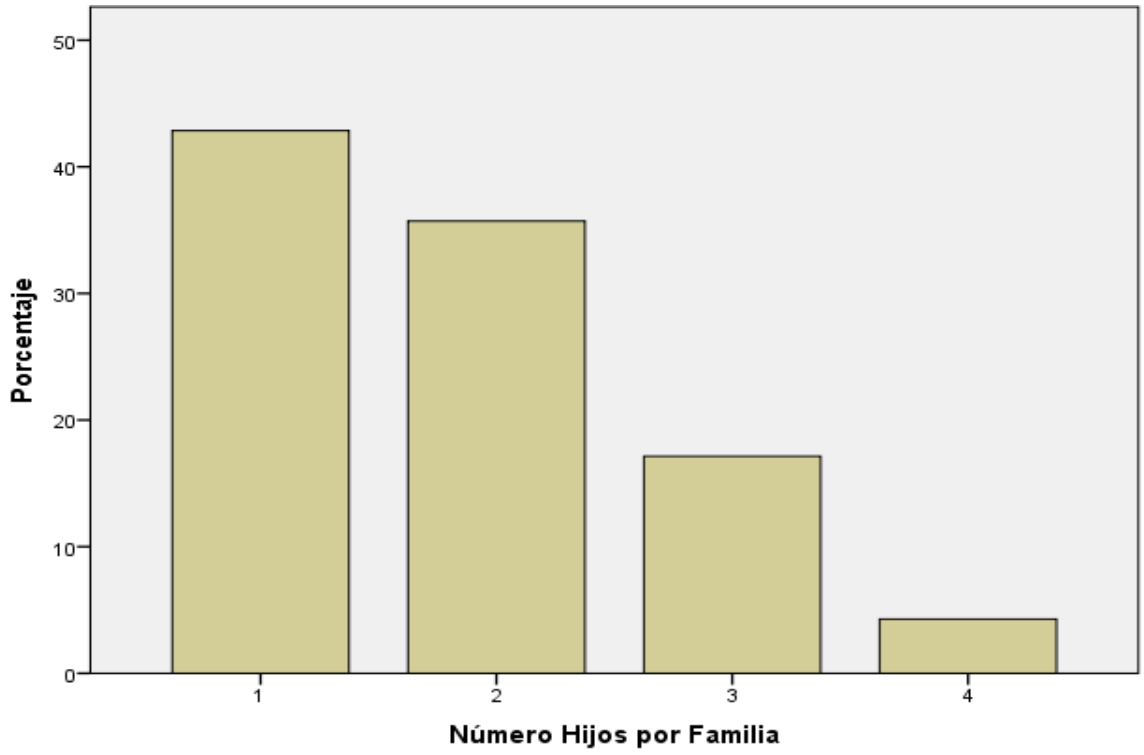

Ilustración 21. Distribución número de hijos por familia.

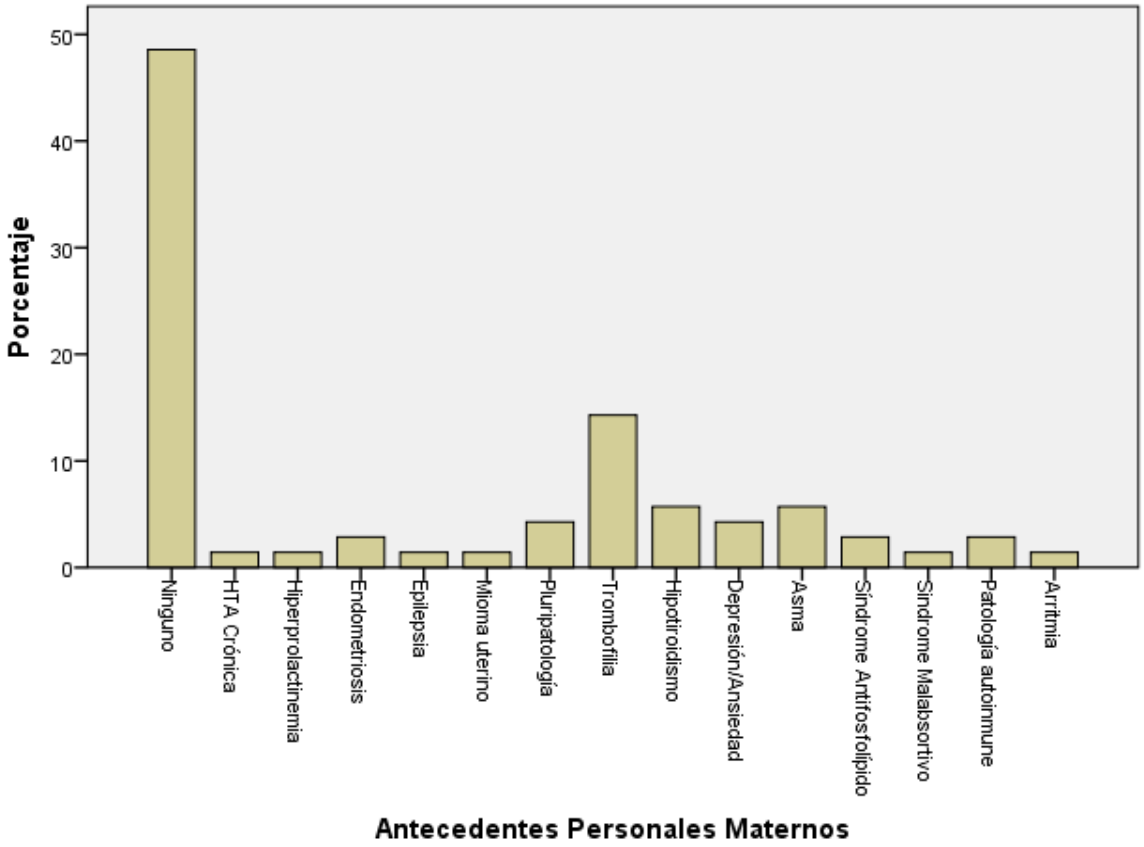

Ilustración 22. Distribuciones antecedentes personales materno.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1.3. Antecedentes personales y obstétricos maternos

Al evaluar los antecedentes personales de las madres previos a la gestación, cabe destacar que en un 48.6% no presentaban ninguna patología conocida. Dentro de las patologías diagnosticadas, la trombofilia fue la más frecuente, en 10 casos (14.3%). En un 4.3% de las pacientes, presentaban más de un antecedente patológico (ilustración 22).

En 3 de los casos (4.3%), las mujeres fueron sometidas a alguna técnica de reproducción asistida para la obtención de la gestación.

El antecedente de un retraso de crecimiento en una gestación anterior ocurrió en 7 de las mujeres (10%), mientras que en 1 de las mujeres este dato fue desconocido (1.4%).

1.4. Desarrollo de la gestación a estudio

En un 75.7% la gestación cursó sin la aparición de ninguna patología previo al diagnóstico de la RCIU. Con respecto a las patologías más frecuentes, la diabetes gestacional se presentó en un 2.9%, mientras que la patología hipertensiva gestacional se presentó en un 7.1% previo al diagnóstico de la restricción de crecimiento (ilustración 23).

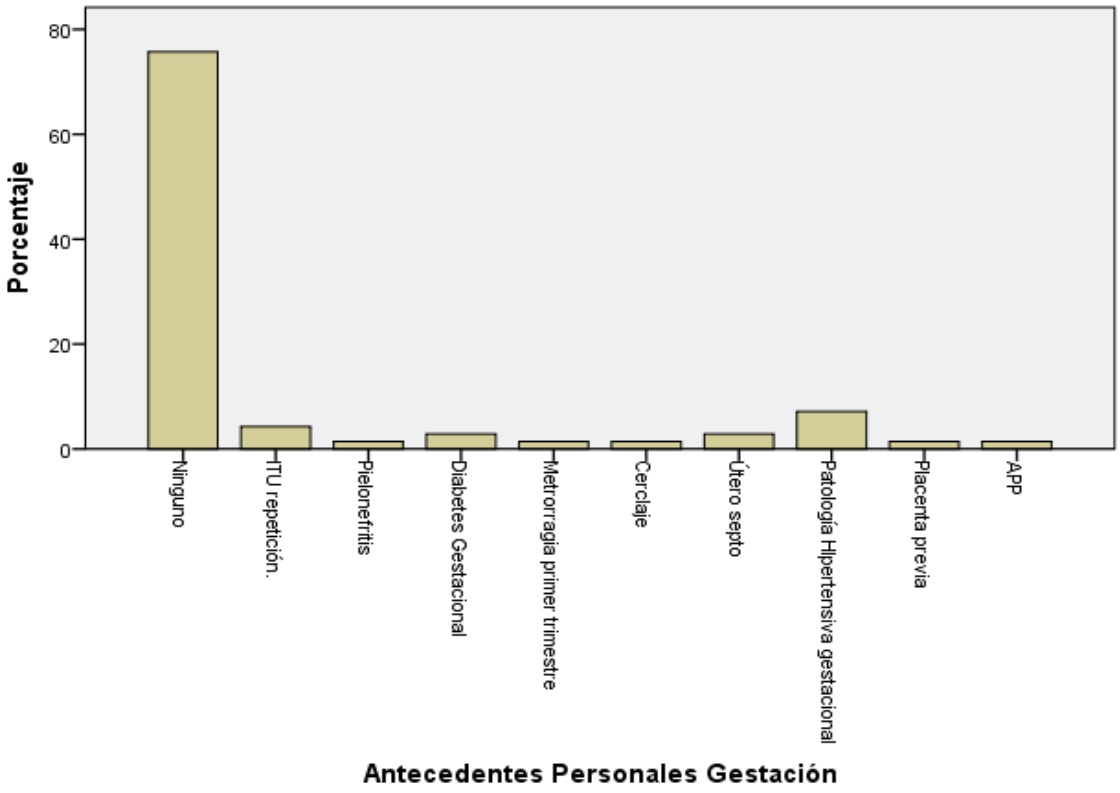

Ilustración 23. Distribuciones antecedentes de patología en la gestación.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La media de los valores de la BHCG, expresados en múltiplos de la mediana (Moms) en el screening de primer trimestre fue de 1.28 (*SD*=±.93) y la media de los valores de PAPP-A (Moms) fue de .93 (*SD*=±.73). El screening combinado de primer trimestre fue de bajo riesgo para Síndrome de Down en el 91.4% de las gestaciones, mientras que el 8.6% restante fueron falsos positivos. En el caso del Síndrome de Edwards, fue de bajo riesgo en el 100% de las gestaciones.

En 8 de las 70 gestaciones estudiadas se realizó una amniocentesis: 2 debido a alto riesgo de Síndrome de Down en el primer trimestre y 6 debido a la aparición de una RCIU severa. El resultado fue normal en 6 de los casos, mientras que en 1 caso apareció una deleción parcial del brazo largo del cromosoma X heredada de la madre no patógena sin repercusión clínica en el fenotipo. En uno de los casos no pudimos encontrar el resultado de la amniocentesis.

La ecografía morfológica fue normal en el 85.7% de los casos, mientras que en 2 de las gestaciones ya se presentó una restricción de crecimiento precoz (ilustración 24). Las uterinas fueron patológicas en esta ecografía en el 34.3% de los casos y normales en un 22.9%. En el 42.9% de las gestaciones el resultado es desconocido al no ser medido.

No se pudieron encontrar diferencias en la media de edad materna en los casos de uterinas patológicas y no patológicas. Sin embargo, los embarazos en los que se encontraron una uterina patológica en la ecografía morfológica presentaron niveles de BHCG mayores en el primer trimestre, con respecto a aquellas pacientes con uterinas normales (*MD*=1.46, *SD*=±.96 vs *MD*=.80 *SD*=±.89, *p*=.002).

Existen muchos datos perdidos en el caso de las serologías, ya que fueron realizadas en muy pocos casos. Cabría destacar el diagnóstico de una infección activa por Citomegalovirus en la madre, sin comprobarse la afectación fetal durante la gestación. Al nacimiento, este niño no presentó una infección activa por dicho virus.

El 22.9% de las gestantes fumaron durante la gestación, siendo la media de cigarrillos al día de 1.3 (*SD*=±2.94). De manera similar, el 30% de los niños evaluados inhalan humo de tabaco, ya que existen fumadores en el núcleo familiar. No se registraron otros hábitos tóxicos durante la gestación. El 20% de las gestantes presentaron algún episodio de depresión durante la gestación o postparto.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

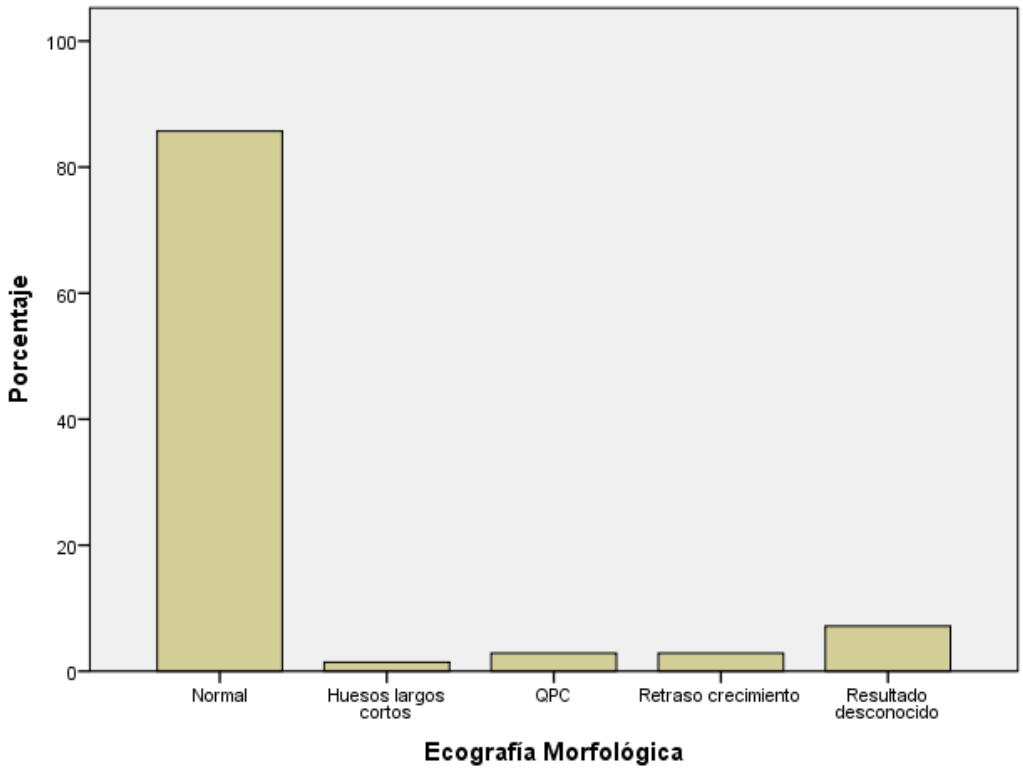

Ilustración 24. Distribución hallazgos en ecografía morfológica.

2. Características diagnósticas de los fetos RCIU

El tiempo medio al diagnóstico de la restricción de crecimiento fueron 232.92 días (*SD*=±30.05). La media aproximada en semanas de gestación fue 33 semanas. Al evaluar si se trataba de un diagnóstico precoz o tardío de la restricción de crecimiento, podemos decir que el 33.3% de los diagnósticos fueron realizados en edades gestacionales menores a 32 semanas, mientras que el 66.7% de los diagnósticos fueron superiores o igual a 32 semanas (ilustración 25).

Se pudo objetivar una correlación positiva entre la semana al diagnóstico de la restricción de crecimiento y los valores de PAPP-A en el primer trimestre. De esta manera, a valores menores de PAPP-A, el diagnóstico de la restricción de crecimiento fue más precoz (r=.395, p=.023).

Aquellos casos que presentaron unas uterinas patológicas en la ecografía morfológica tuvieron un diagnóstico más precoz de la restricción de crecimiento, a diferencia de aquellas pacientes con uterinas en rango normal (*MD*=30.37, *SD*=±4.67 vs *MD*=34.88, *SD*=±2.14, p=.004).

El peso estimado fetal medio al diagnóstico de la restricción de crecimiento fue de 1616.38 gramos (*SD*=± 660.25). La mediana fue de 1644 gramos. El 42.6% de las estimaciones

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

de peso fetal fueron menores o iguales a 1500gr, mientras que el 4.4% de las estimaciones fueron menores a 500gr (ilustración 26). La media del percentil de peso estimado para semana gestacional y sexo fetal fue de 1.84 (SD=±2.22) (ilustración 27).

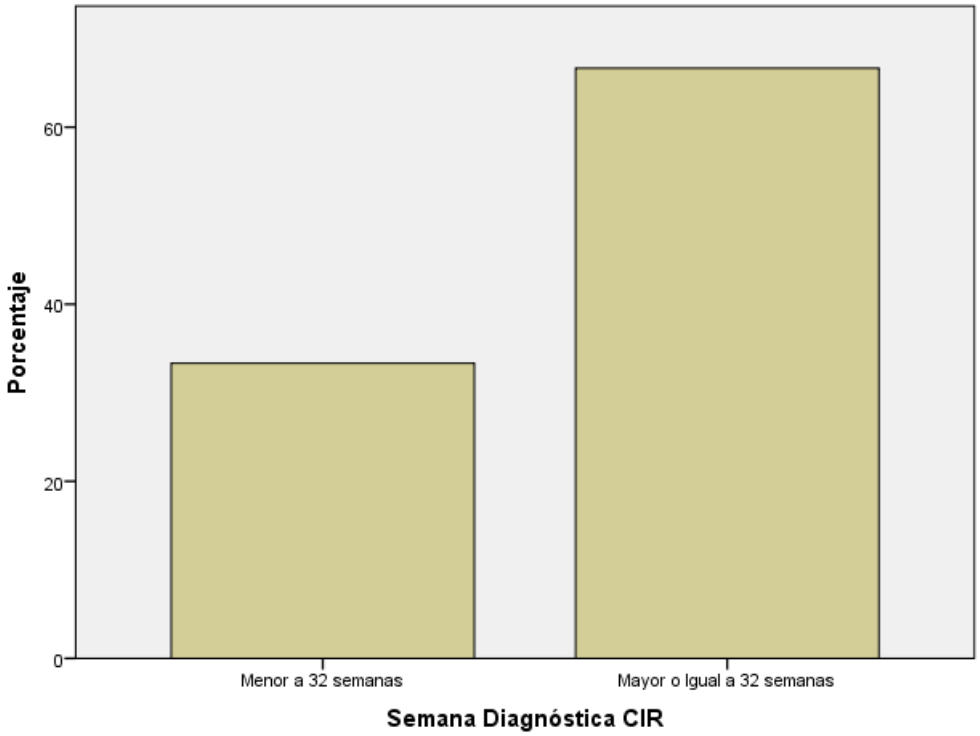

Ilustración 25.

Distribución semana diagnóstica de la restricción de crecimiento.

Los niños que presentaron un diagnóstico más tardío en la restricción de crecimiento tuvieron un percentil de peso superior al diagnóstico (*r*=.476, *p*<.001*),* lo que indicaría una menor severidad al diagnóstico.

En un 34.3% de los casos se diagnosticó preeclampsia (en cualquier grado de severidad) de manera simultánea al diagnóstico de la restricción de crecimiento (ilustración 28). Aquellas pacientes que presentaron preeclampsia tuvieron un diagnóstico más precoz de la restricción de crecimiento, con respecto aquellas que no presentaron preeclampsia (*MD*=31 semanas de gestación, *SD*=±4.03 vs *MD*=34.25 semanas de gestación, *SD*=±4.07; *t*(67)=3.10, *p*=.03).

El diagnóstico de preeclampsia se asoció con el diagnóstico de restricción de crecimiento de aparición precoz en un 60.9%, mientras que en el caso de restricción de crecimiento de aparición tardía se asoció en un 21.7% (χ^2(1, *N*=69) =10.35, *p*=.001).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

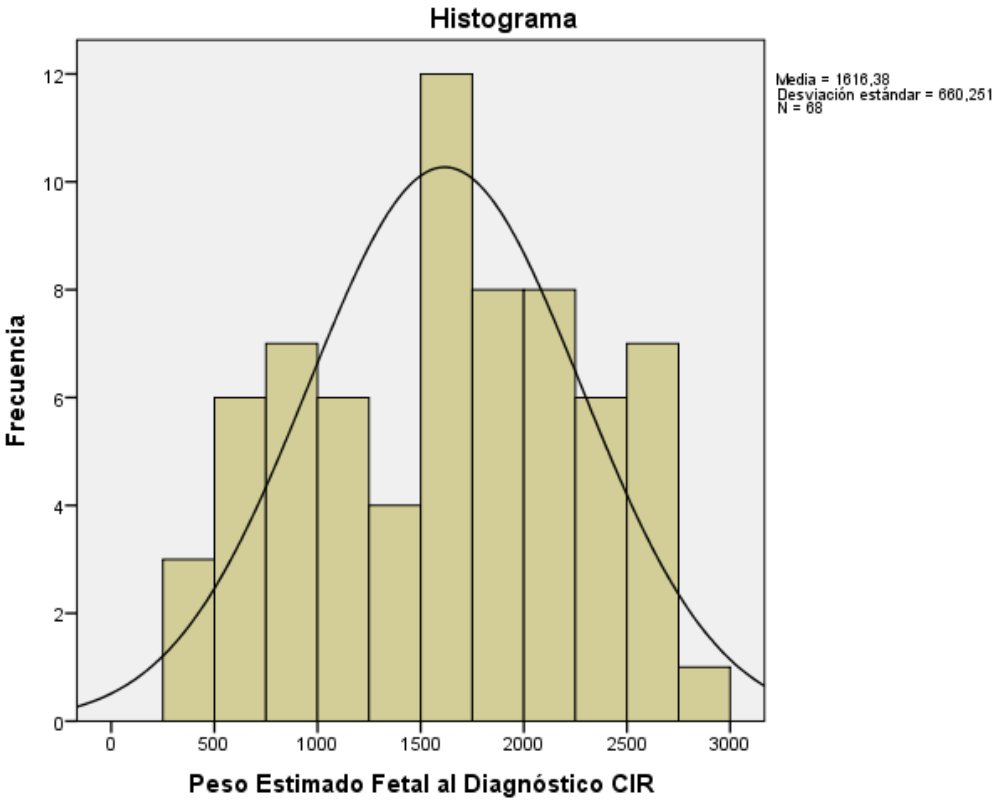

Ilustración 26. Histograma con distribución de peso fetal estimado al diagnóstico de la RCIU.

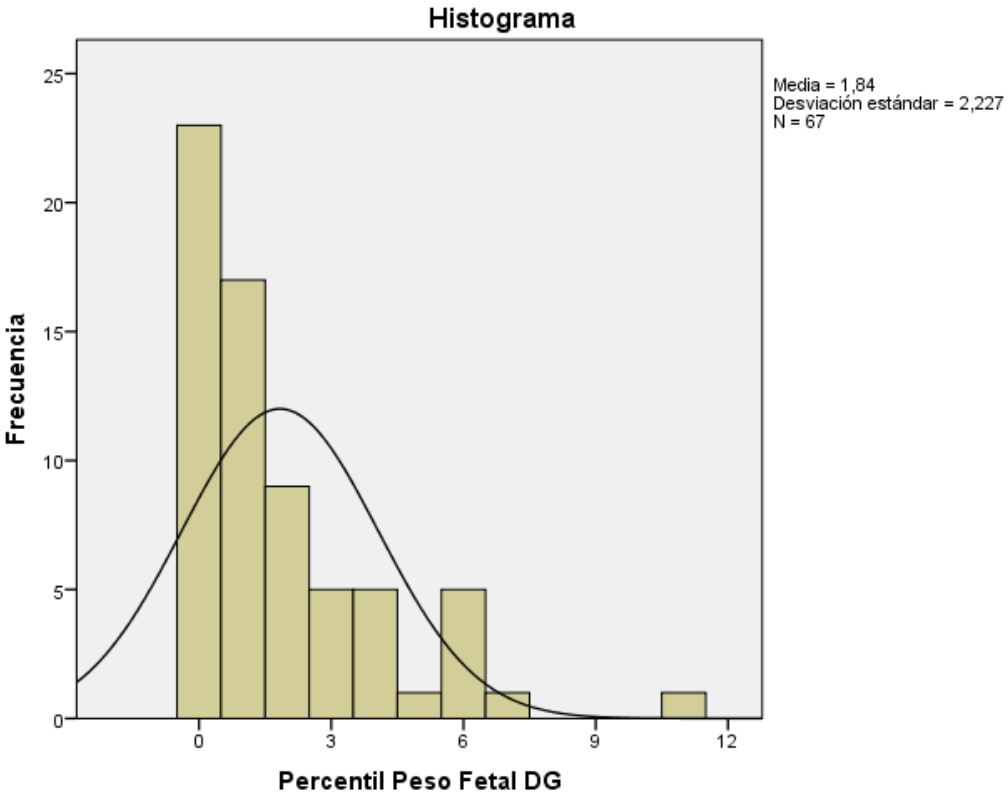

Ilustración 27. Histograma con la distribución del percentil de peso al diagnóstico de la RCIU.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

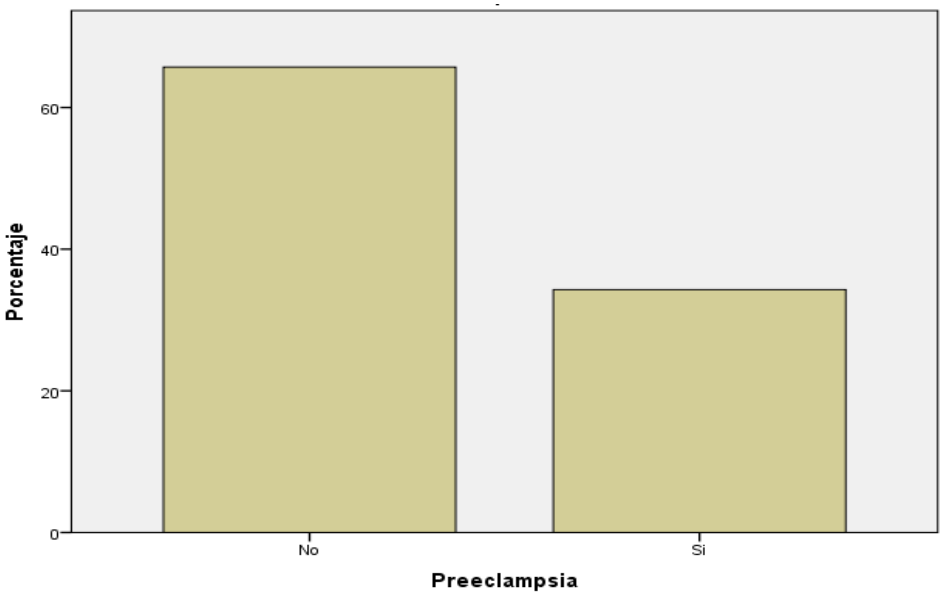

Ilustración 28. Distribución preeclampsia.

3. Evolución de los fetos RCIU durante la gestación

3.1. Arteria Umbilical

La AU fue registrada en 65 de los 70 casos. Para su estudio se evaluó tanto el IP como su morfología. La media del valor del IP fue de 1.28 (*SD*=±.96). Se calcularon los percentiles de sus valores para la edad gestacional a la que fueron medidos. La media de los valores de los percentiles de la AU fue de 61.52, (*SD*=±27.94) (ilustración 29). El 21.5% de los niños presentaron un percentil patológico (superior al percentil 95).

La morfología de la onda se evaluó en 65 de los casos, siendo de una morfología normal, conservando el flujo diastólico en el 81.5%. El flujo fue ausente en el 18.5% de los casos. No se registró ningún caso de diástole reversa.

Pudimos encontrar una asociación significativa entre la presencia de un IP de la AU patológico y la presencia de preeclampsia. De esta manera, se diagnosticó preeclampsia en un 57.1% de las pacientes con IP de la AU patológico versus un 27.5% de las pacientes con valores normales ($\chi^2(1, N=65)=4.32, p=.038$).

Detectamos una asociación significativa entre la presencia de IPAU patológico y un incremento de la tasa de cesáreas (52.9% cesáreas en IPAU normal vs 100% cesáreas en IPAU patológicos, $\chi^2(2, N=65)=10.44, p=.005$).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

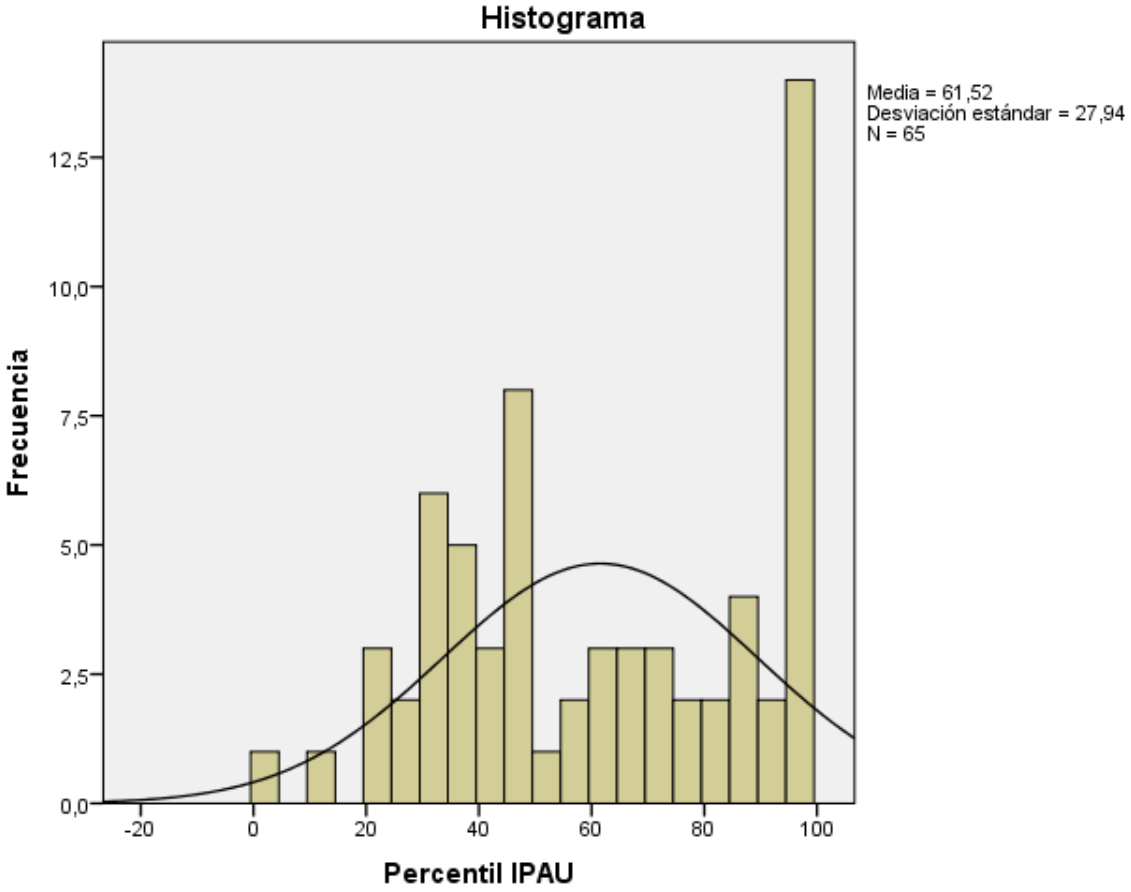

Ilustración 29. Histograma de distribución del percentil del IP de la AU.

Al evaluar la puntuación de Apgar alcanzada al primer minuto, aquellos neonatos con un IP de la AU patológico presentaron un Apgar ≤6 en un 42.8% comparados con un 2% en neonatos con un IP de la AU normal (χ^2(4, *N*=65)=24.62, *p*=<.001). Gracias a la reanimación neonatal, estas puntuaciones mejoraron a los 5 minutos. Sin embargo, los neonatos con IP de la AU patológico presentaron una puntuación ≤8 en un 28.5%, comparados con un 5.9% de los neonatos con IP de la AU normal (χ^2(4, *N*=65)=13.59, *p*=.009).

La presencia de IP de la AU patológico se asoció con un mayor porcentaje de diagnóstico de restricción de crecimiento antes de las 32 semanas comparado a aquellas gestaciones con IP de la AU normal (78.6% vs 23.5%, χ^2(1, *N*=65)=14.55, *p*=<.001). La semana de gestación al diagnóstico media de los fetos con IP de la AU patológico fue de 28.46 semanas (*SD*=±3.52), mientras que en aquellos con IP de la AU normal fue a las 30.01 semanas (*SD*=±3.57) (*t*(63)=5.16, *p*=<.001). Esta diferencia de semanas también se encontró cuando se evaluó la media de semana de gestación al parto, siendo menor en aquellos con IP de la AU patológicos (*MD*=31.24, *SD*=±2.82 vs *MD*=36.51, *SD*=±2.21; *t*(63)=7.41, *p*=<.001).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Esta disparidad igualmente se detectó al analizar el peso al nacimiento, en los que los niños con un IP de la AU patológico presentaron menor peso al nacimiento que aquellos con un IP de la AU normal (*MD*=1032.21 gramos, *SD*=±389.08 vs *MD*=2016.47 gramos, *SD*=±430.11; *t*(63)=7.73, *p*=<.001). Podríamos pensar que esta desigualdad sería ocasionada por la prematuridad, sin embargo, los percentiles de peso (calculados según la edad gestacional) también fueron menores en los neonatos con IP de la AU patológico (*MD*=.07, *SD*=±.26 vs *MD*=1.63, *SD*=±2.16; *t*(63)=2.67, *p*=.002).

Aquellos neonatos con presencia de IP de la AU patológica se asociaron a una mayor frecuencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), ductus arterioso persistente (DAP), insuficiencia renal, enterocolitis necrotizante (ECN), perforación intestinal, sepsis neonatal, retinopatía de la prematuridad (ROP) y displasia broncopulmonar (DBP). En la tabla número 1 se resumen los distintos porcentajes alcanzados en los dos subgrupos.

	IP AU Patológico	IP AU normal	
SDRA	85.7%	19.6%	$\chi^2(2, N=65)=27.41, p=<.001$
DAP	35.7%	2%	$\chi^2(1, N=65)=14.93, p=<.001$
HMG	14.3%	2%	$\chi^2(1, N=65)=3.79, p=.05$
Insuficiencia renal	14.3%	0%	$\chi^2(1, N=65)=7.51, p=.006$
ECN	21.4%	0%	$\chi^2(1, N=65)=11.45, p=.001$
Perforación intestinal	14.3%	0%	$\chi^2(1, N=65)=7.51, p=.006$
Sepsis neonatal	78.6%	5.9%	$\chi^2(1, N=65)=34.34, p=<.001$
ROP	35.7%	2%	$\chi^2(1, N=65)=14.93, p=<.001$
DBP	28.6%	0%	$\chi^2(1, N=65)=15.52, p=<.001$

Tabla 1. Distribución de morbilidad neonatal en función de IP de la AU.

Debido a que la mayoría de estos niños con un IPAU patológico van a nacer de manera prematura, es interesante pensar que estos resultados perinatales también podrían deberse a la prematuridad inducida. Para intentar clarificar el efecto generado por la prematuridad, hemos estratificado los hallazgos obtenidos en función si nacieron antes de la semana 37 o a partir de esta semana. De esta manera, encontramos que la prematuridad ejerció su efecto, de manera significativa, en un aumento de la frecuencia de SDRA, DAP, ECN, sepsis, ROP y DBP. En la patogenia de estos procesos podría tener una vital importancia la inmadurez de los tejidos generada por la prematuridad. Sin embargo, no tuvo este efecto en la presencia de registros cardiotocográficos patológicos intraparto, hemorragia de la matriz germinal, insuficiencia renal, perforación o hipoglucemia, cuya patogenia podría estar más relacionada

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

con la presencia de alteraciones hemodinámicas o metabólicas. Estos resultados hay que tomarlos con cautela, ya que la estratificación sólo ha podido realizarse en dos franjas de edad gestacional, debido a nuestro tamaño muestral (tabla 2).

Variables	*IP AU*	*Prematuridad*	*No prematuridad*	
NST	Patológico Normal	64.3% 32%	38.5% 38.5%	$\chi^2(1, N=65)=3.80, p=.051$
SDRA	Patológico Normal	85.7% 40%	0% 0%	$\chi^2(2, N=65)=12.01, p=.002$
HMG	Patológico Normal	14.3% 0%	0% 3.8%	$\chi^2(1, N=65)=3.76, p=.052$
DAP	Patológico Normal	35.7% 4%	0% 0%	$\chi^2(1, N=65)=6.93, p=.008$
Insuficiencia renal	Patológico Normal	14.3% 0%	0% 0%	$\chi^2(1, N=65)=3.76, p=.052$
ECN	Patológico Normal	21.4% 0%	0% 0%	$\chi^2(1, N=65)=5.80, p=.016$
Perforación intestinal	Patológico Normal	14.3% 0%	0% 0%	$\chi^2(1, N=65)=3.76, p=.052$
Sepsis neonatal	Patológico Normal	78.6% 12%	0% 0%	$\chi^2(1, N=65)=17.28, p=<.001$
ROP	Patológico Normal	35.7% 4%	0% 0%	$\chi^2(1, N=65)=6.93, p=.008$
DBP	Patológico Normal	28% 0%	0% 0%	$\chi^2(1, N=65)=7.95, p=.005$
Hipoglucemia	Patológico Normal	14.3% 12%	0% 19.2%	$\chi^2(1, N=65)=.42, p=.838$

Tabla 2. Distribución de la morbilidad neonatal en función IPAU y estratificado por edad gestacional al parto.

3.2. Arteria Cerebral Media

La ACM se estudió en 59 de los 70 casos evaluados. La media de los valores del IP fue de 1.34 (*SD*=±.36). Se calcularon los percentiles para la edad gestacional en el momento del estudio. La media de los percentiles fue de 15.69 (*SD*=±22.68). El 47.5% de los casos presentó un percentil patológico para la edad gestacional (inferior al percentil 5)(ilustración 30).

No se encontró asociación entre la presencia de un IP de la ACM patológico y las distintas variables de peso al nacimiento, edad gestacional al diagnóstico, edad gestacional al parto o patología neonatal. Solamente se encontró una mayor frecuencia de hipoglucemia en aquellos fetos que habían presentado un IP de la ACM no patológico (6.9% en IP de la ACM patológicos vs 26.7% en IP de la ACM no patológicos, $\chi^2(1, N=59) =4.094, p=.043$).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

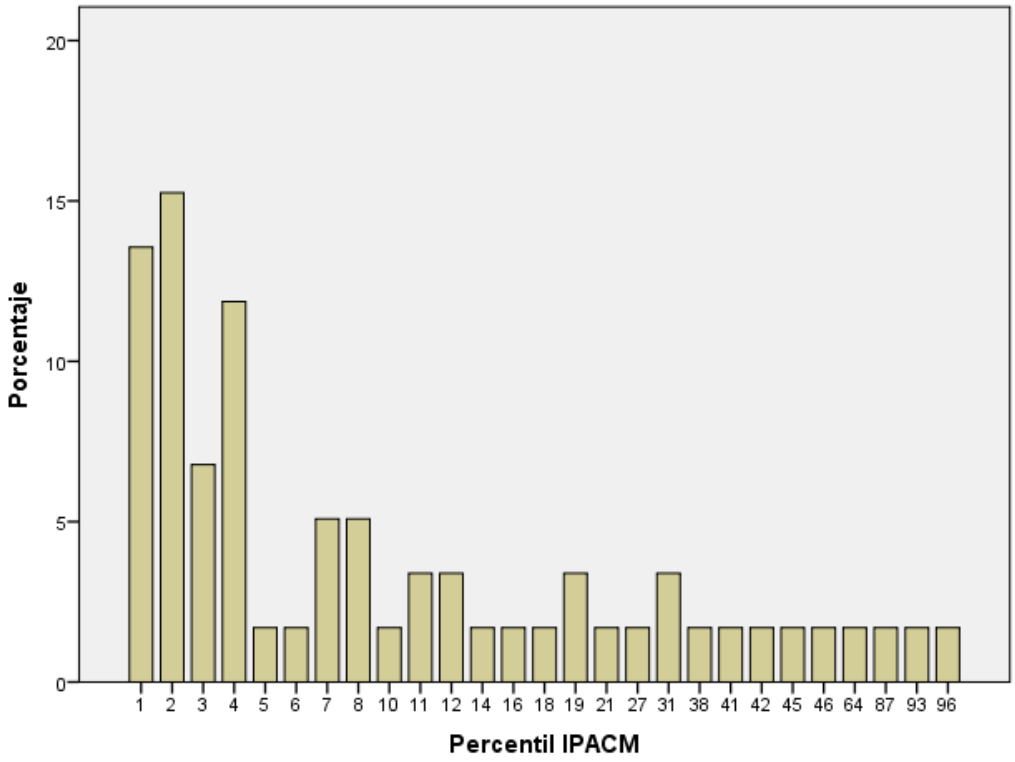

Ilustración 30. Distribución de los percentiles del IP de la ACM.

3.3. Índice cerebro-placentario

El ICP se calculó en 61 de los 70 casos. Dos de estos casos tenían registrado en la historia el ICP, sin tener registrados los valores de la ACM y la AU. La media de los valores para este índice fue de 1.27 (*SD*=±.55). Igualmente, se calcularon los percentiles para la edad gestacional, siendo la media para el percentil del ICP de 14.18 (*SD*=±22.74). El 57.4% de los casos presentaron un percentil patológico (inferior al percentil 5) (Ilustración 31).

Se pudo observar una correlación negativa del percentil de la ICP con el percentil de la AU (*r*=-.764, *p*=<.001) y de las arterias uterinas (*r*=-.488, *p*=.010), así como una correlación positiva con el percentil de la ACM (*r*=.637, *p*=<.001).

Podríamos pensar que el ICP es más discriminativo que sus dos componentes por separado a la hora de predecir la patología materna o neonatal. Sin embargo, solo se pudo asociar de manera significativa a la presencia de preeclampsia y sepsis neonatal. Por ende, encontramos un 42.9% de preeclampsia en ICP patológicos frente a un 19.2% de preeclampsia en ICP normal (χ^2(1, *N*=61) =3.77, *p*=.05). Análogamente, encontramos un 34.3% de sepsis neonatal en los neonatos con ICP patológico frente a un 7.7% en neonatos con un ICP normal (χ^2(1, *N*=61) =5.96, *p*=.015).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

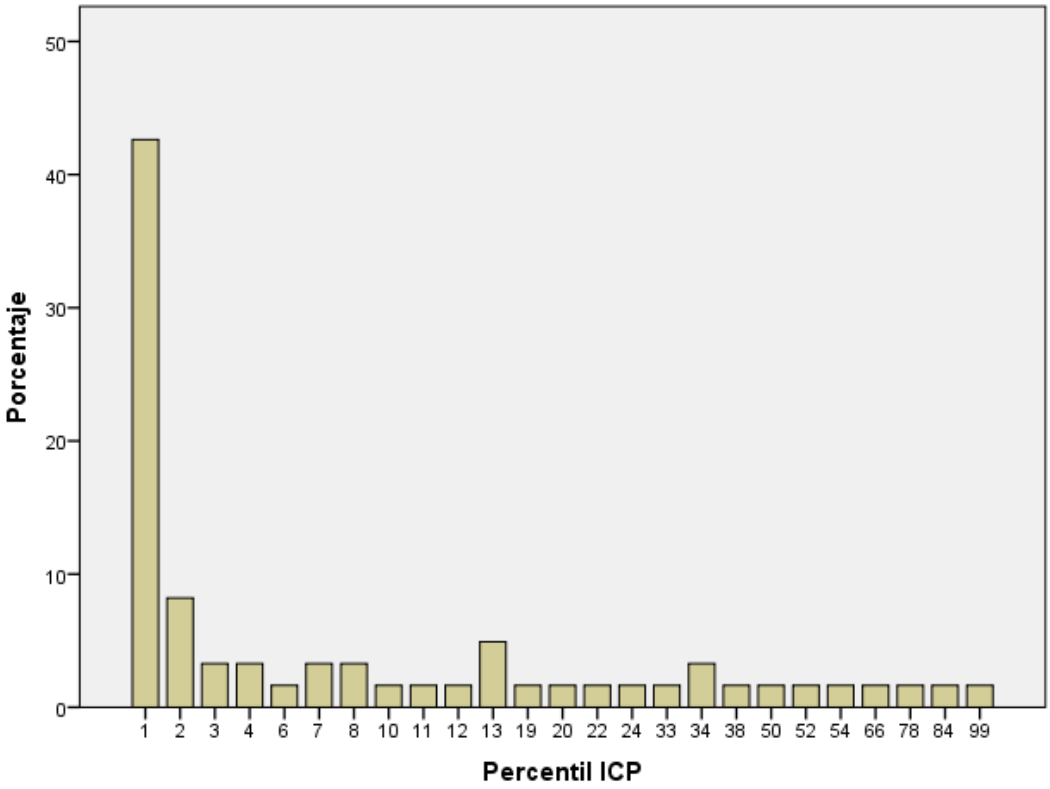

Ilustración 31. Distribución de los percentiles del índice del índice cerebro-placentario.

Observamos que aquellos neonatos que presentaron un ICP patológico presentaron un peso menor al nacimiento (*MD*=1658.17 gramos, *SD*=±680.84 vs *MD*=2038 gramos, *SD*=±392.28, *t*(59)=-2.54, *p*=.013). Sin embargo, esta diferencia no se encontró al evaluar los percentiles de peso al nacimiento. Asimismo, esta diferencia también se presentó al evaluar la edad gestacional al parto, encontrando que los neonatos con ICP patológico tenían una edad gestacional menor al nacimiento (*MD*=34.45 semanas, *SD*=±3.57 vs *MD*=36.55 semanas, *SD*=±2.09, *t*(59)=-2.66, *p*=.010).

3.4. Arterias Uterinas

Las arterias uterinas solamente fueron evaluadas en 27 de los 70 casos mediante el IP medio. La media para este valor fue de 1.39 (*SD*=±.39). En estos casos también se calcularon los percentiles para la edad gestacional en el momento de la evaluación, siendo la media el percentil 93.59 (*SD*=±10.90). El 70.4% de los casos en los que se estudió las arterias uterinas, presentaron un percentil patológico (superior al percentil 95) (Ilustración 32).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

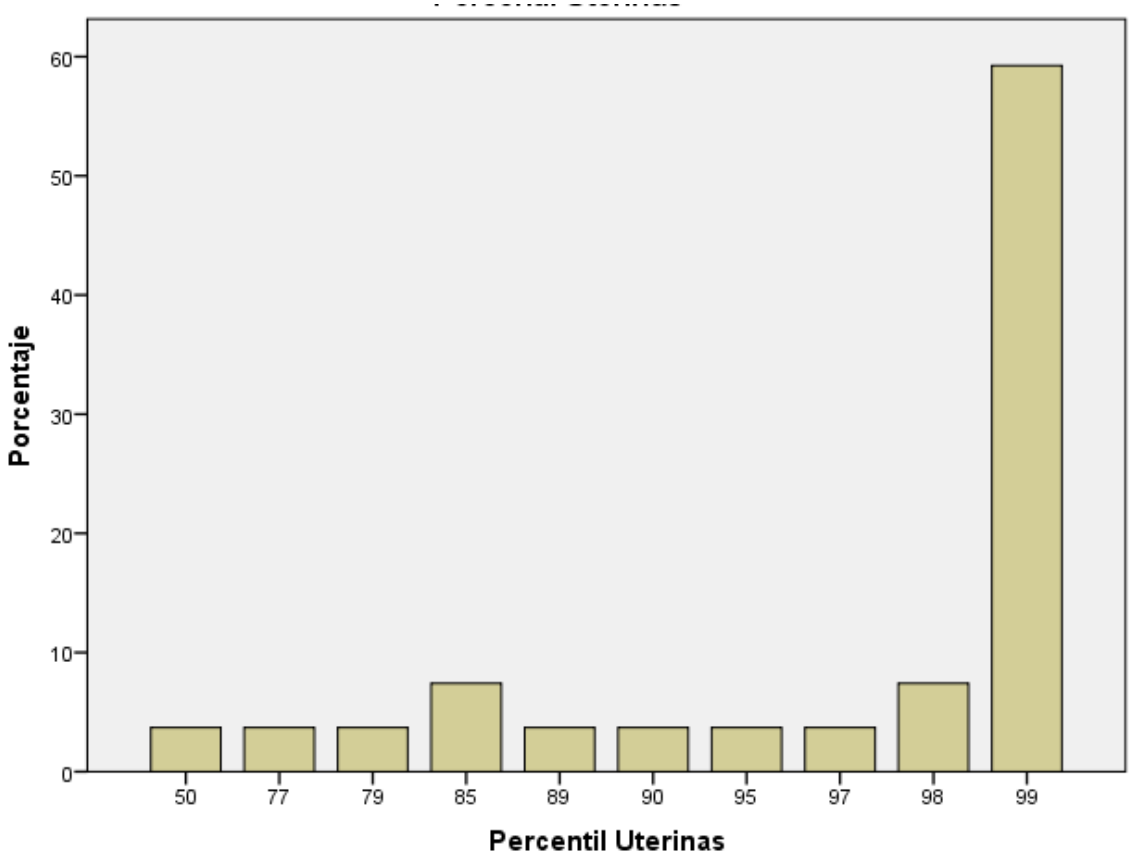

Ilustración 32. Distribución de los percentiles de las arterias uterinas.

3.5. Ductus Venoso

Con respecto al DV, se evaluó su morfología, valorando la presencia, ausencia o estado reverso de la onda a diastólica. Sin embargo, esta característica solo se estudió en 18 de los 70 casos. Se encontró una onda a diastólica ausente en 1 caso y no se encontró ninguna reversa.

3.6. Líquido Amniótico

El estado del líquido amniótico se registró en 69 de los 70 casos. En un 50.7% de los estudiados se encontró un líquido amniótico en cantidad normal, mientras en el 49.3% de los casos se encontró disminuido.

4. Evolución de los fetos RCIU durante el parto

La edad gestacional media en el momento del parto fue de 250.05 días (*SD*=±22.37). Esto equivaldría aproximadamente a 36 semanas de gestación. El 17.1% nacieron por debajo de las 32 semanas de gestación, el 22.9% nacieron por debajo de las 34 semanas de gestación, mientras que el 45.7% nacieron por debajo de las 37 semanas de gestación.

Al evaluar la forma de inicio del parto, se ha podido describir sólo un 2,9% de inicio de partos espontáneos (en 2 ocasiones). El 55.7% de los casos precisó de una inducción, mientras

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

que en el 41.4% de los casos se realizó una cesárea de entrada, sin realizar una inducción previa (Ilustración 33).

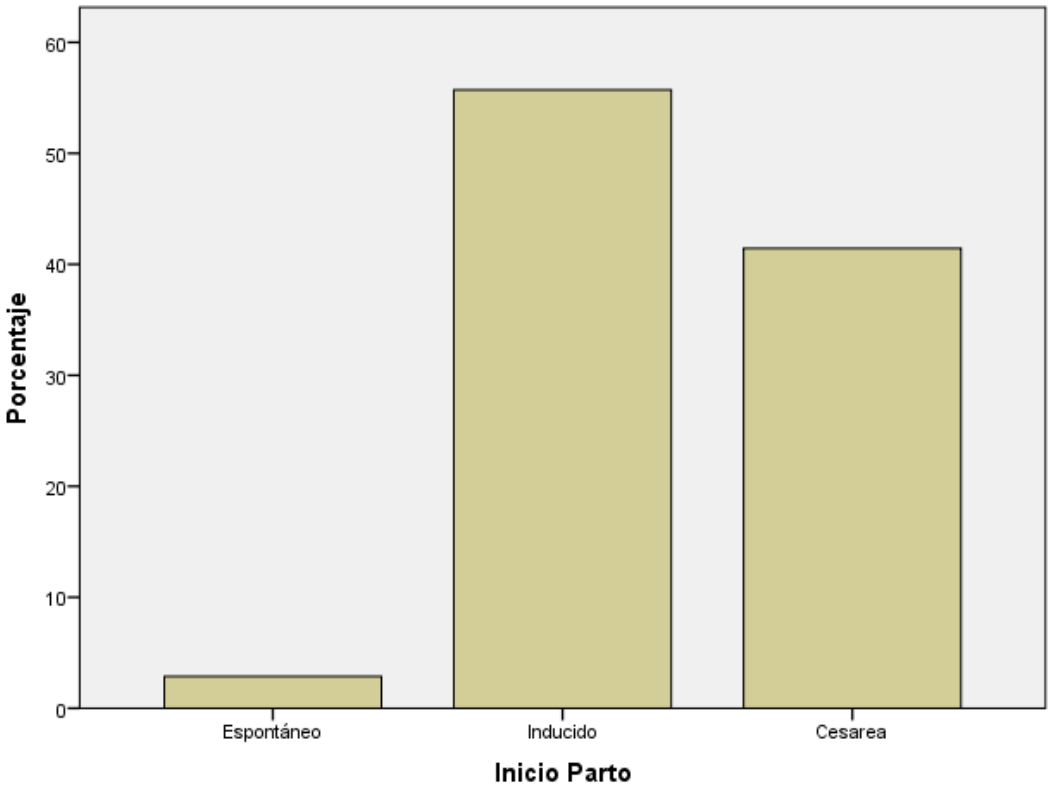

Ilustración 33. Distribución del tipo de inicio de parto.

El motivo más frecuente de la inducción del parto fue la presencia de la RCIU, en un 87.2%. En un 10.3% el motivo fue el diagnóstico de preeclampsia, y solo en un caso, el motivo de la inducción fue la rotura prematura de membranas. Sólo en un 50% de los casos se realizó una preparación cervical previa con prostaglandinas.

La tasa de cesáreas encontrada en esta población fue de un 64.3%. Solo un 35.7% de los partos finalizaron por vía vaginal, de los cuales en el 5.7% fue necesario realizar un parto instrumentado con fórceps, ventosa o espátulas. El tipo de parto se asoció significativamente a la edad gestacional al parto, de manera que las pacientes a las que se realizaron cesáreas presentaron una edad gestacional al nacimiento de 3 semanas menos de media aproximadamente. De manera similar ocurrió con el percentil de peso al nacimiento, las pacientes a las que se realizaron cesárea tuvieron neonatos con un percentil de peso menor. Las tablas número 3 y 4 representan estos resultados.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tipo de parto	*MD*	*SD*	
Eutócico	37.96 semanas	1.26	
Instrumental	37.10 semanas	.11	*F*(2,67)=12.40, *p*=<.001
Cesárea	34.38 semanas	3.32	

Tabla 3: Asociación tipo de parto y edad gestacional al nacimiento.

Tipo de parto	*MD*	*SD*	
Eutócico	1.81	2.01	
Instrumental	3.25	3.77	*F*(2,67)=3.56, *p*=.034
Cesárea	.93	1.69	

Tabla 4: Asociación tipo de parto y percentil de peso al nacimiento.

No se encontraron asociaciones entre el tipo de finalización y las características antropométricas maternas, paridad, características sociodemográficas y tipo de lactancia posteriormente usada.

Los motivos de la realización de una cesárea más frecuentes fueron: el riesgo de pérdida de bienestar fetal (28.9%), la presencia de una restricción de crecimiento con *Doppler* patológico (24.4%), la presentación en podálica (13.3%) y la presencia de una preeclampsia grave (11.1%). Hasta en un 11.1% de los casos fue necesaria la realización de una cesárea por un fallo de inducción. Otros motivos menos frecuentes fueron: desprendimiento prematuro de placenta normo-inserta (4.4%), no progresión de parto (2.2%), cesárea iterativa (2.2%) y la presencia de fístula anal (2.2%) (ilustración 34).

El motivo de la indicación de la cesárea se pudo asociar con la edad gestacional. Cuando la indicación de la cesárea fue debido a una restricción de crecimiento grave con deterioro hemodinámico o al desarrollo de una preeclampsia, la edad gestacional en el momento de la cesárea fue de unas 32 semanas de media. Sin embargo, aquellas cesáreas indicadas por una monitorización patológica fueron indicadas por encima de la semana 35.

El exudado vagino-rectal fue negativo a Streptococcus Agalactiae en la mayoría de las pacientes (74,3%), positivo en un 11.4% y desconocido en un 14.3%.

A todas las pacientes se realizó una monitorización no estresante, o bien durante la inducción del parto o antes de la realización de la cesárea. Esta monitorización fue patológica en un 44.3% de las pacientes.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

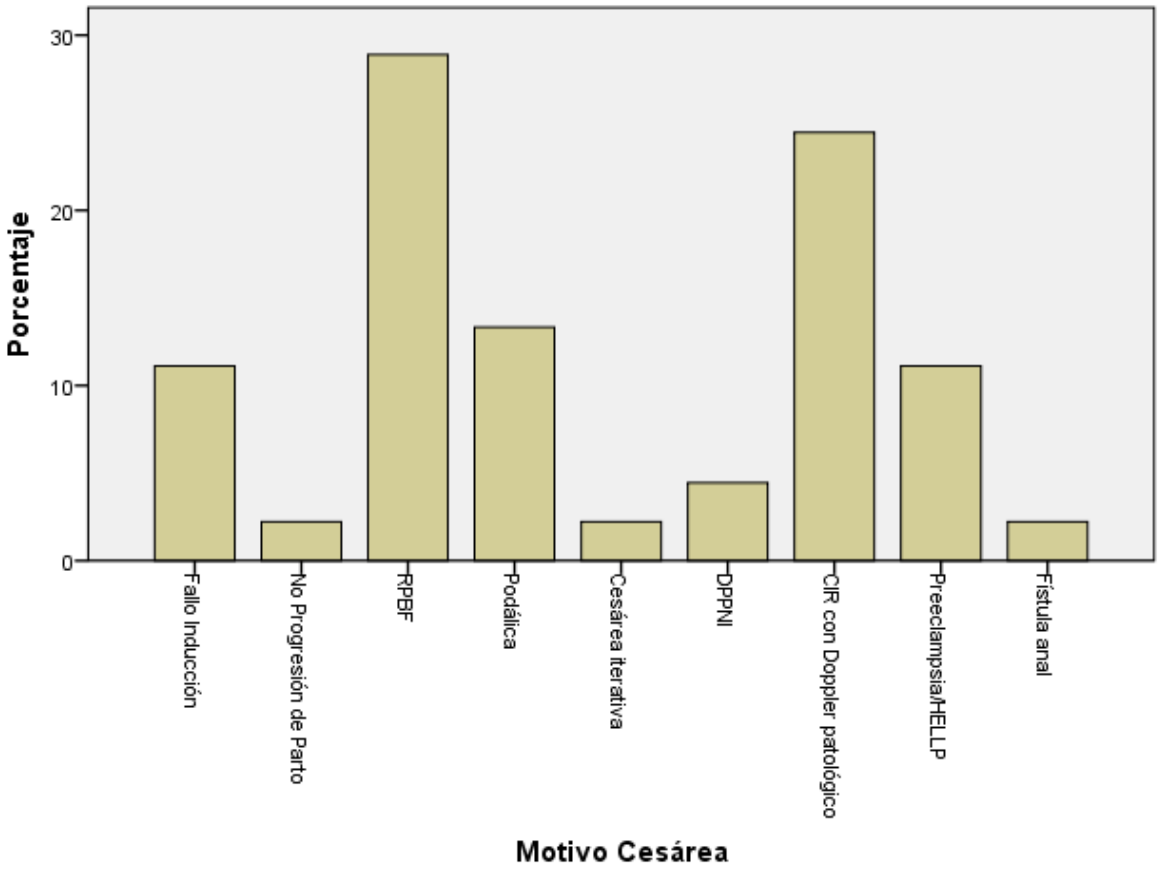

Ilustración 34. Distribución motivo de cesárea.

Se encontró una asociación significativa entre la presencia de una monitorización patológica y el aumento de frecuencia de SDRA. De esta manera, las monitorizaciones patológicas se asociaron a un 48.4% de SDRA mientras que las monitorizaciones normales se asociaron a un 17.9% de SDRA ($\chi^2(2, N=70) = 8.08$, $p=.018$). No se pudo encontrar asociación con las otras patologías neonatales.

Al evaluar la asociación entre la monitorización no estresante y los parámetros *Doppler*, se encontró que dentro de las monitorizaciones patológicas existía una mayor frecuencia de IP de la AU patológicos (33.3%) que en las monitorizaciones normales (13.2%), ($\chi^2(1, N=65) = 3.80$, $p=.05$). Esta relación no se encontró al evaluar el IP de la ACM o el ICP. No se pudo encontrar relación entre las características de la monitorización no estresante y la edad gestacional al diagnóstico, edad gestacional al parto o el peso al nacimiento.

El SO4Mg fue usado en un 21.4% de las pacientes, como neuroprotección en la prematuridad o en los casos de preeclampsia grave. La corticoterapia como maduración en caso de prematuridad fue usado en un 50% de las pacientes. Hasta en un 70.8% de los casos fue usado antibioterapia durante el parto o durante la realización de la cesárea.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

El pH de cordón no fue realizado en la totalidad de las pacientes. El pH arterial fue realizado en 34 pacientes, mientras que el pH venoso fue realizado en 42 pacientes. La media del pH arterial fue de 7.27 (*SD*=±.09). Este pH fue menor de 7.20 en un 17.6% de los casos. La media del pH venoso fue de 7.30 (*SD*=±.07). Este pH fue menor a 7.20 en un 11.9% de los casos. No se encontraron diferencias entre los valores del pH arterial y venoso y los distintos parámetros *Doppler* (Ilustración 35 y 36). El test de Apgar al nacimiento fue normal en la mayoría de los niños. El Apgar al minuto fue 9 en el 77.1% de los casos y a los 5 minutos de 10 en el 77.1% de los casos (ilustración 37 y 38).

El estudio anatomopatológico solo fue realizado en 25 placentas. En un 76% de las placentas estudiadas se encontró áreas de necrosis e infarto, secundarias a una insuficiencia placentaria crónica. En un caso se encontró una inserción velamentosa de cordón y en tres casos se encontró un corangioma (ilustración 39).

Tras el parto, el 74.3% de las pacientes dieron algún tipo de lactancia (31.4% lactancia exclusiva y 42.9% lactancia mixta. La duración media de la lactancia fue de 224.13 días (*SD*=±351.81). No existieron diferencias entre el tipo de lactancia administrada y el tipo de diagnóstico de la restricción de crecimiento (precoz o tardía), tipo de parto, así como con la prematuridad.

5. Resultados neonatales de los niños RCIU

Con respecto el sexo al nacimiento, el 52.9% de los recién nacidos fueron niñas. Al describir los datos antropométricos al nacimiento, se tuvieron en cuenta la talla al nacimiento, el perímetro cefálico y el peso.

El peso medio al nacimiento fue de 1848.30 gramos (*SD*=±589.74). El 11.4% de la muestra presentó un peso menor o igual a 1000gr, mientras que el 28.6% de la muestra presentó un peso menor o igual a 1500gr. Al evaluar el percentil de peso para la edad gestacional y el sexo, la media fue de 1.33 (*SD*=±2). El 85.7% de la muestra presentó un percentil menor o igual a 3, mientras que el 54.3% de la muestra presentó un percentil 0 (ilustración 40).

La talla media al nacimiento fue de 43.25 centímetros (*SD*=±5.04) (ilustración 41). Al estudiar el percentil de la talla, observamos que la media fue de 17.38 (*SD*=±19.59). El 27.3% de los niños se encontraban por debajo de un percentil 3 de talla.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

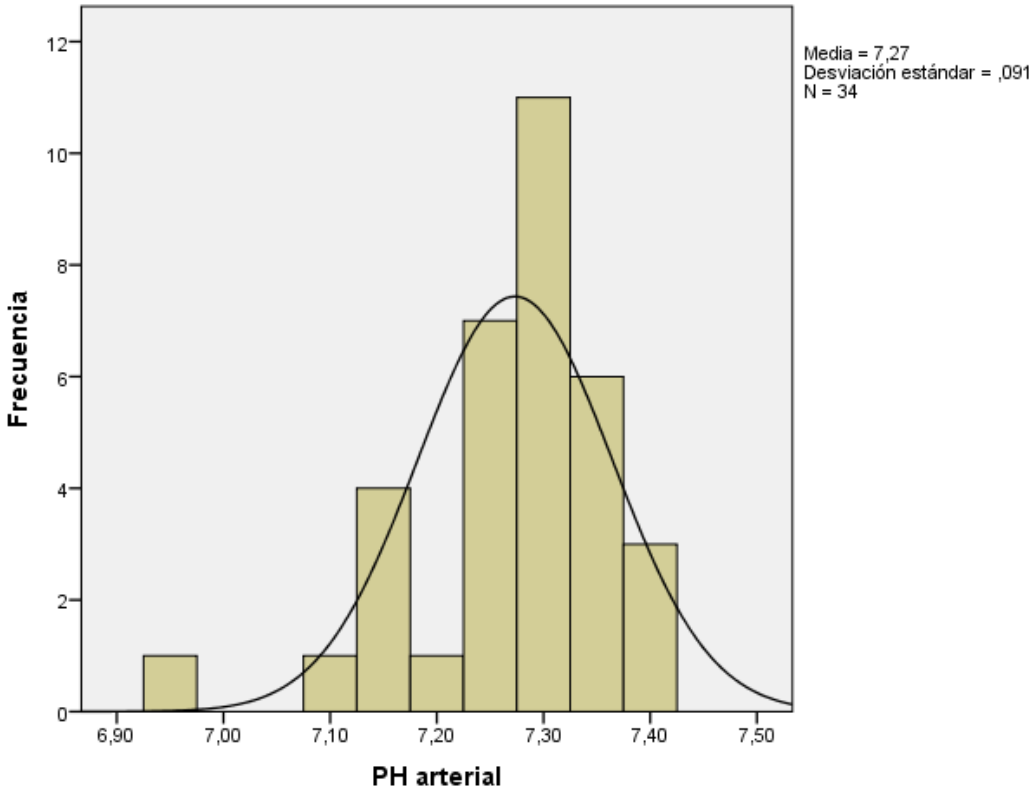

Ilustración 35. Histograma de distribución de pH arterial.

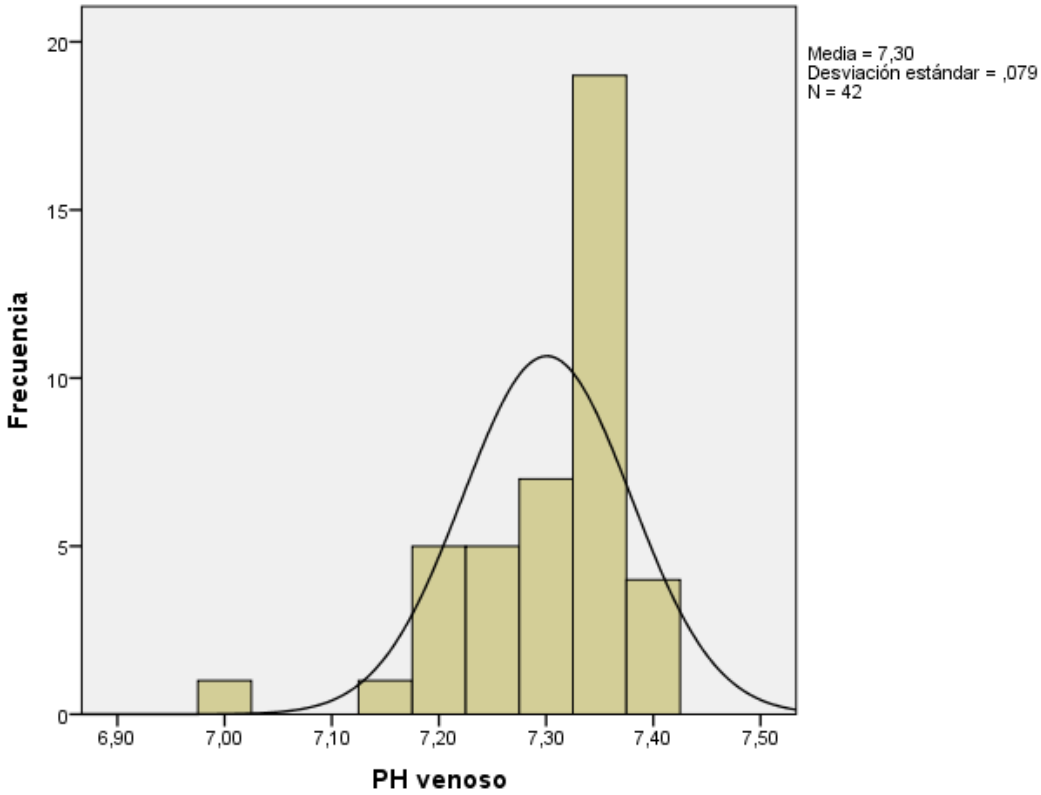

Ilustración 36. Histograma de distribución de pH venoso

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

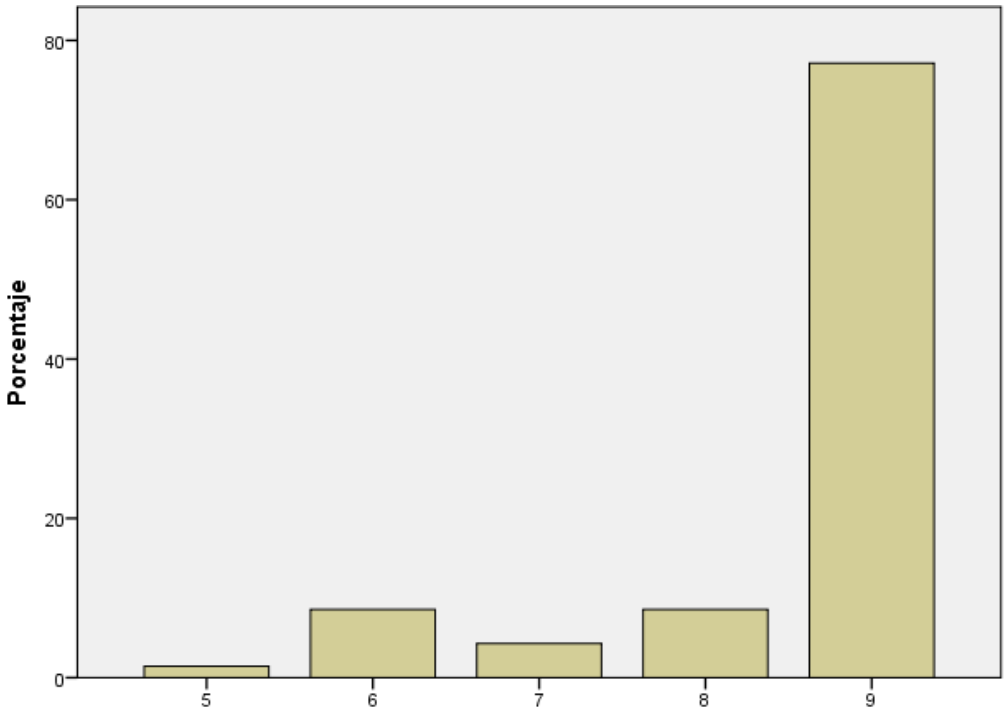

Ilustración 37. Distribución de las puntuaciones del test de Apgar al minuto.

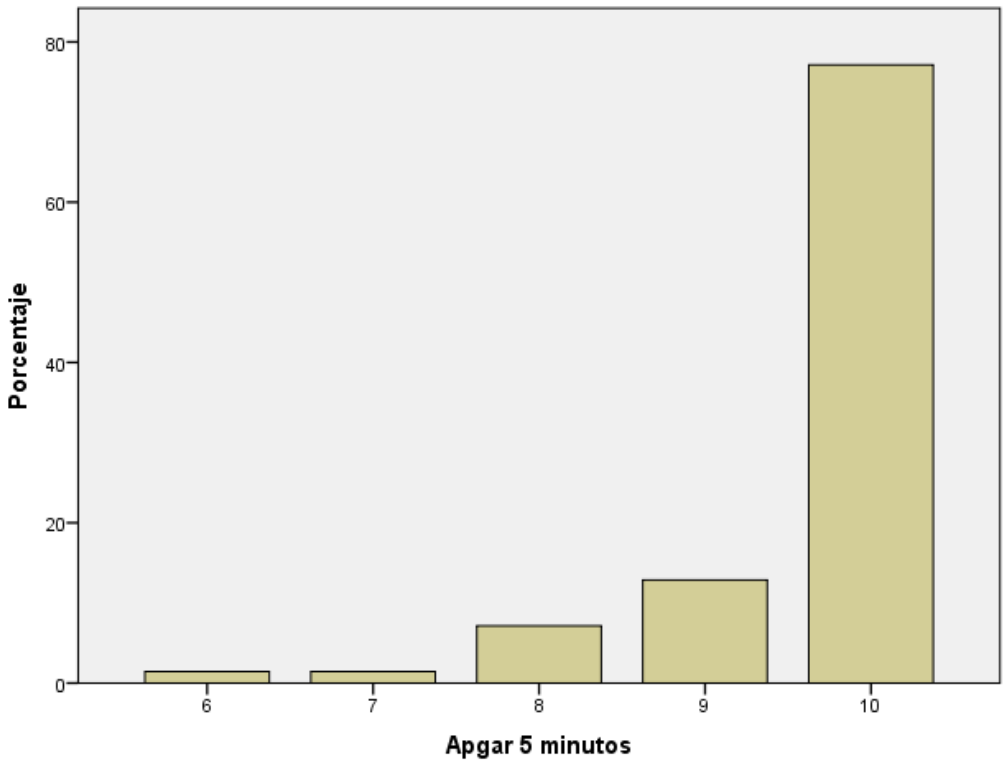

Ilustración 38. Distribución de las puntuaciones del test de Apgar al quinto minuto.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

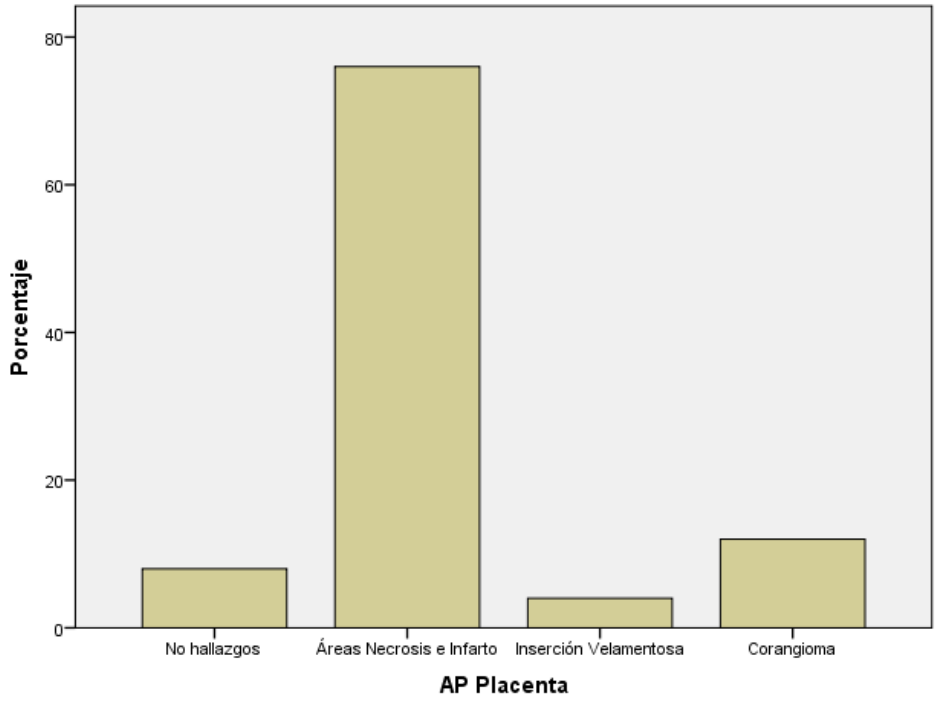

Ilustración 39. Distribución hallazgos de la anatomía patológica en la placenta.

El perímetro cefálico medio al nacimiento fue de 30.26 centímetros (*SD*=±3.37) (ilustración 42). Al estudiar el percentil, observamos que la media fue de 14.66 (*SD*=±18.33). El 36.9% de los niños se encontraban por debajo de un percentil 3 de talla.

El percentil de peso al nacer se correlacionó de manera positiva tanto con el percentil de la talla (*r*=.654, *p*=<.001) como con el percentil del perímetro cefálico (*r*=.440, *p*=<.001).

La media de ingreso en la UCIN fue de 17.57 días (*SD*=± 26.78) (ilustración 43). Un 41.4% de los niños no requirieron ingreso en dicha unidad. El percentil de peso al nacimiento también se correlacionó de manera negativa con los días de ingreso en UCIN (*r*=-.584, *p*=<.001), así como el peso absoluto (*r*=-.894, *p*=<.001). No se observó ninguna correlación al evaluar los percentiles de talla y perímetro cefálico con los días de ingreso en UCIN.

Los neonatos con un IP de la AU patológico presentaban unos ingresos más prolongados en la UCIN que aquellos con un IP de la AU normal (*MD*=56.36 días, *SD*=±35.08 vs *MD*=8.65 días, *SD*=±11.18, *p*=<.001). De manera similar, se encontró esta asociación significativa con la presencia de un ICP patológico, presentando estancias más largas en UCIN (*MD*=27.14 días, *SD*=±33.93 vs *MD*=8.58 días, *SD*=±11.69, *p*=.036). A pesar de que los neonatos con IP de la ACM patológico presentaron estancias más largas, esta asociación no presentó significación.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La patología más frecuentemente presentada entre los niños que requirieron ingreso fue la presencia de SRDA, en un 31.4% de los casos. Un total de 25.7% de los niños necesitaron tratamiento con presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP), mientras que un 5.7% del total de los recién nacidos necesitaron intubación (ilustración 44).

La siguiente morbilidad más frecuente fue la sepsis neonatal, que se presentó en un 20% de los casos, seguida de la presencia de episodios de hipoglucemia (14.3%). La ilustración número 45 representa las distintas patologías registradas en estos recién nacidos.

Al evaluar la prevalencia de estas patologías en función de si la restricción de crecimiento fue de aparición precoz o de aparición tardía, encontramos una mayor frecuencia de la morbilidad perinatal en aquellas restricciones de crecimiento de aparición precoz, salvo la presencia de hipoglucemia. Estos hallazgos podrían estar relacionados con el deterioro hemodinámico que presentan estos fetos y la consecuente prematuridad inducida. Estos resultados no fueron significativos al evaluar la hemorragia de matriz germinal ni la hipoglucemia (tabla 5).

La presencia de infección por Citomegalovirus se evaluó en 43 de los recién nacidos, de los cuales solo fue positivo en un caso.

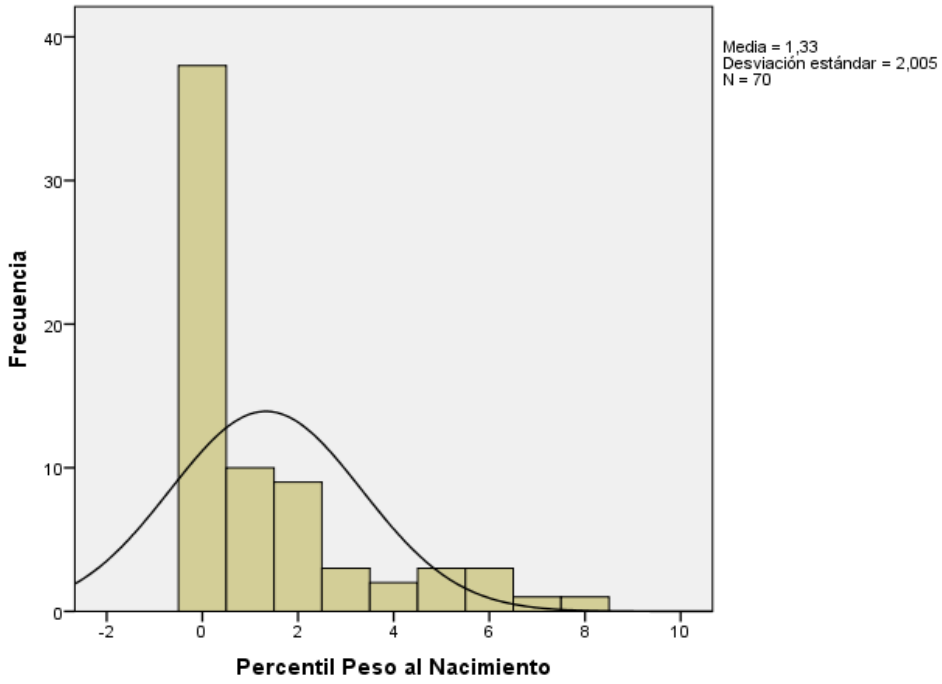

Ilustración 40. Histograma de distribución de percentil de peso al nacimiento

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

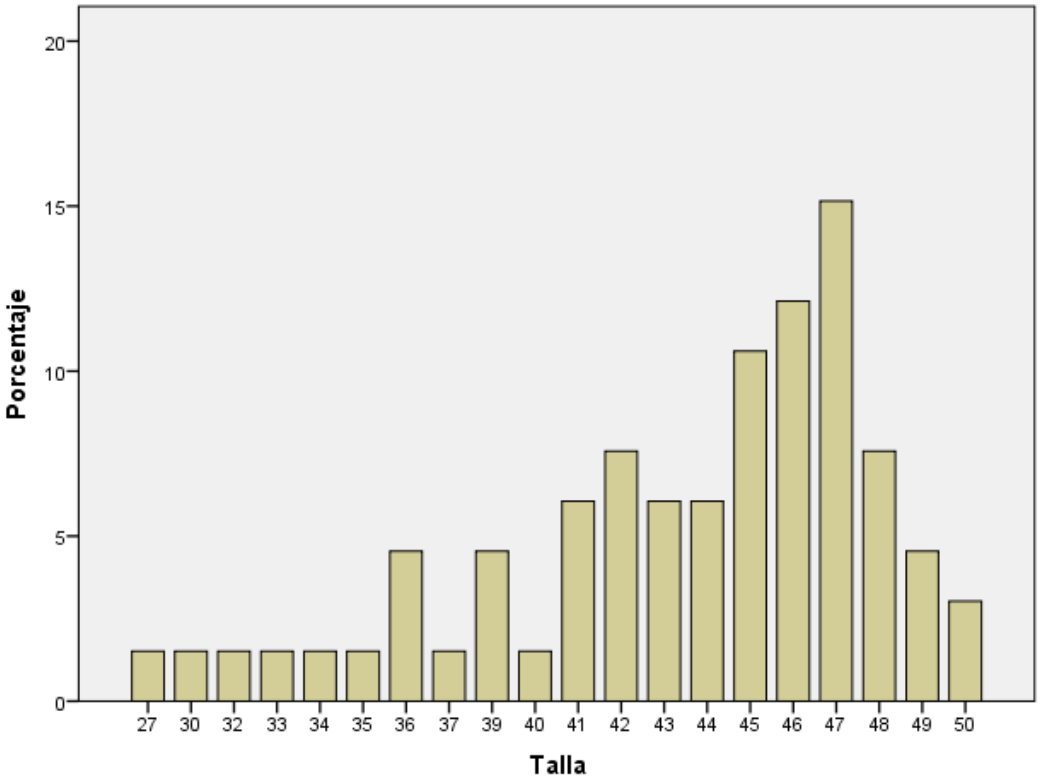

Ilustración 41. Distribución de la talla al nacimiento.

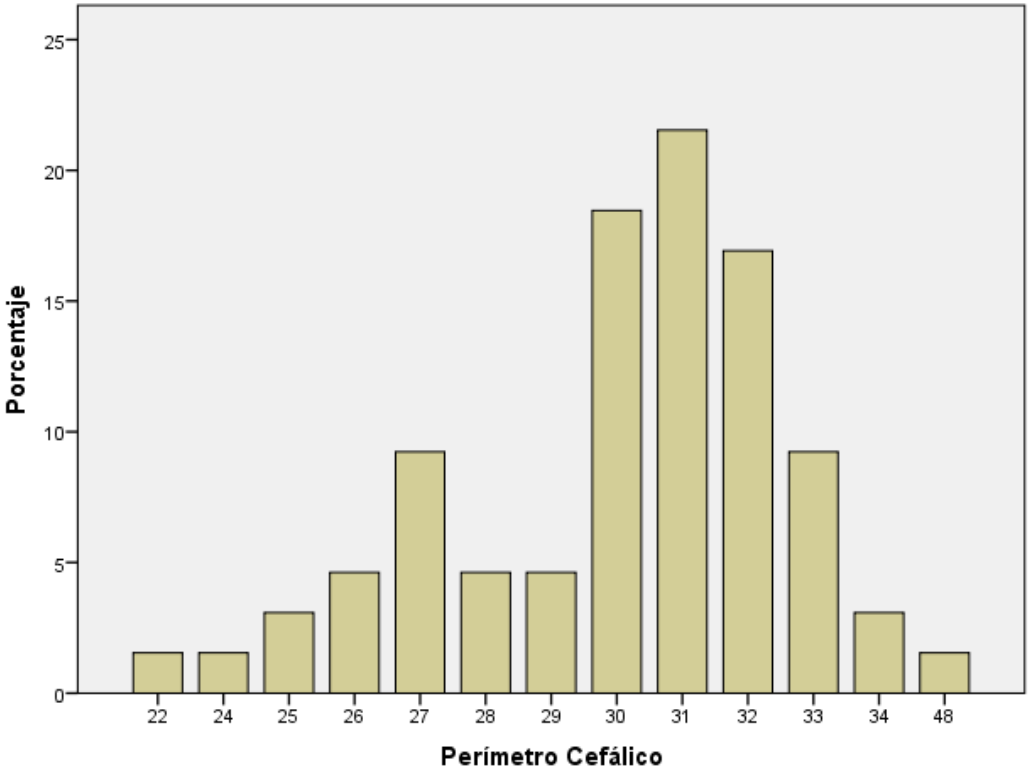

Ilustración 42. Distribución del perímetro cefálico al nacimiento

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

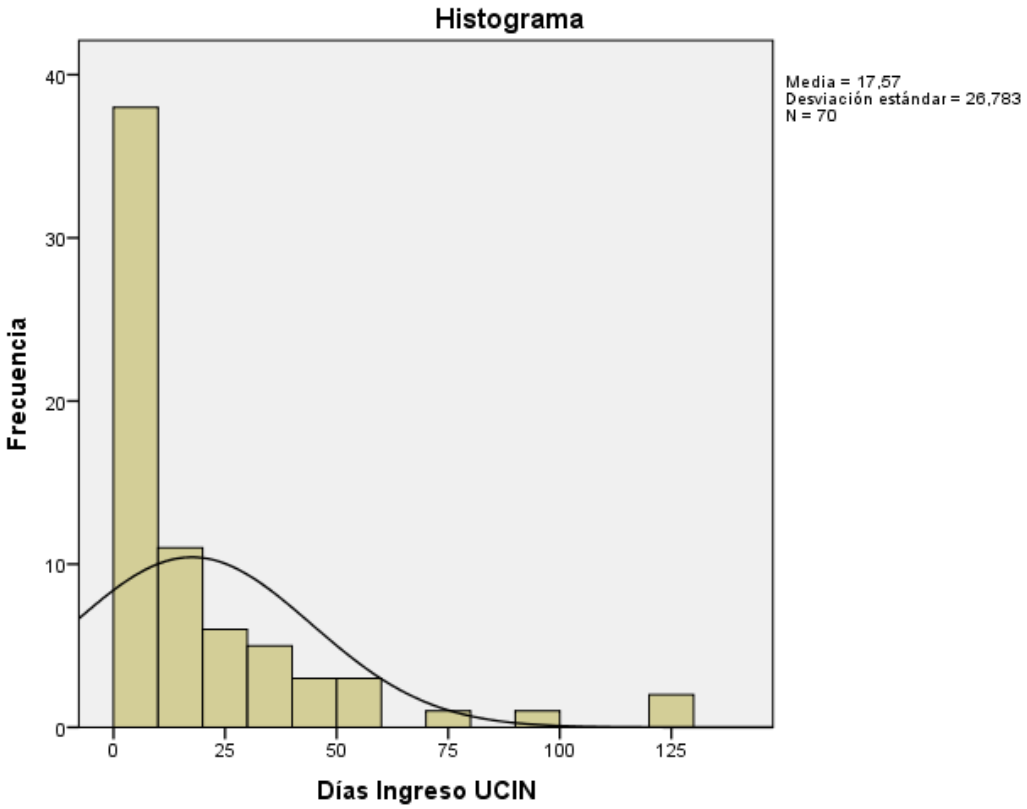

Ilustración 43. Histograma de distribución del número de días de ingreso en UCI neonatal.

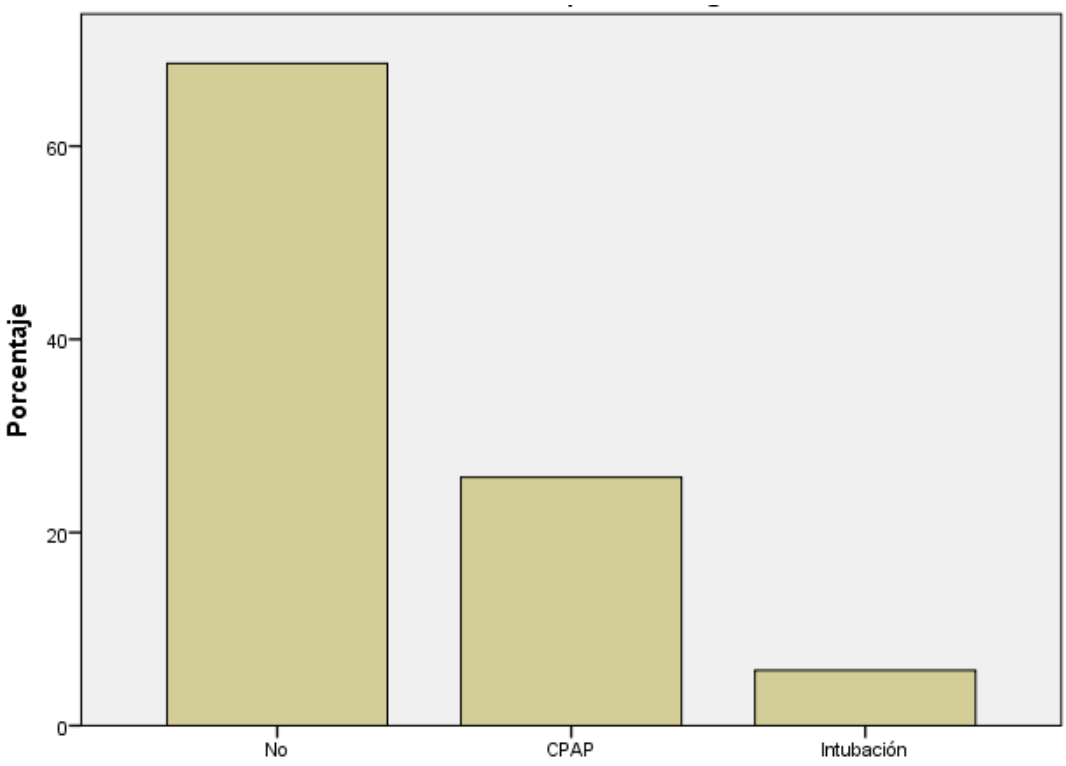

Ilustración 44. Distribución de necesidad de asistencia ventilatoria en los niños con SDRA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

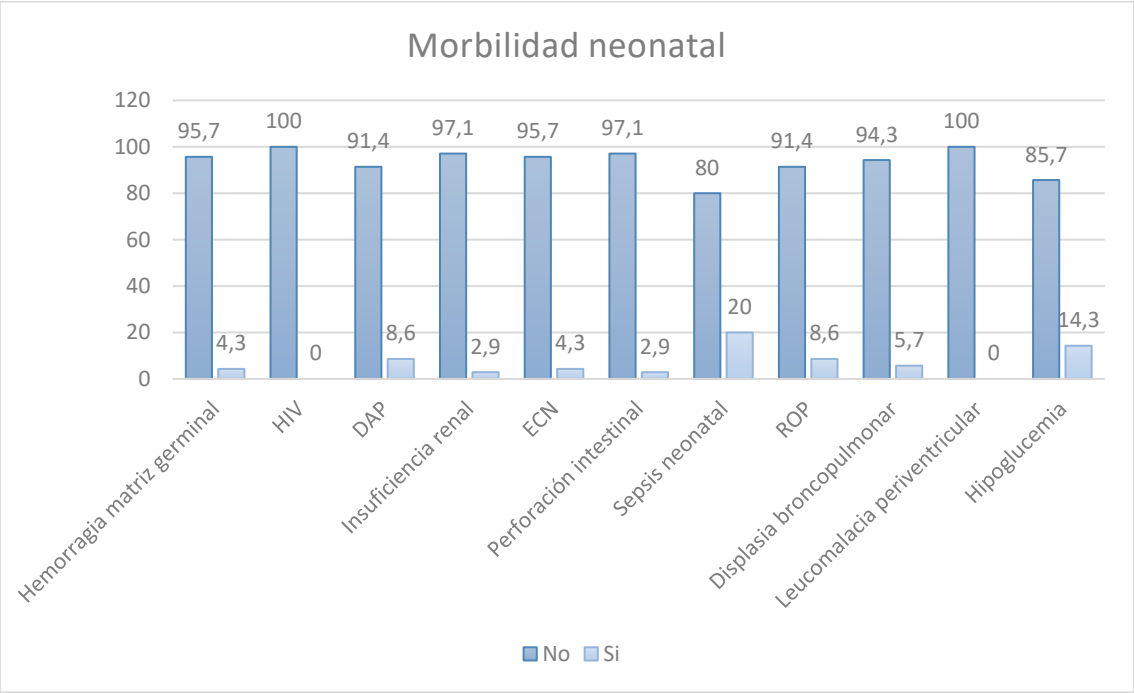

Ilustración 45. Distribución de la morbilidad neonatal.

Morbilidad neonatal	*RCIU precoz*	*RCIU tardío*	
SDRA	73.9%	10.9%	$\chi^2(2, N=69)=29.19, p=<.001$
DAP	26.1%	0%	$\chi^2(1, N=69)=13.14, p=<.001$
HMG	8.7%	2.2%	$\chi^2(1, N=69)=1.56, p=.210$
Insuficiencia renal	8.7%	0%	$\chi^2(1, N=69)=4.11, p=.042$
ECN	13%	0%	$\chi^2(1, N=69)=6.27, p=.012$
Perforación intestinal	8.7%	0%	$\chi^2(1, N=69)=4.11, p=.042$
Sepsis neonatal	56.5%	2.2%	$\chi^2(1, N=69)=28, p=<.001$
ROP	26.1%	0%	$\chi^2(1, N=69)=13.14, p=<.001$
DBP	17.4%	0%	$\chi^2(1, N=69)=8.49, p=<.001$
Hipoglucemia	13%	15.2%	$\chi^2(1, N=69)=.058, p=.809$

Tabla 5. Distribución de la morbilidad neonatal en función del momento diagnóstico del RCIU.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6. Resultados de las pruebas de evaluación en la infancia

En el momento de la evaluación de los niños, estos tenían una edad comprendida entre los 70 y 84 meses, con una media de 76.20 meses (*SD*=±3.70). El 14.3% de los niños tenían una edad de 5 años, el 82.9% una edad de 6 años y el 2.9% tenían una edad de 7 años (ilustración 46). La talla media de los niños en el momento de la evaluación fue de 115.47 centímetros, (*SD*=±7.16). El peso medio de los niños fue de 20.31 kilogramos (*SD*=±4.03) (ilustración 47 y 48).

Al evaluar la necesidad de atención temprana, 68 de los padres respondieron a la encuesta, de los cuales el 36.8% de los niños recibieron dicha terapia. La duración media de esta ayuda fue de 3.39 años (*SD*=±1.7). Se observó que aquellos niños que habían acudido a atención temprana presentaban menores pesos absolutos al nacimiento (atención temprana *MD*=1409.64 gramos, *SD*=±565.55 vs no atención temprana *MD*=2101.86 gramos, *SD*=±455.65, *t*(66)=5.52, *p*=<.001), así como menores percentiles de peso al nacimiento menor que aquellos que no la necesitaron (atención temprana *MD*=.28, *SD*=±.67 vs no atención temprana *MD*= 1.93, *SD*=±2.3, *t*(66)=3.48, *p*=.001)

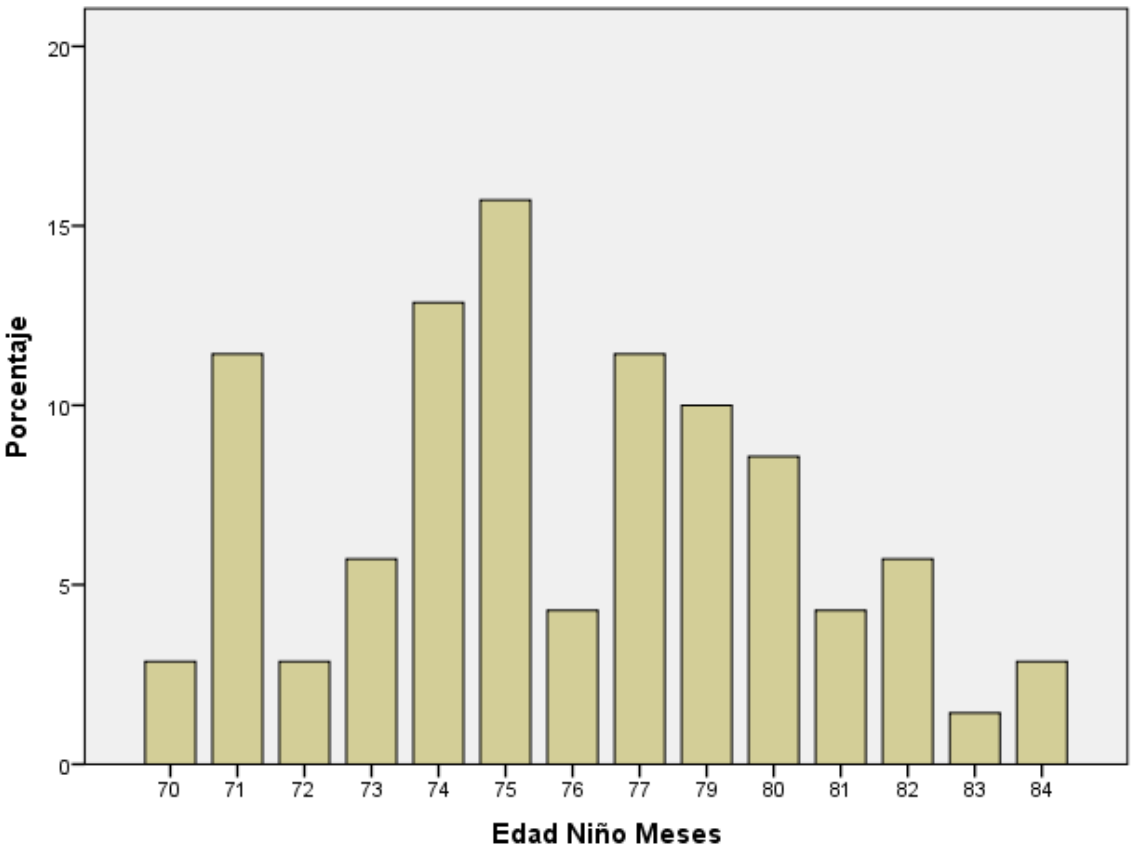

Ilustración 46. Distribución de la edad de la evaluación en meses.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

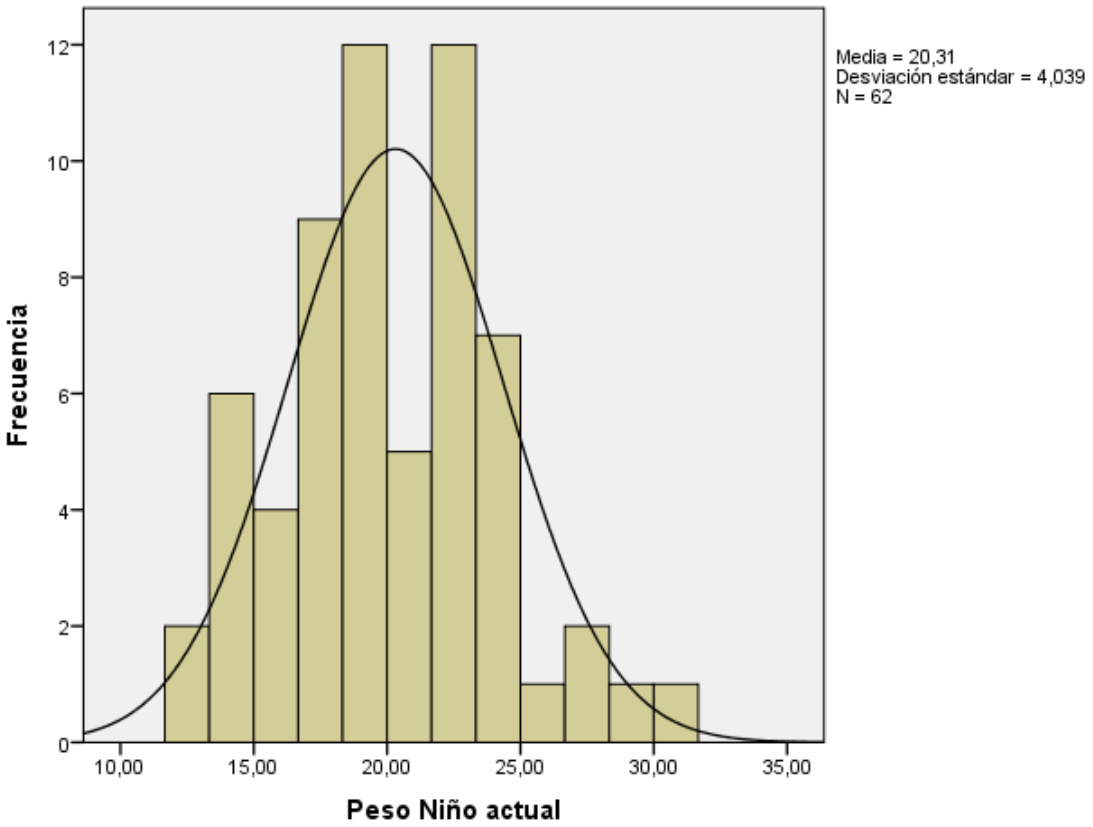

Ilustración 47. Histograma de distribución del peso actual de los niños.

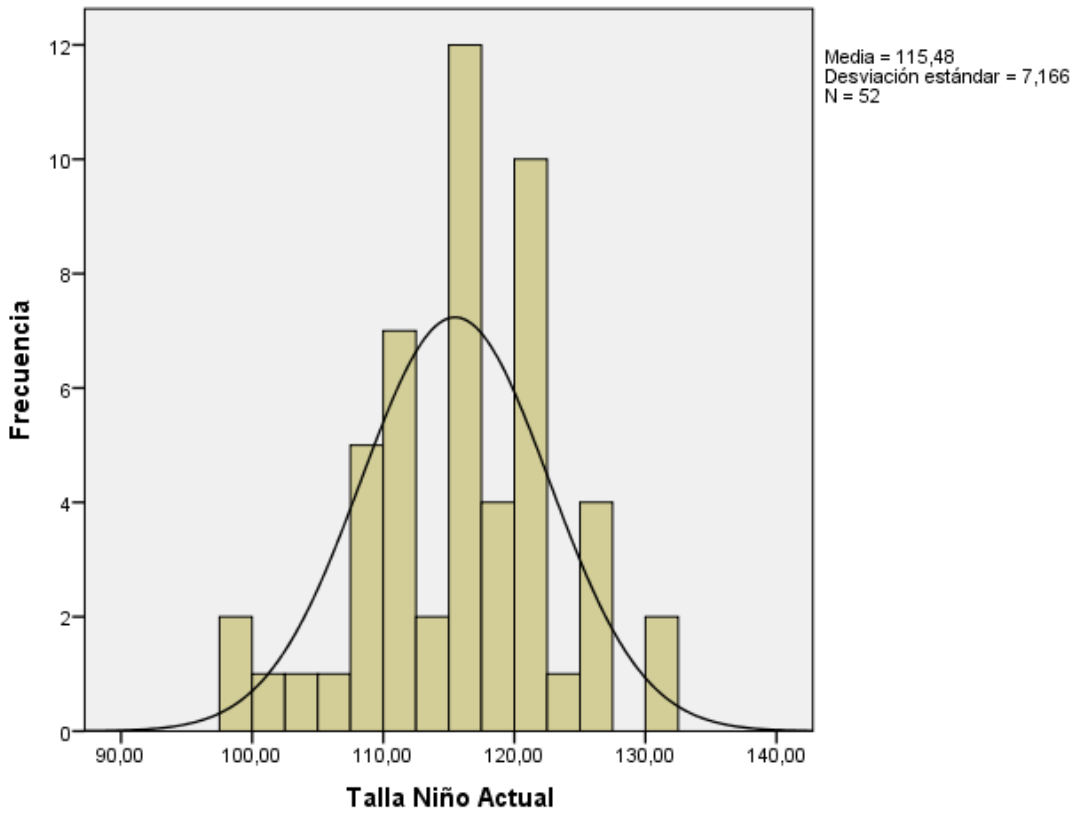

Ilustración 48. Histograma de distribución de la talla actual de los niños.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

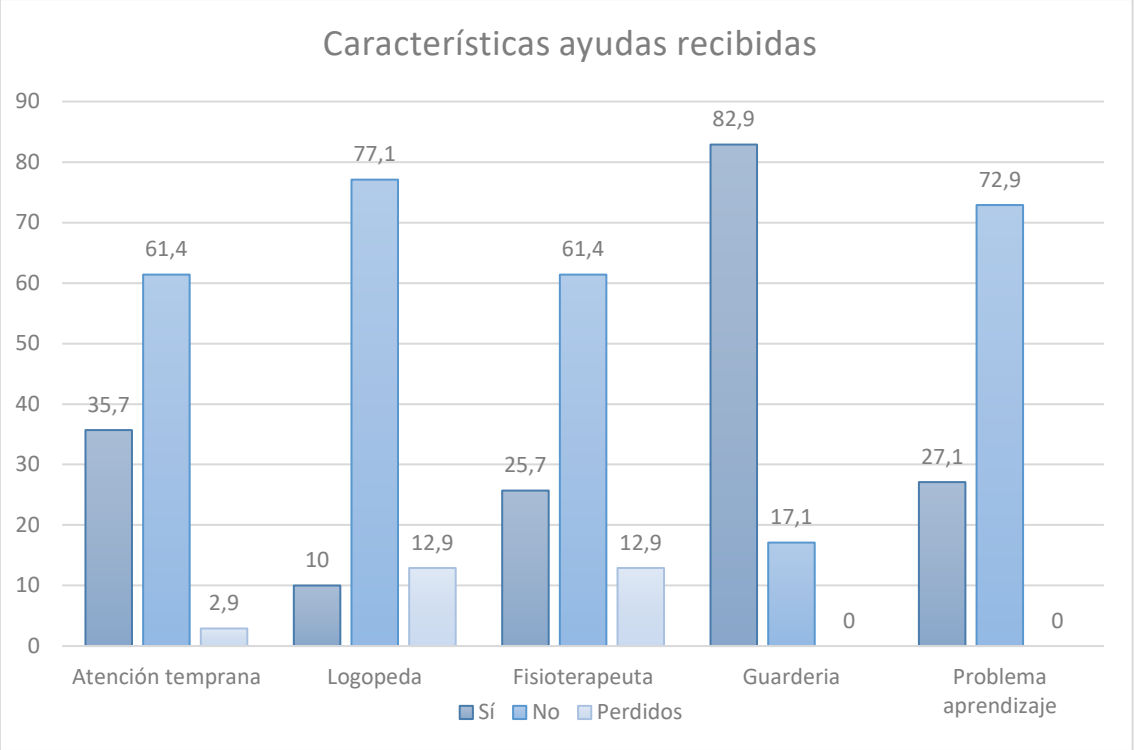

Ilustración 49. Distribución de las ayudas recibidas en los niños durante su infancia.

La asistencia por logopeda y fisioterapeuta pudo ser analizada en 61 de los casos. De estos, el 11.5% necesitaron asistencia por logopeda y el 29.5% de los niños necesitaron asistencia por fisioterapeuta.

El 82.9% de los niños asistieron a la guardería durante la primera infancia y en 27.1% de los niños existía algún tipo de problema de aprendizaje actual, informado por los padres. Al evaluar los problemas de aprendizajes, estos fueron más frecuentes cuando la RCIU tuvo un diagnóstico precoz (43.5% versus 19.6%, $\chi^2(1, N=69) = 4.39$, $p=.036$).

6.1. Cuestionario de Cualidades y Dificultades (SDQ)

El SDQ evalúa cinco escalas comportamentales diferentes. Las cuatro primeras escalas evalúan dificultades emocionales y de conducta, mientras que la última escala evalúa de manera positiva la socialización del niño.

La puntuación total es la resultante de la suma de las cuatro primeras escalas. Se obtuvo una puntuación total media de 10.71 (*SD*=±5.21). El 70% de los niños obtuvo una puntuación catalogada como normal, el 15.7% de los niños obtuvo una puntuación límite y el 14.3% de los niños obtuvo una puntuación considerada anormal.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Al evaluar la puntuación obtenida en la escala emocional, la puntuación media fue de 2.37 (*SD*=±2.06). El 72.9% de los niños presentó una puntuación considerada normal, el 10% de los niños límite y el 17.1% de los niños anormal.

La puntuación media en la escala de conducta fue de 2.03 (*SD*=±1.37). El 62.9% de los niños obtuvo una puntuación considerada normal, el 25.7% de los niños una puntuación límite y el 11.4% de los niños una puntuación anormal.

En la escala de hiperactividad, la puntuación media fue de 4.77 (*SD*=±2.64). El 61.4% de los niños obtuvo una puntuación normal, el 8.6% de los niños una puntuación límite y el 30% una puntuación anormal.

En la escala de problemas con los compañeros, la puntuación media fue de 1.54 (*SD*=±1.57). El 78,6% de los niños fueron catalogados con puntuaciones normales, el 11.4% como límite y el 10% como anormales.

La escala prosocial evalúa de manera positiva la socialización de los niños. La puntuación media de esta escala fue de 8.45 (*SD*=±1.43). El 95.7% de los niños obtuvo una puntuación normal, mientras que el 2.9% presentó una puntuación límite y el 1.4% una puntuación anormal.

Mediante el *score* de impacto se puede analizar si estas dificultades influyen de manera negativa en la vida diaria del niño y su familia. La media de las puntuaciones obtenidas fue de .49 (*SD*=±1.13). La puntuación fue de 0, considerándose normal, en el 78.3% de los niños. Una puntuación de 1 fue considerada como límite, y esto se pudo observar en el 8.7% de los niños. Una puntuación mayor o igual a 2 fue considerada como anormal, encontrándose estos valores en el 13% de los niños. Una de las madres no quiso contestar a esta cuestión.

Se encontró una correlación positiva entre la puntuación total y la puntuación obtenida en distintas escalas: escala emocional (*r*=.655, *p*=<.001), escala de conducta (*r*=.655, *p*=<.001), escala de hiperactividad (*r*=.843, *p*=<.001) y escala de problemas con los compañeros (*r*=.465, *p*=<.001).

Igualmente, se encontró entre la escala de hiperactividad y la escala emocional (*r*=.387, *p*=.001) y la escala de conducta (*r*=.549, *p*=<.001), de manera que los niños hiperactivos tenían tendencia a presentar más problemas emocionales y de conducta que los demás niños.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

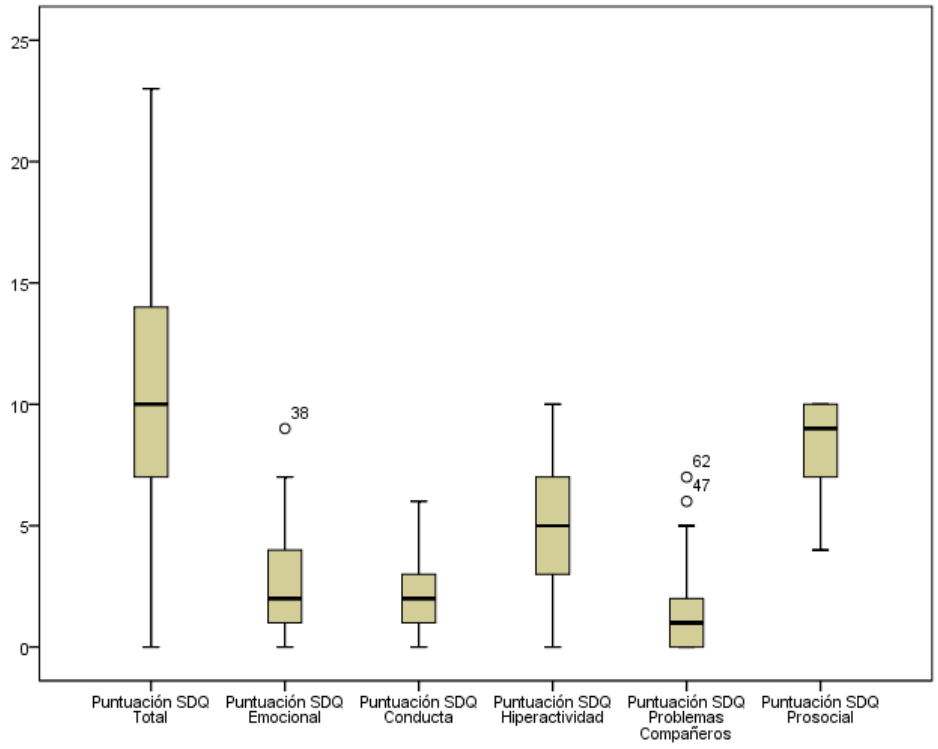

Ilustración 50. Distribución en boxplot de las puntuaciones de las distintas escalas del **SDQ**

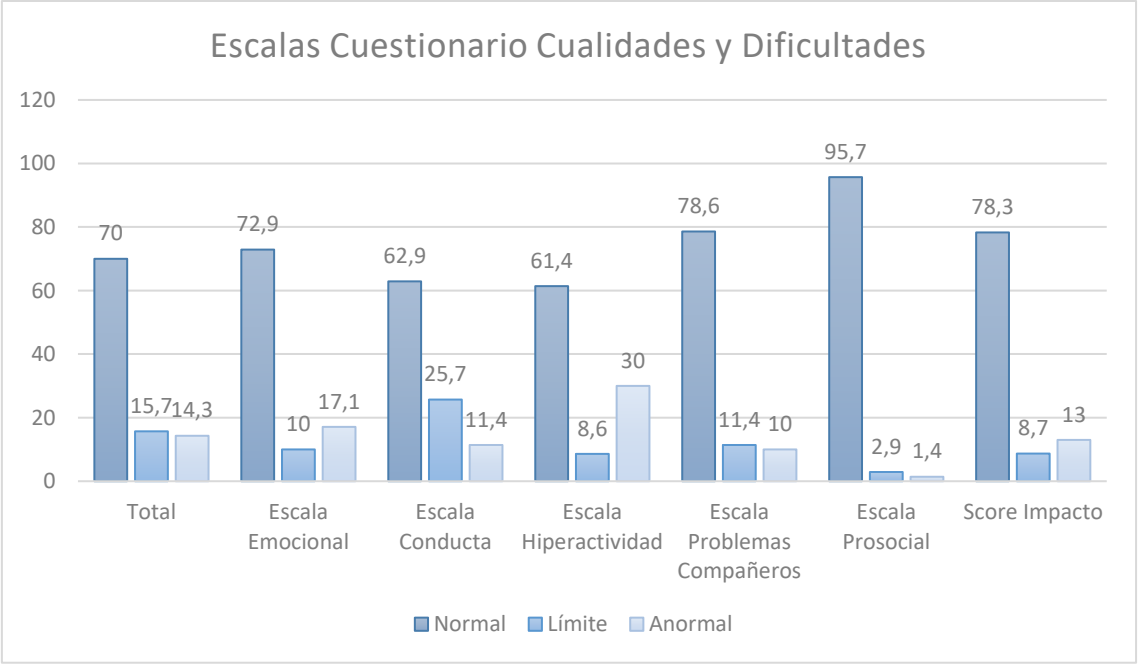

Ilustración 51. Distribución de las clasificaciones de las distintas escalas del SDQ.

También se vio reflejada en el *score* de impacto, es decir, aquellos niños que presentaban mayores puntuaciones totales tenían un mayor efecto en la vida diaria del niño/a y su familia (*r*=.5, *p*=<.001). De manera desgranada, se observó correlación positiva entre el *score* de impacto y la escala emocional (*r*=.404, *p*=.001), escala de hiperactividad (*r*=.353,

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

p=.003) y escala de problemas con los compañeros (*r*=.338, *p*=.005). Sin embargo, no se observó ninguna correlación significativa con la escala de conducta, lo que hace intuir que presenta menos importancia en la vida diaria familiar y del niño/a.

Consecuentemente, se observó una correlación negativa entre la puntuación total y la escala prosocial (*r*=-.262, *p*=.029), de manera que aquellos niños con menos problemas de comportamiento y emocionales tenían tendencia a ser más empáticos y sociales.

No se encontraron asociaciones entre la edad en meses en la que se evaluó a los niños y las puntuaciones de las distintas escalas, al igual que no se encontraron diferencias en la clasificación de normalidad.

6.1.1. Cuestionario SDQ y características sociodemográficas

Se encontró una correlación negativa entre la edad materna y la puntuación de la escala de problemas con los compañeros (*r*=-.254, *p*=.034), de manera que, a mayor edad de la madre, menores puntuaciones eran obtenidas en esta escala. No se objetivaron asociaciones significativas con las demás escalas y la edad materna o paterna, así como con la clasificación de normalidad de la puntuación total y todas las escalas.

Se encontró una diferencia de medias en el *score* de impacto cuando la madre se encontraba en situación desempleada, de manera que tenían puntuaciones más altas que aquellas madres en situación laboral activa (activa *MD*=.29*, SD*=±.835 vs desempleada *MD*=.88 *SD*=±1.48*, t*(63)=2.10, *p*=.039). No se encontró asociación entre la puntuación de las otras escalas y situación laboral materna y paterna. Al evaluar la clasificación de normalidad, pudimos encontrar una asociación entre la situación laboral materna y la escala de problemas con los compañeros, de manera que las madres en situación en activo presentaban un mayor porcentaje de niños con una clasificación normal en esta escala. Esta asociación no se encontró, sin embargo, con la situación laboral del padre, así como con las otras escalas y la situación laboral materna y paterna (tabla 6).

Situación laboral	*Normal*	*Límite*	*Anormal*	
Activa	86%	4.7%	9.3%	$\chi^2(2, N=68)=5.70, p=.05$
Desempleada	68%	24%	8%	

Tabla 6. Asociación situación laboral materno y escala problemas con los compañeros

6.1.2. Cuestionario SDQ y núcleo familiar

No se observaron diferencias en las puntuaciones de las distintas escalas, así como en la clasificación al comparar si los padres estaban separados o no y el tipo familiar.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Al analizar el número de hijos por familia, se objetivó una correlación negativa con la puntuación de la escala de hiperactividad (r=-.239, p=.047), de manera que, a más hijos en la familia, menor puntuación en esta escala. Sin embargo, tampoco se vio reflejado en un aumento de clasificaciones límites o anormales. No existieron diferencias entre el número de hijos por familia y las proporciones de las distintas clasificaciones de las escalas. El orden del niño dentro de los hermanos tampoco influyó en los resultados obtenidos.

6.1.3. Cuestionario SDQ y antecedentes personales/obstétricos

No se encontraron correlaciones ni asociaciones entre los resultados de esta prueba y la talla-peso materno.

No se encontraron diferencias en función si la paciente tenía antecedente de una RCIU en una gestación anterior o si se había sometido a una técnica de reproducción asistida. Tampoco se encontraron diferencias con respecto la paridad, salvo en la escala de hiperactividad, donde existió una mayor proporción de clasificaciones límites y anormales en las gestantes primíparas. Esto podría relacionarse con la correlación negativa encontrada entre la puntuación de hiperactividad y el número de hijos por familia. La tabla número 7 resume estos resultados. Es necesario tomar con cautela aquellas pacientes en las que se trataba de su cuarto hijo, ya que este grupo sólo incluye 2 casos de los 70 evaluados.

Paridad	*Normal*	*Límite*	*Anormal*	
Primigesta	55.8%	7%	37.2%	$\chi^2(6, N=70)=25.18, p=<.001$
Secundigesta	77.8%	5.6%	17.6%	
Tercigesta	71.4%	0%	28.6%	
Cuartigesta	0%	100%	0%	

Tabla 7. Asociación entre paridad y clasificación escala de hiperactividad.

6.1.4. Cuestionario SDQ y desarrollo de la gestación

Se evidenció una correlación positiva entre los niveles de BHCG (Moms) y las puntuaciones de la escala de conducta (r=.339, p=.050) y de hiperactividad (r=.415, p=.015). De manera similar, esta relación se encontró entre los niveles de PAPP-A (Moms) y las puntuaciones en la escala de conducta (r=.358, p=.038). Sin embargo, al traducirlo en la clasificación de normalidad, no se encontraron asociaciones significativas.

No se encontraron asociaciones entre las puntuaciones de las distintas escalas y la realización de amniocentesis o presencia de uterinas patológicas. Sin embargo, aquellas pacientes sometidas a amniocentesis tuvieron peores resultados en la escala de hiperactividad y en la escala prosocial, así como peores resultados en el *score* de impacto. Es necesario tomar

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

estos resultados con cautela, ya que sólo 8 pacientes se sometieron a amniocentesis (tabla número 8).

	Amniocentesis	Normal	Límite	Anormal	
Total	No	74.1%	13.8%	12.1%	S/N
	Si	50%	25%	25%	
Emocional	No	77.6%	10.3%	12.1%	S/N
	Si	50%	12.5%	37.5%	
Conducta	No	62.1%	27.6%	10.3%	S/N
	Si	62.5%	25%	12.5%	
Hiperactividad	No	65.5%	3.4%	31%	$\chi^2(2, N=66)=11.86, p=.003$
	Si	50%	37.5%	12.5%	
Problemas con compañeros	No	77.6%	12.1%	10.3%	S/N
	Si	75%	12.5%	12.5%	
Prosocial	No	96.6%	3.4%	0%	$\chi^2(2, N=66)=7.58, p=.023$
	Si	87.5%	0%	12.5%	
Score de impacto	No	81%	10.3%	8.6%	$\chi^2(2, N=65)=7.12, p=.028$
	Si	57.1%	0%	42.9%	

Tabla 8. Distribución de la clasificación de las escalas en función de la realización de amniocentesis.

Al evaluar si el tabaco influía en las distintas escalas, se observó un aumento de las puntuaciones en la escala de hiperactividad en aquellas pacientes fumadoras (fumadoras *MD*=6, *SD*=±2.12 vs no fumadoras *MD*=4.41, *SD*=±2.68, *t*(68)=-2.17, *p*=.033). Estos hallazgos igualmente se vieron reflejados en un mayor porcentaje de clasificaciones límites y anormales en las escalas de conducta y de hiperactividad (tabla 9). El número de cigarrillos al día no influyó en los resultados.

La presencia de fumadores en el núcleo familiar influyó de manera negativa en las puntuaciones totales (fumadores *MD*=12.71, *SD*=±6.52 vs no fumadores *MD*=9.86, *SD*=±4.34, *t*(68)=-2.15, *p*=.035) y en la escala de conducta (fumadores *MD*=2.57, *SD*=±1.36 vs no fumadores *MD*=1.80, *SD*=±1.32, *t*(68)=-2.22, *p*=.029). Sin embargo, al interpretar las puntuaciones de las escalas, solo se encontró asociación significativa entre la presencia de fumadores en el núcleo familiar con las clasificaciones total y de hiperactividad (tabla 10).

La depresión materna postparto presentó un aumento significativo de las puntuaciones totales (Depresión *MD*=13.21, *SD*=±5.45 vs ausencia depresión *MD*=10.09, *SD*=±5.01, *t*(68)=-2.05, *p*=.044) y de la escala emocional (Depresión *MD*=3.36, *SD*=±2.40 vs no depresión *MD*=2.13, *SD*=±1.91, *t*(68)=-2.04, *p*=.045). Impresiona una tendencia de peores resultados en todas las escalas cuando se asocia a algún episodio de depresión materno, aunque solo se alcanzó significancia en la escala de conducta y problemas con los compañeros (tabla número 11).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

	Fumadora	Normal	Límite	Anormal	
Total	*No*	74.1%	13%	13%	S/N
	Si	56.3%	2.5%	18.8%	
Emocional	*No*	68.5%	9.3%	22.2%	S/N
	Si	87.5%	12.5%	0%	
Conducta	*No*	70.4%	20.4%	9.3%	$\chi^2(2, N=70)=5.71, p=.05$
	Si	37.5%	43.8%	18.8%	
Hiperactividad	*No*	68.5%	5.6%	25.9%	$\chi^2(2, N=70)=5.74, p=.05$
	Si	37.5%	18.8%	43.8%	
Problemas con compañeros	*No*	79.6%	13%	7.4%	S/N
	Si	75%	6.3%	18.8%	
Prosocial	*No*	94.4%	3.7%	1.9%	S/N
	Si	100%	0%	0%	
Score Impacto	*No*	77.8%	9.3%	13%	S/N
	Si	80%	6.7%	13.3%	

Tabla 9. Clasificación de las escalas en función de la variable fumadora durante la gestación.

	Fumadores núcleo familiar	Normal	Límite	Anormal	
Total	*No*	79.6%	14.3%	6.1%	$\chi^2(2, N=70)=9.97, p=.007$
	Si	47.6%	19%	33.3%	
Emocional	*No*	77.6%	6.1%	16.3%	*S/N*
	Si	61.9%	19%	19%	
Conducta	*No*	69.4%	22.4%	8.2%	*S/N*
	Si	47.6%	33.3%	19%	
Hiperactividad	*No*	71.4%	6.1%	22.4%	$\chi^2(2, N=70)=6.90, p=.032$
	Si	38.1%	14.3%	47.6%	
Problemas con Compañeros	*No*	81.6%	8.2%	10.2%	*S/N*
	Si	71.4%	19%	9.5%	
Prosocial	*No*	95.9%	4.1%	0%	*S/N*
	Si	95.2%	0%	4.8%	
Score Impacto	*No*	81.3%	8.3%	10.4%	*S/N*
	Si	71.4%	9.5%	19%	

Tabla 10. Clasificación de las escalas en función de la variable fumadores en el núcleo familiar.

	Depresión	Normal	Límite	Anormal	
Total	*No*	73.2%	16.1%	10.7%	*S/N*
	Si	57.1%	14.3%	28.6%	
Emocional	*No*	75%	8.9%	16.1%	*S/N*
	Si	64.3%	14.3%	21.4%	
Conducta	*No*	69.6%	19.6%	10.7%	$\chi^2(2, N=70)=6.19, p=.045$
	Si	35.7%	50%	14.3%	
Hiperactividad	*No*	66.1%	7.1%	26.8%	*S/N*
	Si	42.9%	14.3%	42.9%	
Problemas con compañeros	*No*	80.4%	7.1%	12%	$\chi^2(2, N=70)=6.36, p=.042$
	Si	71.4%	28.6%	0%	

Tabla 11. Distribución de la clasificación de las escalas en función de la variable depresión postparto.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.1.5. Cuestionario SDQ y características diagnósticas de la RCIU

No se objetivaron correlaciones significativas entre los resultados obtenidos con las semanas gestacionales al diagnóstico de la restricción de crecimiento, el peso fetal y el percentil estimado al diagnóstico.

No se encontraron diferencias significativas al evaluar las puntuaciones obtenidas en las distintas escalas y total, así como en la extrapolación de normalidad, al evaluar si el diagnóstico la restricción de crecimiento fue de aparición precoz/tardía. Aun así, existió una tendencia no significativa, a peores resultados en las RCIU de diagnóstico precoz, salvo en la escala de problemas con los compañeros y escala prosocial, donde los peores resultados los presentaron las RCIU de diagnóstico tardío (tabla número 12). La presencia de preeclampsia tampoco se asoció a diferencias significativas con las distintas escalas.

	Diagnóstico	*Normal*	*Limite*	*Anormal*	
Total	*Precoz*	65.2%	17.4%	17.4%	*S/N*
	Tardío	71.7%	15.2%	13%	
Emocional	*Precoz*	65.2%	21.7%	13%	*S/N*
	Tardío	76.1%	4.3%	19.6%	
Conducta	*Precoz*	60.9%	34.8%	4.3%	*S/N*
	Tardío	63%	21.7%	15.2%	
Hiperactividad	*Precoz*	56.5%	4.3%	39.1%	*S/N*
	Tardío	63%	18.9%	26.1%	
Problemas con compañeros	*Precoz*	82.6%	13%	4.3%	*S/N*
	Tardío	76.1%	10.9%	13%	
Prosocial	*Precoz*	100%	0%	0%	*S/N*
	Tardío	93.5%	4.3%	2.2%	
Score Impacto	*Precoz*	77.3%	4.5%	18.2%	*S/N*
	Tardío	78.3%	10.9%	10.9%	

Tabla 12. Distribución de la clasificación de las escalas en función del momento diagnóstico de la RCIU.

6.1.6. Cuestionario SDQ y evolución de los fetos RCIU

Se objetivó una correlación negativa entre las puntuaciones obtenidas en la escala emocional y el percentil de la ACM (r=-.277, p=.034) y el percentil del ICP (r=-.274, p=.033). Al evaluar si estos percentiles eran patológicos o no, solamente los percentiles patológicos del ICP se asociaron a un aumento significativo de las puntuaciones totales (ICP patológico *MD*=11.51, *SD*=±4.94 vs ICP normal *MD*=9.08, *SD*=±3.69, t(59)=2.11, p=.039) y de la escala emocional (ICP patológico *MD*=2.74, *SD*=±1.73 vs ICP normal *MD*=1.62, *SD*=±1.67, t(59)=2.54, p=.014).

Sin embargo, al evaluar si estas escalas presentaban clasificaciones normales o no, solo se pudo observar un aumento significativo de clasificaciones límites/anormales en las puntuaciones totales en aquellos niños con un ICP patológico. En general, en el resto de las

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

escalas los resultados fueron peores en los niños con AU, ACM y ICP con percentiles patológicos, aunque estos resultados no fueron significativos. La tabla 13 resume estos hallazgos. No se encontraron diferencias cuando se evaluó de manera cualitativa la onda a diastólica de la AU, así como la onda a diastólica del DV. En el caso del DV tenemos muy pocos registrados, por lo que es necesario tomar estos resultados con cautela. Tampoco se encuentran diferencias en función del volumen del líquido amniótico.

6.1.7. Cuestionario SDQ y características del parto

La edad gestacional al parto o el tipo de parto realizado no marcaron diferencias en los resultados obtenidos. Tampoco se pudieron encontrar diferencias significativas al usar las escalas propuestas por Bachiller *et al.*(2019) en los subgrupos de pretérminos y pesos al nacimiento más extremos (Bachiller-Carnicero *et al.,* 2019). Probablemente, nuestra limitación sea el pequeño número del tamaño muestral en estas subpoblaciones.

Al analizar los motivos de las cesáreas, se objetivó una diferencia en la clasificación de normalidad en la escala total. En estos casos, las pacientes en las que la cesárea se indicó por riesgo de pérdida de bienestar fetal o por presentar una restricción de crecimiento severo, presentaban peores resultados en las puntuaciones totales ($F(8,36)=2.39$, $p=.035$).

Las pacientes con registros cardiotocográficos patológicos presentaron peores resultados de media en la escala de hiperactividad (NST patológico *MD*=5.45, *SD*=±2.71 vs NST normal *MD*=4.23, *SD*=±2.48, $t(68)=-1.95$, $p=.05$) y en el *score* de impacto (NST patológico *MD*=.83, *SD*=±1.48 vs NST normal *MD*=.23, *SD*=±.66, $t(67)=-2.25$, $p=.27$). A pesar de no encontrar posteriormente diferencias significativas en las clasificaciones de normalidad, se pudo observar una tendencia de mayores porcentajes de clasificaciones anormales en la escala de hiperactividad (38.7% vs 23%) y en el *score* de impacto (20% vs 7.7%) en estas pacientes.

De manera similar, no se hallaron diferencias en los resultados obtenidos al evaluar el uso de SO4Mg, corticoterapia, antibioterapia, pH arterial/venoso y resultados del test de Apgar. Es necesario recordar que todos los partos realizados menores de 32 semanas recibieron SO4Mg. Tan solo se observó una diferencia de medias en la puntuación de problemas con los compañeros en aquellas pacientes que usaron corticoterapia (no corticoterapia *MD*=1.91, *SD*=±1.77 vs corticoterapia *MD*=1.17, *SD*=±1.27, $t(68)=2.01$, $p=.048$), sin que esto se viera reflejado en la clasificación de la escala.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

	AU	*Normal*	*Limite*	*Anormal*	
Total	*Patológico*	64.3%	14.3%	21.4%	*S/N*
	Normal	74.5%	13.7%	11.8%	
Emocional	*Patológico*	64.3%	14.3%	21.4%	*S/N*
	Normal	74.5%	9.8%	15.7%	
Conducta	*Patológico*	64.3%	28.6%	7.1%	*S/N*
	Normal	64.7%	23.5%	11.8%	
Hiperactividad	*Patológico*	50%	14.3%	35.7%	*S/N*
	Normal	66.7%	7.8%	25.5%	
Problemas con compañeros	*Patológico*	78.6%	14.3%	7.1%	*S/N*
	Normal	80.4%	7.8%	11.8%	
Prosocial	*Patológico*	100%	0%	0%	*S/N*
	Normal	94.1%	3.9%	2%	
Score Impacto	*Patológico*	61.5%	7.7%	30.8%	*S/N*
	Normal	82.4%	9.8%	7.8%	
	ACM	*Normal*	*Limite*	*Anormal*	
Total	*Patológico*	69%	17.2%	13.8%	*S/N*
	Normal	80%	13.3%	6.7%	
Emocional	*Patológico*	69%	13.8%	17.2%	*S/N*
	Normal	80%	6.7%	13.3%	
Conducta	*Patológico*	62.1%	31%	6.9%	*S/N*
	Normal	70%	16.7%	13.3%	
Hiperactividad	*Patológico*	65.5%	6.9%	27.6%	*S/N*
	Normal	66.7%	10%	23.3%	
Problemas con compañeros	*Patológico*	75.9%	10.3%	13.8%	*S/N*
	Normal	83.3%	10%	6.7%	
Prosocial	*Patológico*	93.1%	6.9%	0%	*S/N*
	Normal	96.7%	0%	3.3%	
Score Impacto	*Patológico*	78.6%	10.7%	10.7%	*S/N*
	Normal	83.3%	10%	6.7%	
	ICP	*Normal*	*Limite*	*Anormal*	
Total	*Patológico*	60%	22.9%	17.1%	$\chi^2(2, N=70)=6.36, p=.042$
	Normal	88.5%	11.5%	0%	
Emocional	*Patológico*	65.7%	14.3%	20%	*S/N*
	Normal	88.5%	3.8%	7.7%	
Conducta	*Patológico*	60%	25.7%	14.3%	*S/N*
	Normal	69.2%	26.9%	3.8%	
Hiperactividad	*Patológico*	57.1%	11.4%	31.4%	*S/N*
	Normal	73.1%	3.8%	23.1%	
Problemas con compañeros	*Patológico*	82.9%	8.6%	8.6%	*S/N*
	Normal	73.1%	15.4%	11.5%	
Prosocial	*Patológico*	97.1%	0%	2.9%	*S/N*
	Normal	92.3%	7.7%	0%	
Score Impacto	*Patológico*	76.5%	8.8%	14.7%	*S/N*
	Normal	88.5%	11.5%	0%	

Tabla 13. Distribución de las clasificaciones en cada una de las escalas en función de los percentiles de la arteria umbilical, arteria cerebral media e índice cerebro-placentario.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La lactancia materna no presentó diferencias significativas en las puntuaciones, salvo en la puntuación de problemas con los compañeros (no lactancia *MD*=2.17, *SD*=±2.2 vs lactancia *MD*=1.33, *SD*=±1.24, *t*(68)=1.99, *p*=.05). Al analizar la escala de problemas con los compañeros, pudimos encontrar que aquellos niños que no habían recibido lactancia materna presentaban una mayor frecuencia de clasificaciones anormales que aquellos que si la habían recibido. A pesar de no alcanzar significación, se encontraron peores resultados en la escala total, conducta, prosocial y *score* de impacto en aquellos niños que no recibieron lactancia materna (tabla número 14). La duración de la lactancia no influyó en los resultados.

	Lactancia Materna	*Normal*	*Limite*	*Anormal*	
Total	No	66.7%	11.1%	22.2%	*S/N*
	Si	71.2%	17.3%	11.5%	
Emocional	No	77.8%	16.7%	5.6%	*S/N*
	Si	71.2%	7.7%	21.2%	
Conducta	No	44.4%	33.3%	22.2%	*S/N*
	Si	69.2%	23.1%	7.7%	
Hiperactividad	No	61.5%	5.6%	33.3%	*S/N*
	Si	61.5%	9.6%	28.8%	
Problemas con compañeros	No	66.7%	5.6%	27.8%	$\chi 2(2, N=70)=8.82, p=.012$
	Si	82.7%	13.5%	3.8%	
Prosocial	No	94.4%	5.6%	0%	*S/N*
	Si	96.2%	1.9%	1.9%	
Score Impacto	No	66.7%	16.7%	16.7%	*S/N*
	Si	82.4%	5.9%	11.8%	

Tabla 14. Distribución de las clasificaciones en función de la variable lactancia materna.

6.1.8. Cuestionario SDQ y evolución neonatal

El percentil de peso se correlacionó negativamente con la puntuación total (*r*=-.310, *p*=.009), en la escala emocional (*r*=-.280, *p*=.019) y en la escala de hiperactividad (*r*=-.246, *p*=.040). Estas diferencias no se objetivaron al evaluar las clasificaciones de normalidad de las distintas escalas. No existieron correlaciones significativas al evaluar el peso absoluto al nacimiento.

La talla presentó una correlación negativa con la puntuación de la escala emocional (*r*=-.254, *p*=.040), así como el percentil de la talla con la puntuación del *score* de impacto (*r*=-.266, *p*=.033). El perímetro cefálico y su percentil no presentó correlaciones con ninguna de las escalas. No se encontraron diferencias en la clasificación posterior al evaluar talla y perímetro cefálico y sus percentiles. Tan solo se encontraron diferencias significativas en la talla en centímetros al evaluar el *score* de impacto, donde los niños con clasificaciones anormales presentaban menores tallas en centímetros al nacimiento (Normal *MD*=44.12, *SD*=±4.08 vs Límite *MD*=45, *SD*=±2.28 vs Anormal *MD*=38.74, *SD*=±7.02, *F*(2.62)=5.91, *p*=.004).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Al evaluar los percentiles más patológicos en peso, talla y perímetro cefálico, pudimos observar:

- Percentiles de peso al nacimiento ≤3 se asociaron a una puntación total media mayor (P≤3 *MD*=11.17, *SD*=±5.41 vs P>3 *MD*=8, *SD*=±2.65, *t*(68)=1.80, *p*=.020). Sin embargo, estos percentiles patológicos no se correlacionaron después con un aumento de frecuencia de clasificaciones anormales o límites.
- Percentiles de talla al nacimiento ≤3 se asociaron con puntuaciones en el *score* de impacto familiar mayores (P≤3 *MD*=1.12, *SD*=±1.61 vs P>3 *MD*=.31, *SD*=±.87, *t*(63)=2.56, *p*=.013). Al evaluar las clasificaciones de las distintas escalas, se pudo observar que los niños con estos percentiles patológicos tenían una disminución de la frecuencia de clasificaciones normales en la escala de conducta (tabla 15).
- Percentiles de perímetro cefálico ≤3 no se asociaron a diferencias en las puntuaciones ni en la clasificación de las escalas.

	Talla	*Normal*	*Limite*	*Anormal*	
Conducta	*P≤3*	33.3%	55.6%	11.1%	χ2(2, *N*=66)=10.31, *p*=.006
	P>3	70.8%	16.7%	12.5%	

Tabla 15. Distribución de las clasificaciones en la escala de conducta en función de la variable de percentil de talla al nacimiento.

La presencia de cualquieras de las morbilidades neonatales estudiadas no se correlacionó con diferencias en los resultados.

Al estudiar el sexo de los niños, se pudo encontrar diferencias significativas en las puntuaciones totales, presentando las niñas menores puntuaciones de media (niñas *MD*=9.57, *SD*=±5.18 vs niños *MD*=12, *SD*=±5.01, *t*(68)=-1.98, *p*=.05). Sin embargo, estas diferencias no se vieron reflejadas en las frecuencias de clasificaciones normales, límites o anormales.

6.1.9. Cuestionario SDQ y ayuda durante la infancia

Los niños que asistieron a atención temprana, paradójicamente presentaron peores puntuaciones de media en la mayoría de la escalas: puntuación total (AT *MD*=13.12, *SD*=±5.6 vs no AT *MD*=9.6, *SD*=±4.48, *t*(66)=-2.84, *p*=.006), emocional (AT *MD*=3.28, *SD*=±2.18 vs no AT *MD*=1.95, *SD*=±1.82, *t*(66)=-2.68, *p*=.009), conducta (AT *MD*=2.48, *SD*=±1.53 vs no AT *MD*=1.79, *SD*=±1.24, *t*(68)=-2.02, *p*=.047) y *score* de impacto (AT *MD*=1.17, *SD*=±1.60 vs no AT *MD*=.14, *SD*=±.51, *t*(65)=-3.87, *p*=<.001).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Al evaluar las clasificaciones de estas puntuaciones, la asistencia a atención temprana se vio reflejada en mayores frecuencias de clasificaciones anormales en la escala total y en el *score* de impacto (tabla número 16).

	Atención temprana	*Normal*	*Limite*	*Anormal*	
Puntuación total	*No*	76.7%	18.6%	4.7%	χ2(2, *N*=68)=9.45, *p*=.009
	Si	56%	12%	32%	
Score de impacto	*No*	90.7%	7%	2.3%	χ2(2, *N*=67)=14.19, *p*=.001
	Si	54.2%	12.5%	33.3%	

Tabla 16. Distribución de la clasificación de las escalas en función de la variable de asistencia a Atención temprana.

La duración de la asistencia a esta atención temprana no influyó en los resultados, así como la asistencia a logopeda. Sin embargo, al evaluar la asistencia a fisioterapeuta, estos niños también presentaron peores resultados en la puntuación total (fisioterapeuta *MD*=13.39, *SD*=±5.85 vs no fisioterapeuta *MD*=9.4, *SD*=±4.62, *t*(59)=-2.84, *p*=.006), en la escala emocional (fisioterapeuta *MD*=3.33, *SD*=±2.32 vs no fisioterapeuta *MD*=1.88, *SD*=±1.84, *t*(59)=-2.59, *p*=.012), en la escala de conducta (fisioterapeuta *MD*=2.72, *SD*=±1.63 vs no fisioterapeuta *MD*=1.74, *SD*=±1.23, *t*(66)=-2.55, *p*=.013) y en el *score* de impacto (fisioterapeuta *MD*=1.17, *SD*=±1.65 vs no fisioterapeuta *MD*=.14, *SD*=±.51, *t*(59)=-3.70, *p*=<.001).

Estos hallazgos se vieron reflejados en unos peores resultados en las clasificaciones de la escala total, conducta y *score* de impacto (tabla número 17).

	Fisioterapeuta	*Normal*	*Limite*	*Anormal*	
Puntuación total	*No*	76.7%	18.6%	4.7%	χ2(2, *N*=61)=12.35, *p*=.002
	Si	55.6%	5.6%	38.9%	
Conducta	*No*	72.1%	18.6%	9.3%	χ2(2, *N*=61)=5.98, *p*=.050
	Si	38.9%	38.9%	22.2%	
Score de impacto	*No*	90.7%	7%	2.3%	χ2(2, *N*=61)=12.84, *p*=.002
	Si	55.6%	11.1%	33.3%	

Tabla 17. Distribución de la clasificación de las escalas en función de la variable de asistencia a fisioterapeuta.

Probablemente esto sea debido a que estamos seleccionando a un grupo de niños con unos criterios de gravedad más importantes, tales como restricciones de crecimiento severos o prematuridades extremas, que posteriormente tienen más riesgo de dificultades.

La asistencia a la guardería no influyó en los resultados. Cuando los niños presentaron alguna dificultad de aprendizaje en la escuela, tuvieron peores resultados en las puntuaciones del *score* de impacto (problema aprendizaje *MD*=1.06, *SD*=±1.51 vs no problema de aprendizaje *MD*=.29, *SD*=±.90, *t*(67)=-2.54, *p*=.013), así como peores clasificaciones en la escala emocional y *score* de impacto (tabla número 18).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

	Problema aprendizaje	Normal	Limite	Anormal	
Emocional	No	76.5%	3.9%	19.6%	χ2(2, *N*=70)=7.95, *p*=.019
	Si	63.2%	26.3%	10.5%	
Score de impacto	No	86.3%	5.9%	7.8%	χ2(2, *N*=69)=7.43, *p*=.024
	Si	55.6%	16.7%	27.8%	

Tabla 18. Distribución de la clasificación de las escalas en función de la variable problema de aprendizaje.

6.1.10. Análisis multivariante SDQ

Tras el análisis bivariante, realizamos un análisis de regresión lineal para valorar que variables predecían mejor los resultados.

En el primer modelo, incluimos variables de tipo sociodemográfico, tales como nivel educacional materno y paterno, situación laboral materna y paterna, padres separados, nivel socioeconómico, lactancia materna y depresión postparto. Hemos encontrado una relación negativa entre la situación laboral materna y las puntuaciones de la escala total ($F(1,62)=5.15$, $p=.027$), de manera que las madres desempleadas tienen hijos que alcanzan mayores puntuaciones. El valor de R2 fue de .077, por lo que esta variable explica solo el 7% de los resultados encontrados.

En el segundo modelo incluimos las variables del control de la gestación, tales como percentil del IP de la AU, percentil del IP de la ACM, percentil del ICP, peso y edad gestacional al nacimiento. Hallamos una relación negativa entre el percentil de peso al nacimiento y las puntuaciones totales obtenidas en la escala total ($F(1,59)=5.58$, $p=.022$), de manera que a menor percentil de peso se encontraban mayores puntuaciones. El valor de R2 fue de .089, lo que la edad gestacional podría explicar sólo el 8% de los resultados encontrados.

En el tercer modelo, incluimos las variables postnatales, tales como edad gestacional al parto, sexo, morbilidad perinatal, asistencia a atención temprana, logopeda, fisioterapia y guardería, así como las dificultades académicas actuales. Evidenciamos que la asistencia a atención temprana presentaba una relación positiva con las puntuaciones en la escala total ($F(1,59)=5.22$, $p=.026$), por lo que los niños que asistieron a atención temprana presentaban peores resultados. El valor de R2 fue de .081. La tabla número 19 resume estos resultados.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Modelo	Variables	B	Error Standard	t	95% IC		p	R^2
1	Situación laboral materna	-2.97	1.31	-2.26	-5.60	-.355	.027	.077
	(Constante)	12.95	1.06	12.18	10.82	15.08	<.001	
2	Percentil de peso	-.659	.279	-2.36	-1.21	-.100	.022	.089
	(Constante)	11.26	.697	16.15	9.86	12.66	<.001	
3	Atención Temprana	3.28	1.43	2.28	.409	6.16	.026	.081
	(Constante)	9.60	.781	12.30	8.04	11.16	<.001	

Tabla 19. Resultados regresión lineal con la puntuación total SDQ

6.2.Test de Raven

La media de puntación alcanzada en la prueba de Raven fue de 21.68 (*SD*=±3.82). La puntuación de 19 se posicionó en el percentil 25 de la muestra, 21 en el percentil 50 y 24 en el percentil 75 de la muestra. En un caso, una niña de 73 meses alcanzó una puntuación de 34 (ilustración 52).

Estas pruebas fueron validas por las discrepancias encontradas en las tres series en todos los niños. Dos de los niños presentaron discrepancias superiores ± 2 por realizar la prueba al azar. Uno de ellos obtuvo una puntuación de 19 y otro de 25.

Al trasladar las puntuaciones a los baremos españoles indicados en el manual, la media de los percentiles obtenidos fue de 79.58 (*SD*=±19.54). El percentil más frecuente fue el 99, en un 27.1% de los casos.

Estos percentiles se pueden traducir en unos grados equivalentes. El grado I o intelectualmente superior se alcanzó en el 37.1% de los niños. El grado II, en la que los niños presentaban una capacidad intelectual superior al promedio, se alcanzó en el 25.7% de los niños. El grado III, en los que los niños se situaban en el promedio de capacidad intelectual de la población, se alcanzó en el 35.7% de los niños. El grado IV, en los que los niños presentaban una capacidad intelectual inferior al promedio, se alcanzó en un caso, que correspondía con el 1.4% de la muestra.

Se encontró una correlación positiva entre la edad en meses en el momento de la evaluación con las puntuaciones totales (*r*=.354, *p*=.003), de manera que los niños con más edad sacaban mejores puntuaciones. Esto no se representó en los percentiles baremos, ya que estos percentiles van a depender de la edad en el momento de la evaluación. Este hallazgo

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

indicaría que los percentiles baremos estarían bien aplicados y reproduce el proceso madurativo de la inteligencia.

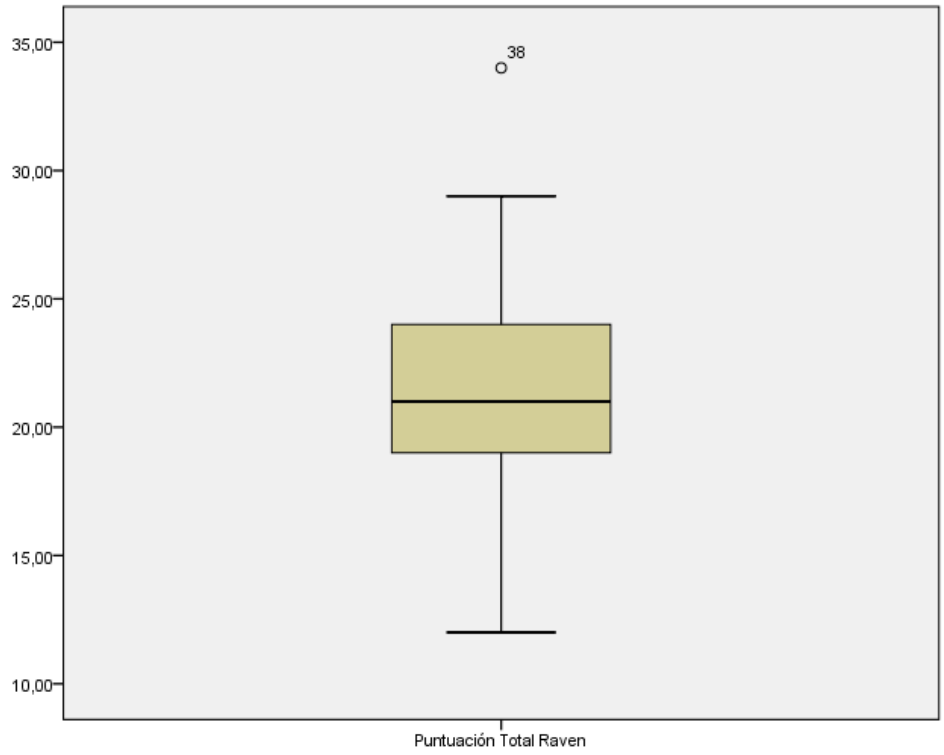

Ilustración 52. Distribución bloxpot de las puntuaciones de la prueba de Raven.

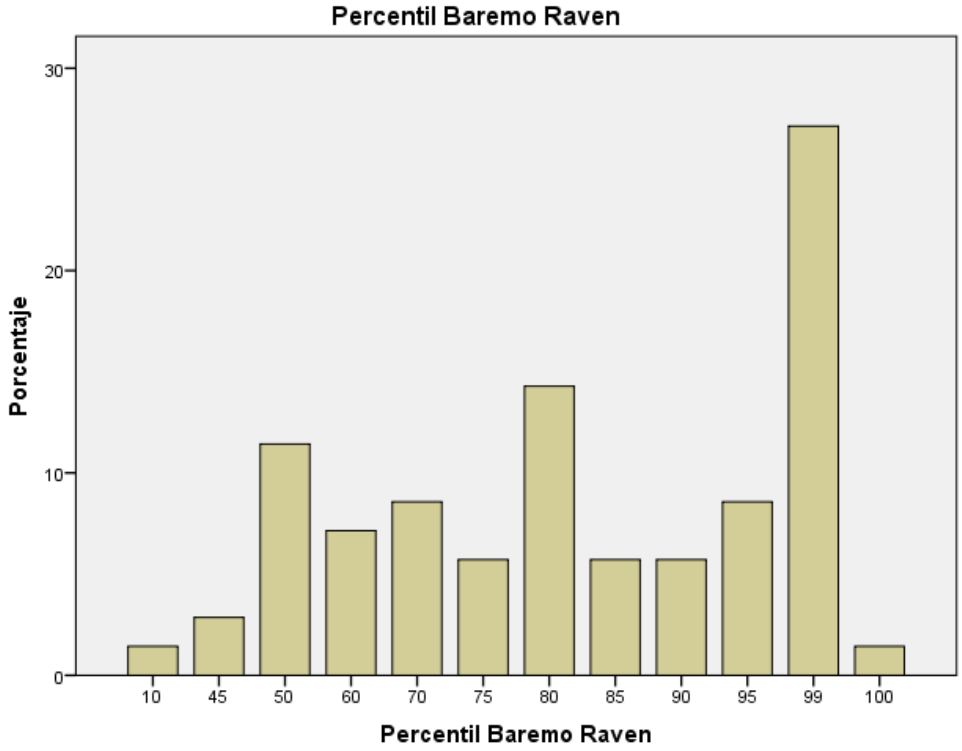

Ilustración 53. Distribución de los percentiles baremados del test de Raven

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

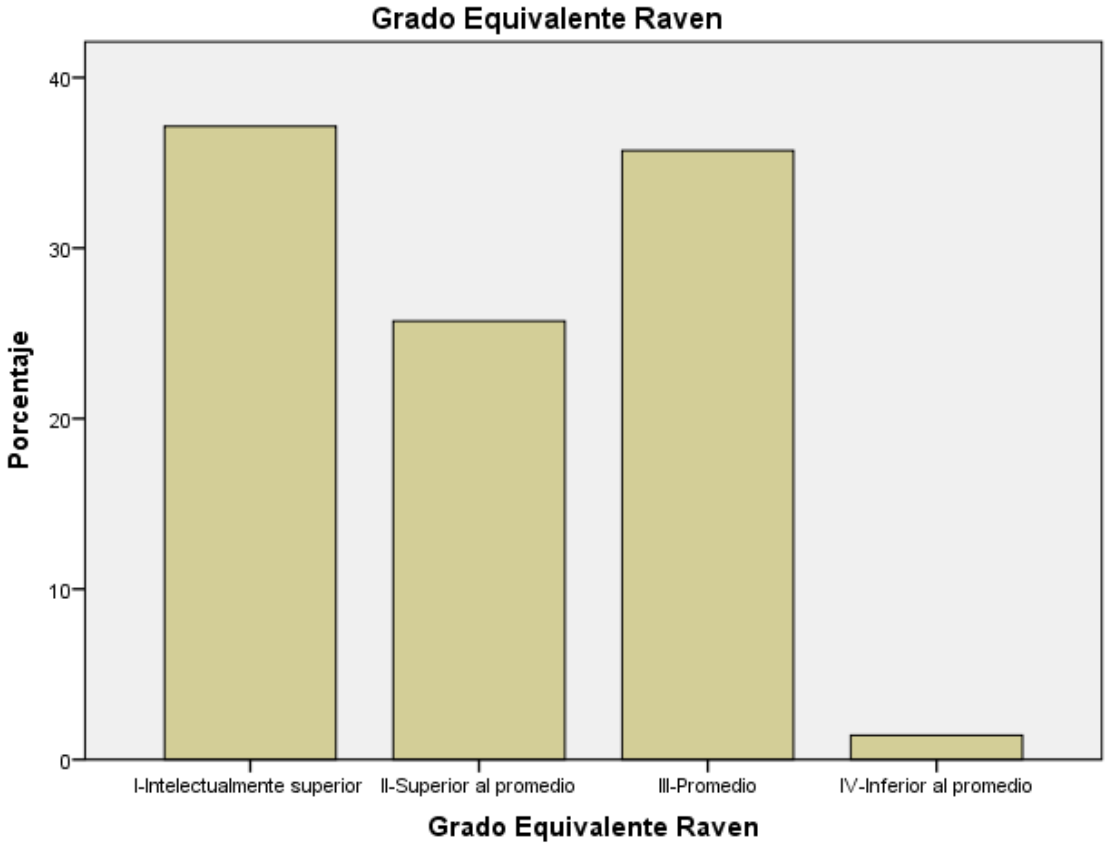

Ilustración 54. Distribución de los grados equivalentes en el test de Raven.

6.2.1. Test de Raven y características sociodemográficas

La edad materna y paterna no marcaron diferencias en los resultados obtenidos.

Tanto los niveles de estudios paterno y materno se asociaron con diferencias significativas en los percentiles baremos, de manera que los padres con niveles de estudios secundarios/universitarios presentaban mejores percentiles baremos de media (tabla 20 y 21).

Nivel educacional paterno	*MD*	*SD*	
Ninguno	60		
Primaria	70.11	28.05	$F(3,66)=3.38$, $p=.023$
Secundaria	81.50	16.89	
Universitaria/superior	87.69	18.44	

Tabla 20. Percentiles baremos medios obtenidos en función del nivel educacional paterno.

Nivel educacional materno	*MD*	*SD*	
Ninguno	60		
Primaria	59.86	22.35	$F(3,64)=2.75$, $p=.05$
Secundaria	81.87	19.09	
Universitaria/superior	82.87	12.45	

Tabla 21 Percentiles baremos medios obtenidos en función del nivel educacional materno.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Se pudo observar que los padres y madres con niveles de estudios secundarios o superiores presentaban un mayor porcentaje de niños con un grado equivalente intelectualmente superior, que corresponden con un percentil baremo superior al 95 (tabla número 22). Sin embargo, esta observación hay que tomarla con cautela, ya que la mayoría de los estudios de los padres fue secundaria y universitarios. Ni el idioma hablado en la familia, ni la situación laboral ni el nivel socioeconómico influyó en los resultados obtenidos.

Nivel educacional materno	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
Ninguno	0%	0%	100%	0%	*S/N*
Primaria	14.3%	14.3%	57.1%	14.3%	
Secundaria	39.5%	26.3%	34.2%	0%	
Universitaria	43.5%	30.4%	26.1%	0%	
Nivel educacional paterno	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
Ninguno	0%	0%	100%	0%	*S/N*
Primaria	16.7%	27.8%	50%	5.6%	
Secundaria	44.4%	22.2%	33.3%	0%	
Universitaria	46.2%	30.8%	23.1%	0%	

Tabla 22. Distribución de los grados equivalentes en función de nivel educacional materno y paterno.

6.2.2. Test de Raven y núcleo familiar

Ninguna de las variables del núcleo familiar (padres separados, tipo familiar, número y orden de hermanos) se asoció con los resultados obtenidos de la prueba.

6.2.3. Test de Raven y antecedentes personales/obstétricos

El peso materno durante la gestación se correlacionó de manera positiva con los percentiles baremos (r=.431, p=.045). De manera que, a mayor peso materno, presentaron mayores percentiles. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los grados equivalentes.

La talla materna, la paridad, el uso de técnicas de reproducción asistida, el antecedente de RCIU previo o los antecedentes personales no influyeron en los resultados.

6.2.4. Test de Raven y desarrollo de la gestación

Con respecto a los valores bioquímicos analizados en el primer trimestre, se encontró una correlación negativa de los valores de B-HCG (Moms) con la puntuación (r=-.396, p=.020) y el percentil baremo (r=-.379, p=.027). No se asoció a diferencias a la hora de la clasificación en los grados equivalentes. Los valores de PAPP-A (Moms) no presentaron diferencias en los resultados.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Aquellas pacientes que se sometieron a una amniocentesis presentaron peores resultados de media en los percentiles baremos (amniocentesis *MD*=63, *SD*=±28.47 vs no amniocentesis *MD*=81.26, *SD*=±17.21, *t*(64)=2.57, *p*=.012). Estas diferencias también se observaron cuando se realizó la clasificación en los distintos grados equivalentes, de manera que las pacientes que se realizaron una amniocentesis presentaban peores resultados (tabla 23). No obstante, estos resultados hay que tomarlos con precaución debido a los pocos casos en los que se realizaron amniocentesis.

Amniocentesis	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
No	37.9%	27.6%	34.5%	0%	χ2(3, *N*=66)=9.03, *p*=.029
Si	12.5%	25%	50%	12.5%	

Tabla 23. Distribución de los grados equivalentes en función de la variable amniocentesis.

La presencia de uterinas patológicas en el segundo trimestre se asoció con resultados en el percentil baremo inferiores (uterinas patológicas *MD*=72.71, *SD*=±23.70 vs uterinas normales *MD*=87.75, *SD*=±12.12, *t*(38)=2.33, *p*=.025). A pesar de no encontrar diferencias significativas en los grados equivalentes, las pacientes con uterinas normales presentaban una tendencia a un mayor porcentaje de niños clasificados como intelectualmente superior (tabla número 24).

Uterinas patológicas	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
No	50%	31.3%	18.8%	0%	*S/N*
Si	29.2%	20.8%	45.8%	4.2%	

Tabla 24. Distribución de los grados equivalentes en función de la variable uterinas patológicas en segundo trimestre.

El tabaco durante la gestación se asoció a medias inferiores, tanto en las puntuaciones (fumadoras *MD*=19.93, *SD*=±3.76 vs no fumadoras *MD*=22.20, *SD*=±3.71, *t*(68)=2.13, *p*=.036) como en el percentil baremo (fumadoras *MD*=69.88, *SD*=±23.06 vs no fumadoras *MD*=82.46, *SD*=±17.59, *t*(38)=2.33, *p*=.022). A pesar de estas diferencias, esto no se vio reflejado en diferencias en los grados equivalentes. El número de cigarrillos al día se correlacionó negativamente con el percentil baremo (*r*=-.251, *p*=.038), influyendo también en la clasificación de los grados equivalentes. Los niños intelectualmente promedio o inferior al promedio tenían madres que habían fumado más (Intelectualmente superior *MD*=.88 cig/día, *SD*=±2.74, Superior al promedio *MD*= .65 cig/día, *SD*=±1.80, Promedio *MD* 1.84 cig/día, *SD*=±3.26, Inferior al promedio *MD*= 10 cig/día, *F*(3.65)=4.13, *p*=.010). Los fumadores del núcleo familiar no se relacionaron con los resultados.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones y en los percentiles baremos entre las pacientes que habían presentado algún episodio de depresión. Sin embargo, las pacientes que habían presentado algún episodio se asociaban a un mayor porcentaje de niños clasificados como inferior al promedio (tabla número 25).

Depresión	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
No	32.1%	32.1%	35.7%	0%	$\chi2(3,N=70)=10.38$,
Si	57.1%	0%	35.7%	7.1%	$p=.016$

Tabla 25. Distribución de los grados equivalentes en función de la variable depresión postparto.

6.2.5. Test de Raven y características diagnósticas de la RCIU

Se encontró una correlación positiva entre la semana de gestación al diagnóstico de la RCIU y la puntuación total ($r=.399$, $p=.001$) así como con el percentil baremo ($r=.304$, $p=.011$). Esto se vio reflejado en diferencias a la hora de la clasificación en los distintos grados equivalentes, de manera que los niños promedio e inferior al promedio presentaban edades gestacionales menores al diagnóstico (tabla número 26). De manera similar, se encontró una correlación positiva entre el peso fetal estimado al diagnóstico de la RCIU y la puntuación total ($r=.404$, $p=.001$), así como el percentil baremo ($r=.329$, $p=.007$). De igual manera, se reflejó en diferencias en la clasificación de los distintos grados equivalentes, en los cuales, los niños con menores pesos al diagnóstico presentaban peores clasificaciones (tabla número 27).

El percentil de peso estimado también se correlacionó de manera positiva con la puntuación total ($r=.302$, $p=.013$) y con el percentil baremo ($r=.279$, $p=.022$), sin que esto se viera plasmado en la clasificación de los grados equivalentes. La presencia o ausencia de preeclampsia no marcó diferencias en ninguno de los resultados.

Al evaluar si existían diferencias en función de si la restricción de crecimiento fue de aparición precoz o tardía, se pudo encontrar que los niños con un diagnóstico precoz presentaban puntuaciones ligeramente menores que los niños con diagnóstico tardío (RCIU precoz $MD=20.39$, $SD=\pm4.50$ vs RCIU tardío $MD=22.41$, $SD=\pm3.27$, $t(67)=-2.12$ $p=.037$). De manera similar, esta diferencia fue encontrada al evaluar los percentiles baremos (RCIU precoz $MD=71.57$, $SD=\pm22.62$ vs RCIU tardío $MD=84.02$, $SD=\pm16.54$, $t(67)=-2.6$ $p=.011$). Sin embargo, al extrapolar estos percentiles a los grados equivalentes, no se encontraron diferencias entre el diagnóstico de la restricción de crecimiento de aparición precoz o tardía.

A pesar de no encontrar significación, las RCIU de diagnóstico tardío presentaron mejores resultados al evaluar los distintos grados equivalentes (tabla número 28).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

	Semana gestacional al diagnóstico		
	MD	*SD*	
Intelectualmente superior	34.78	3.72	
Superior al promedio	33	4.07	(*F*(3,65)=3.18, *p*=.030)
Promedio	31.75	4.54	
Inferior al promedio	26.4		

Tabla 26. Medias de semana gestacional al diagnóstico según el grado equivalente obtenido.

	Peso fetal estimado al diagnóstico		
	MD	*SD*	
Intelectualmente superior	1864.28	599.61	
Superior al promedio	1634.50	618.15	(*F*(3,64)=3.41, *p*=.023)
Promedio	1391.63	661.11	
Inferior al promedio	487		

Tabla 27. Medias de peso fetal estimado al diagnóstico según el grado equivalente obtenido.

Diagnóstico	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
Precoz	21.7%	26.1%	47.8%	4.3%	*S/N*
Tardío	45.7%	26.1%	28.3%	0%	

Tabla 28. Distribución de la clasificación en grados equivalentes según el momento diagnóstico de la RCIU.

6.2.6. Test de Raven y evolución de los fetos RCIU

No se encontraron correlaciones entre las puntuaciones totales y los percentiles baremos y los distintos percentiles de las AU, ACM o ICP. Igualmente, no se encontraron diferencias en los resultados si se diferenciaban entre percentiles patológicos/normales de estos vasos y ratio. Tampoco se encontraron diferencias en las clasificaciones de los distintos grados equivalentes.

Tan solo se encontró diferencia en la media de la puntuación total cuando se presentó una AU patológica (AU normal *MD*=22.09, *SD*=±3.7 vs AU patológico *MD*=19.71, *SD*=±3.22, *t*(63)=2.18 *p*=.032), sin que esto implicara diferencias en los percentiles baremos o grados equivalentes. Sin embargo, a pesar de no encontrar significación, aquellos niños que habían presentado un percentil patológico en la AU, ACM o ICP, presentaban peores clasificaciones en los grados equivalentes (tabla número 29).

La presencia o ausencia de la onda a diastólica, tanto en la AU como en el DV, así como la cantidad de líquido amniótico no implicó diferencias en los resultados.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

AU	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
Patológico	21.4%	35.7%	35.7%	7.1%	*S/N*
Normal	39.2%	25.5%	35.3%	0%	
ACM	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
Patológico	24.1%	34.5%	37.9%	3.4%	*S/N*
Normal	43.3%	20%	36.7%	0%	
ICP	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
Patológico	25.7%	28.6%	42.9%	2.9%	*S/N*
Normal	46.2%	23.1%	30.8%	0%	

Tabla 29. Distribución de los grados equivalente según la medición Doppler de la arteria umbilical, arteria cerebral media e índice cerebro-placentario.

6.2.7. Test de Raven y características del parto

Se encontró una correlación positiva entre la edad gestacional al parto y las puntuaciones totales (r=.285, p=.017) y los percentiles baremos (r=.278, p=.020). Cuando se evaluó si estas correlaciones marcaban diferencias en los grados equivalentes, se objetivó una diferencia significativa entre la edad gestacional al parto y los distintos porcentajes de grados equivalentes, de manera que, a menor edad gestacional, peores grados equivalentes (tabla número 30).

	Semana gestacional al parto		
	MD	*SD*	
Intelectualmente superior	36.52	2.91	
Superior al promedio	35.25	3.01	(F(3,66)=3.99, p=.011)
Promedio	35.29	3.12	
Inferior al promedio	26.5		

Tabla 30. Medias de semana gestacional al parto según clasificación de grado equivalente.

No marcaron diferencias en los resultados el tipo de parto, el motivo de la cesárea, la monitorización fetal durante el parto/cesárea o el pH venoso o arterial obtenido. El Apgar al primer minuto se correlacionó positivamente con las puntuaciones totales (r=.243, p=.042), pero esto no influyó en los percentiles baremos ni en los grados equivalentes.

El SO4Mg implicó diferencias en las puntuaciones totales (SO4MG MD=20, SD=±4.64 vs no SO4MG MD=22.14, SD=±3.47, t(68)=1.96 p=.05) y en los percentiles baremos (SO4MG MD=69.93, SD=±22.58 vs no SO4MG MD=82.22, SD=±17.96, t(68)=2.21 p=.030). Paradójicamente los mejores resultados se obtuvieron en aquellas pacientes en los que no se usó SO4Mg, pero esto podría deberse a el efecto que ejerce la prematuridad, ya que este fármaco principalmente se implantó en los casos de parto por debajo de las 32 semanas. Estas diferencias se encontraron también en los grados equivalentes obtenidos (tabla 31).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

SO4MG	I-Intelectualmente superior	II-Superior al promedio	III-promedio	IV-inferior al promedio	
No	43.6%	23.6%	32.7%	0%	χ2(3, *N*=70)=7.65, *p*=.05
Si	13.3%	33.3%	46.7%	6.7%	

Tabla 31. Distribución de la clasificación en grados equivalente según el uso de sulfato de magnesio.

A pesar de que el uso de corticoides marcó una leve diferencia no significativa en la puntuación total obtenida, si se encontró una diferencia significativa en los percentiles baremos (corticoterapia *MD*=73.94, *SD*=±21.19 vs no corticoterapia *MD*=85.23, *SD*=±16.16, *t*(68)=2.50 *p*=.015). Esta diferencia no se reflejó en los grados equivalentes. Similar a lo ocurrido con el SO4Mg, también podría deberse al efecto marcado por la prematuridad, ya que este fármaco principalmente se proporcionó en los casos de nacimientos por debajo de las 34 semanas. Aun así, la diferencia obtenida fue menor que al estudiar el SO4Mg.

No se encontraron diferencias en los resultados cuando se evaluó el uso de la antibioterapia o el tipo de lactancia materna. A pesar de esto, se evidenció una correlación positiva entre los días de lactancia y las puntuaciones totales (*r*=.361, *p*=.002), aunque esto no se plasmó en los percentiles baremos ni en los grados equivalentes.

6.2.8. Test de Raven y evolución neonatal

El peso al nacimiento se correlacionó positivamente con las puntuaciones totales (*r*=.361, *p*=.002) y los percentiles baremos (*r*=.361, *p*=.002). Estas diferencias se vieron reflejadas al evaluar los distintos grados equivalentes (tabla número 32). Sin embargo, al estudiar el percentil de peso, solo se encontró correlación con la puntuación total (*r*=.251, *p*=.036).

El percentil de la talla al nacimiento se correlacionó de manera positiva con las puntuaciones totales (*r*=.323, *p*=.008). De manera similar ocurrió con la talla absoluta (*r*=.307, *p*=.012). En este último caso se pudieron encontrar diferencias significativas entre la talla en centímetros y los grados equivalentes obtenidos (tabla número 33).

El perímetro cefálico, evaluado tanto en centímetros o percentiles, así como el sexo, no marcaron diferencias en los resultados del test.

	Peso al nacimiento		
	MD	SD	
Intelectualmente superior	2031.15	547.84	
Superior al promedio	1755.56	537.39	*F*(3,66)=3.28, *p*=.026
Promedio	1781.24	593.89	
Inferior al promedio	440		

Tabla 32- Medias de peso al nacimiento según la clasificación de los distintos grados equivalentes.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

	Talla al nacimiento		
	MD	*SD*	
Intelectualmente superior	44.80	4.84	
Superior al promedio	42.13	4.33	*F*(3,62)=3.88, *p*=.013
Promedio	42.87	4.87	
Inferior al promedio	30		

Tabla 33. Medias de talla al nacimiento según la clasificación de los distintos grados equivalentes.

Cuando evaluamos los percentiles más patológicos (P≤3) en el peso, la talla y perímetro cefálico, se observó una diferencia en las puntuaciones totales cuando el peso fue menor o igual al percentil 3 (peso P≤3 *MD*=21.33, *SD*=±3.66 vs peso P>3 *MD*=23.80, *SD*=±4.23, *t*(68)=-1.92 *p*=.05), así como cuando la talla fue menor o igual al percentil 3 (talla P≤3 *MD*=19.88, *SD*=±3.28 vs talla P>3 *MD*=22.52, *SD*=±3.84, *t*(64)=-2.57 *p*=.012). No se evidenciaron diferencias con los percentiles cefálicos más patológicos. Cuando se evaluaron los grados equivalentes, se observó una tendencia a peores clasificaciones en aquellos niños que habían tenido percentiles ≤3 en el peso y en la talla, pero estos resultados no tuvieron significación. Estos hallazgos no se objetivaron con los percentiles cefálicos (tabla número 34).

Al evaluar los días de ingreso en UCIN, se observó una correlación negativa con las puntuaciones totales (*r*=-.364, *p*=.002) y los percentiles baremados (*r*=-.336, *p*=.004). Esta diferencia se objetivó también al evaluar los distintos grados equivalentes obtenidos (tabla número 35).

Cuando analizamos las distintas morbilidades neonatales presentadas en estos niños, ni la insuficiencia renal, ni la perforación intestinal ni la hipoglucemia marcaron diferencias en los resultados.

Si que se encontraron diferencias en los resultados en los casos de SDRA, hemorragia de la matriz germinal, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, sepsis, retinopatía de la prematuridad y displasia broncopulmonar (tablas 36 y 37). Estos datos deberían tomarse con cautela por dos motivos, existen pocos casos de las distintas patologías y estas patologías se producen en casos de prematuridad más extremas, la cual podría ejercer un efecto negativo importante en el desarrollo de la inteligencia.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.2.9. Test de Raven y ayuda durante la infancia

La atención temprana, así como su duración, la asistencia a logopeda, fisioterapia o guardería no marcaron diferencias en los resultados del test.

Aquellos niños que presentaban algún tipo de problema de aprendizaje obtuvieron peores resultados tanto en puntuaciones totales (no problema aprendizaje *MD*=22.58, *SD*=±3.74 vs problema aprendizaje *MD*=19.26, *SD*=±2.90, *t*(68)=3.49 *p*=.001) como en percentiles baremos (no problema aprendizaje *MD*=84.27, *SD*=±16.60 vs problema aprendizaje *MD*=67, *SD*=±21.64, *t*(68)=3.55 *p*=.001). Esto se pudo ver representado en peores resultados en los grados equivalentes (tabla 38).

Peso	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
P≤3	33.3%	28.3%	36.7%	1.7%	*S/N*
P>3	60%	10%	30%	0%	
Talla	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
P≤3	27.8%	27.8%	38.9%	5.6 %	*S/N*
P>3	43.8%	22.9%	33.3%	0%	
Perímetro cefálico	*I-Intelectualmente superior*	*II-Superior al promedio*	*III-promedio*	*IV-inferior al promedio*	
P≤3	50%	12.5%	37.5%	0%	*S/N*
P>3	31.7%	31.7%	34.1%	2.4%	

Tabla 34. Distribución de la clasificación de los grados equivalentes según los percentiles de peso, talla y perímetro cefálico.

	Días ingreso en UCIN		
GRADOS EQUIVALENTES	*MD*	*SD*	
Intelectualmente superior	11.27	25.15	
Superior al promedio	17.44	17.24	*F*(3,66)=7.94, *p*= <.001
Promedio	19.84	25.39	
Inferior al promedio	127		

Tabla 35. Medias de días de ingreso en UCIN según la clasificación de los distintos grados equivalentes.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

SDRA	*Puntuación total*	No SDRA: *MD*=22.25, *SD*=±3.61 CPAP: *MD=22.11, SD*=±3.86 Intubación: *MD*=17.50, *SD*=±4.04	*F*(2,67)=3.34, *p*=.041
	Percentil baremos	No SDRA: *MD*=82.90, *SD=±17.95* *CPAP: MD*=75.17, *SD=±15.76* Intubación: *MD*=59.75, *SD*=±38.81	*F*(2,67)=3.43, *p*=.038
HMG	*Puntuación total*	No HMG: *MD*=21.82, *SD*=±3.65 HMG: *MD*=18.66, *SD*=±7.02	S/N
	Percentil baremos	No HMG: *MD*=80.63, *SD*=±17.69 HMG: *MD*=56.33, *SD*=±44.61	*S/N*
DAP	*Puntuación total*	No DAP: *MD*=21.01, *SD*=±3.7 DAP: *MD*=18.16, *SD*=±3.43	*t*(68)=2.44, *p*=.017
	Percentil baremos	No DAP: *MD*=81.13, *SD*=±17.69 DAP: *MD*=63.17, *SD*=±31.18	*t*(68)=2.12, *p*=.030
ECN	*Puntuación total*	No ECN: *MD*=21.95, *SD*=±3.63 ECN: *MD*=15.66, *SD*=±3.21	*t*(68)=2.94, *p*=.004
	Percentil baremos	No ECN: *MD*=81.36, *SD*=±17.42 ECN: *MD*=40, *SD*=±26.45	*t*(68)=3.94, *p*=<.001
Sepsis neonatal	*Puntuación total*	No Sepsis: *MD*=22.17, *SD*=±3.82 Sepsis: *MD*=19.71, *SD*=±3.22	*t*(68)=2.21, *p*=.030
	Percentil baremos	No Sepsis: *MD*=81.66, *SD*=±17.95 Sepsis: *MD*=71.29, *SD*=±23.87	*S/N*
ROP	*Puntuación total*	No ROP: *MD*=22.07, *SD*=±3.65 ROP: *MD*=17.5, *SD*=±3.14	*t*(68)=2.96, *p*=.004
	Percentil baremos	No ROP: *MD*=81.59, *SD*=±17.24 ROP: *MD*=58.17, *SD*=±30.33	*t*(68)=2.96, *p*=.004
DBP	*Puntuación total*	No DBP: *MD*=21.98, *SD*=±3.65 DBP: *MD*=16.75, *SD*=±3.40	*t*(68)=2.78, *p*=.007
	Percentil baremos	No DBP: *MD*=81.09, *SD*=±17.41 DBP: *MD*=54.75, *SD*=±36.56	*t*(68)=2.78, *p*=.008

Tabla 36. Medias de puntuación total y percentiles baremos en función de la morbilidad neonatal.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Morbilidad	I-Intelectualmente superior	II-Superior al promedio	III-promedio	IV-inferior al promedio	
SDRA					
No	45.8%	22.9%	31.3%	0%	χ2(6, *N*=70)=21.64, *p*=.001
CPAP	16.7%	33.3%	50%	0%	
Intubación	25%	25%	25%	25%	
HMG					
No	37.3%	26.9%	35.8%	0%	χ2(3, *N*=70)=23.15, *p*=<.001
Si	33.3%	0%	33.3%	33.3%	
DAP					
No	39.1%	25%	35.9%	0%	χ2(3, *N*=70)=11.56, *p*=.009
Si	16.7%	33.3%	33.3%	16.7%	
ECN					
No	38.8%	26.9%	34.3%	0%	χ2(3, *N*=70)=25.14, *p*=<.001
Si	0%	0%	66.7%	33.3%	
Sepsis neonatal					
No	42.9%5	21.4%	35.7%	0%	χ2(3, *N*=70)=8.46, *p*=.037
Si	14.3%	42.9%	35.7%	7.1%	
ROP					
No	39.1%	26.6%	34.4%	0%	χ2(3, *N*=70)=11.99, *p*=.007
Si	16.7%	16.7%	50%	16.7%	
DBP					
No	37.9%	27.3%	34.8%	0%	χ2(6, *N*=70)=21.64, *p*=.001
Si	25%	0%	50%	25%	

Tabla 37. Distribución de la clasificación de los grados equivalentes en función de la morbilidad neonatal.

Problema de aprendizaje	I-Intelectualmente superior	II-Superior al promedio	III-promedio	IV-inferior al promedio	
No	47.1%	25.5%	27.5%	0%	χ2(3,*N*=70)=11.25, *p*=.010
Si	10.5%	26.3%	57.9%	5.3%	

Tabla 38. Distribución de la clasificación de los grados equivalentes en función de la variable problema de aprendizaje.

6.2.10. Análisis multivariante en test Raven

Una vez conocidas las relaciones que alcanzaron significación en el análisis bivariante, realizamos un análisis de regresión lineal para valorar cuales eran las asociaciones que mejor predecían los resultados.

En el primer modelo, incluimos variables de tipo sociodemográfico, tales como nivel educacional materno y paterno, situación laboral materna y paterna, padres separados, nivel socioeconómico, lactancia materna y depresión postparto. Encontramos una relación positiva entre el nivel educacional paterno y el percentil baremado alcanzado en la prueba (*F*(1,62)=7.12, *p*=.010). El valor de R2 fue de .103, por lo que esta variable explica el 10% de los resultados encontrados. De esta manera, a mayor nivel educacional del padre, mejores resultados alcanzados.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

En el segundo modelo incluimos las variables del control de la gestación, tales como percentil del IP de la AU, percentil del IP de la ACM, percentil del ICP, peso y edad gestacional al nacimiento. Hallamos una relación positiva entre la edad gestacional al parto y el percentil baremo alcanzado en la prueba ($F(1,57)=6.91$, $p=.011$). El valor de R2 fue de .108, lo que la edad gestacional podría explicar el 10% de los resultados encontrados. No encontramos relación con ninguna de las variables de las mediciones *Doppler*, así como con el peso.

En el tercer modelo, incluimos las variables postnatales, tales como edad gestacional al parto, sexo, morbilidad perinatal, asistencia a atención temprana, logopeda, fisioterapia y guardería, así como las dificultades académicas actuales. Evidenciamos que tanto la enterocolitis necrotizante como la presencia de aprendizaje actual presentaban una relación negativa con el percentil baremo alcanzado ($F(2,58)=8.10$, $p=.001$). El valor de R2 fue de .218. La tabla número 39 resume estos resultados.

Modelo	*Variables*	*B*	*Error Standard*	*t*	*95% IC*		*p*	R^2
1	*Nivel educacional paterno*	9.21	3.45	2.66	2.31	16.10	.010	.103
	(Constante)	62.40	7.08	8.80	48.24	76.57	<.001	
2	*Edad gestacional al parto*	2.02	.769	2.62	.48	3.56	.011	.108
	(Constante)	7.64	27.17	.281	-46.77	62.06	.780	
3	*Dificultad académica*	-17.23	5.23	-3.29	-27.72	-27.72	.002	.218
	Enterocolitis necrotizante	-30.48	11.68	-2.60	-53.88	-53.88	.012	
	(Constante)	85.48	2.36	36.20	80.76	80.76	<.001	

Tabla 39. Resultados regresión lineal con los percentiles baremadas pruebas de Raven

6.3. Prueba de Screening de Batelle

6.3.1. Área Personal Social

La puntuación media obtenida en el área personal-social fue de 38.01 (*SD*=±2.83). Se evaluaron las puntuaciones criterio (desviaciones típicas) catalogadas por la prueba. Un 78.6% de los niños estuvieron dentro de -1 SD, por lo que superaron la evaluación. El 21.4% de los niños no superaron esta evaluación, estando el 10% de los niños dentro de -1.5 SD y el 11.4% dentro de -2 SD.

La media de edad mínima equivalente alcanzado por estos niños fue de 73.22 meses, (*SD*=±14.48). La media de la edad máxima equivalente alcanzado fue de 79.95 meses (*SD*=±16.31) (ilustración 55 y 56).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.3.2. Área Adaptativa

La puntuación media obtenida en el área adaptativa fue de 36.41 (*SD*=±4.42). Al evaluar las desviaciones típicas baremadas por la prueba de screening, determinamos que un 77.1% de los niños presentaron -1 SD, mientras que el 4.3% de los niños obtuvieron una puntuación dentro de -1.5 SD y el 18.6% de los niños dentro de -2 SD. La media de la edad mínima equivalente fue de 74.1 meses (*SD*=±15.44). La media de la edad máxima equivalente fue de 77.91 meses (*SD*=±16.68).

6.3.3. Área Motora

Dentro del área motora se evaluaron las habilidades motoras finas y motoras gruesas, así como la puntuación total.

Con respecto al área motora gruesa, la media de las puntuaciones obtenidas fue de 16.43 (*SD*=±1.89). Al extrapolar estos resultados a los baremos de la prueba, las puntuaciones del 60% de los niños estaban dentro de -1 SD, el 24.3% de los niños dentro de -1,5 SD y el 15.7% de los niños dentro de -2 SD. La media de la edad mínima equivalente para el área motora gruesa fue de 67.05 meses (*SD*=±14.06). La media de la edad máxima equivalente fue de 77.41 meses (*SD*=±17.05).

Las puntuaciones medias obtenidas en la evaluación del área motora fina fueron de 19.43 (*SD*=±2.25). El 61.4% se encontraron dentro de -1 SD, el 20% dentro de -1.5 SD y el 18.6% dentro de -2 SD. La media para la edad mínima equivalente del área motora fina fue de 67.31 meses (*SD*=±12.32). La media para la edad máxima equivalente fue de 73.38 (*SD*=±14.49).

Al realizar la suma de ambas áreas, la puntuación media total obtenida fue de 35.86 (*SD*=±3.77). Se pudo determinar que el 67.1% estaban localizados dentro de -1SD, el 10% tenían puntuaciones dentro de -1.5 SD y el 22.9% dentro de -2 SD. La media de la edad mínima equivalente para el área motora total fue de 69.75 meses (*SD*= de ±12.69). La media de la edad máxima equivalente fue de 73.55 meses (*SD*=±14.11).

6.3.4. Área de Comunicación

El área de comunicación se dividió en dos subáreas: el área de comunicación receptiva y el área de comunicación expresiva.

Al evaluar el área receptiva, se objetivó una puntuación media de 15.44 (*SD*=±1.57). Las puntuaciones del 61.4% de los niños estaban dentro de -1 SD, del 22.9% dentro de -1.5 SD y del 15.7% dentro de -2 SD. La media de la edad mínima equivalente en el área de

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

comunicación receptiva fue de 69.17 meses (*SD*=±10.66). La media de la edad máxima equivalente fue de 74.91 meses (*SD*=±11.33).

En el área de comunicación expresiva, se obtuvo una puntuación media de 16.17 (*SD*=±1.91). En esta subárea, un 88.6% estaban localizados dentro de -1 SD. Un 7.1% alcanzaron puntuaciones localizadas en -1.5 SD y un 4.3% localizadas en -2 SD. La media de la edad mínima equivalente para el área de comunicación expresiva fue de 72.57 meses (*SD*=±14.92). La media de la edad máxima equivalente fue de 79.98 meses (*SD*=±15.22).

La suma de las puntuaciones de las dos subáreas permite obtener la puntuación total en el área de comunicación. La media de esta puntuación total fue de 31.61 (*SD*=±3.25). En esta ocasión, el 62.9% estuvieron localizados dentro de -1 SD, el 17.1% dentro de -1.5 SD y el 20% dentro de -2 SD, usando los baremos estandarizados de la prueba. La media de la edad mínima equivalente fue de 71.67 meses (*SD*=±13.11), así como la media de la edad máxima equivalente fue de 75 meses (*SD*=±13.87).

6.3.5. Área Cognitiva

El área cognitiva fue la última área evaluada. La puntuación media obtenida fue de 32.37 (*SD*=±2.27). En esta ocasión, los el 95.7% estuvieron localizados dentro de -1 SD. La media de la edad mínima equivalente fue de 78.22 meses (*SD*=±9.06). La media de la edad máxima equivalente fue de 81.45 meses (*SD*=±9.60).

6.3.6. Puntuación Global

La puntuación global fue obtenida mediante la suma de las puntaciones de todas las áreas. La media fue de 174.21 (*SD*=±13.56). Se pudo determinar que el 75.7% estaban dentro de -1 SD, el 7.1% dentro de -1,5 SD y el 17.1% dentro de -2 SD.

La media de la edad mínima equivalente global fue de 73.87 meses (*SD*=±11.11) y la media de la edad máxima equivalente global fue de 74.17 meses (*SD*=±11.34).

A continuación, se representan los gráficos con las edades mínimas y máximas equivalentes en cada una de las áreas.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

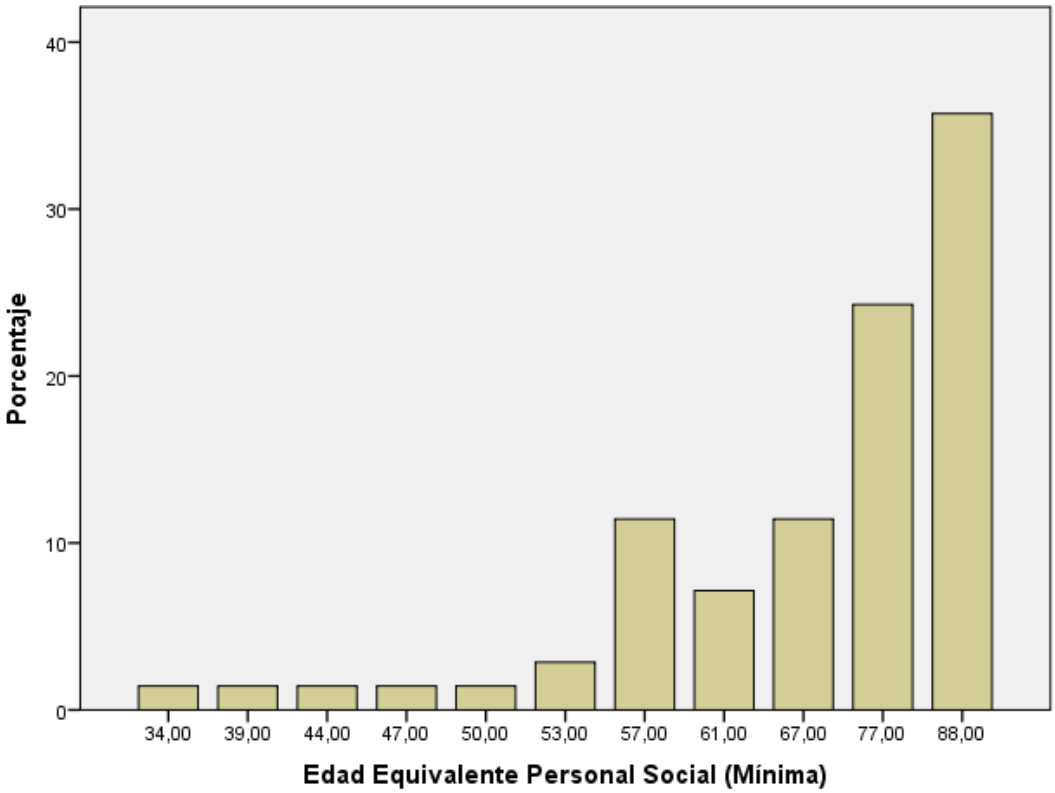

Ilustración 55. Distribución edad mínima equivalente en área personal-social.

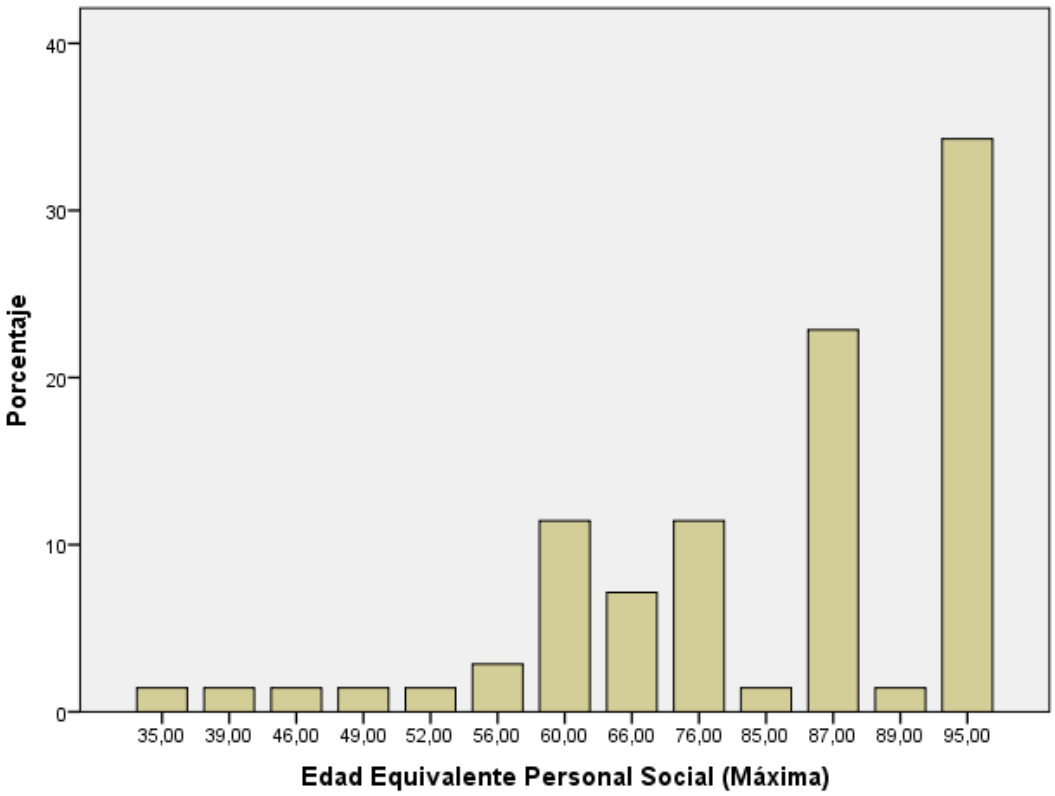

Ilustración 56. Distribución edad máxima equivalente en área personal-social.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

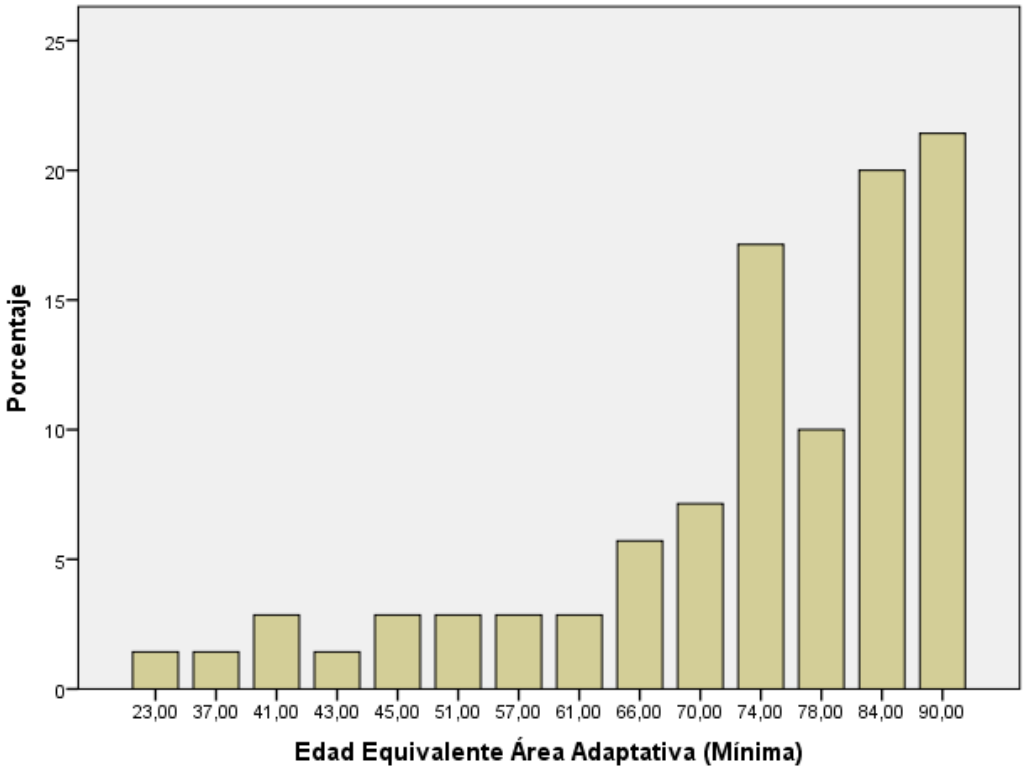

Ilustración 57. Distribución edad mínima equivalente área adaptativa.

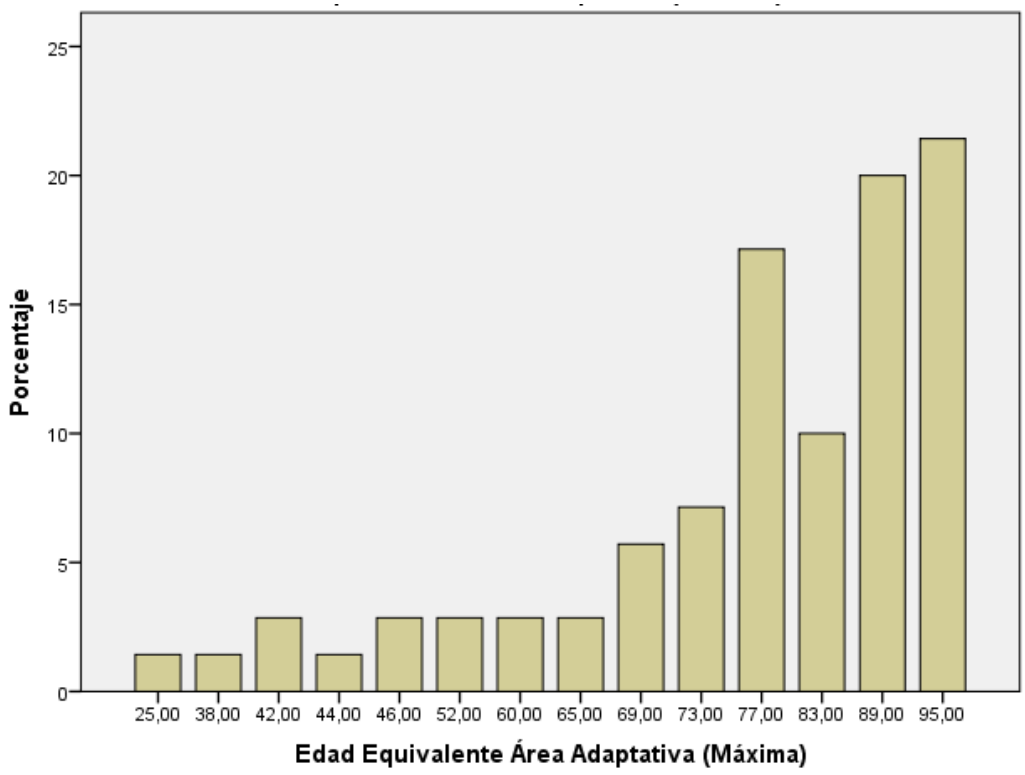

Ilustración 58. Distribución edad máxima equivalente área adaptativa.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

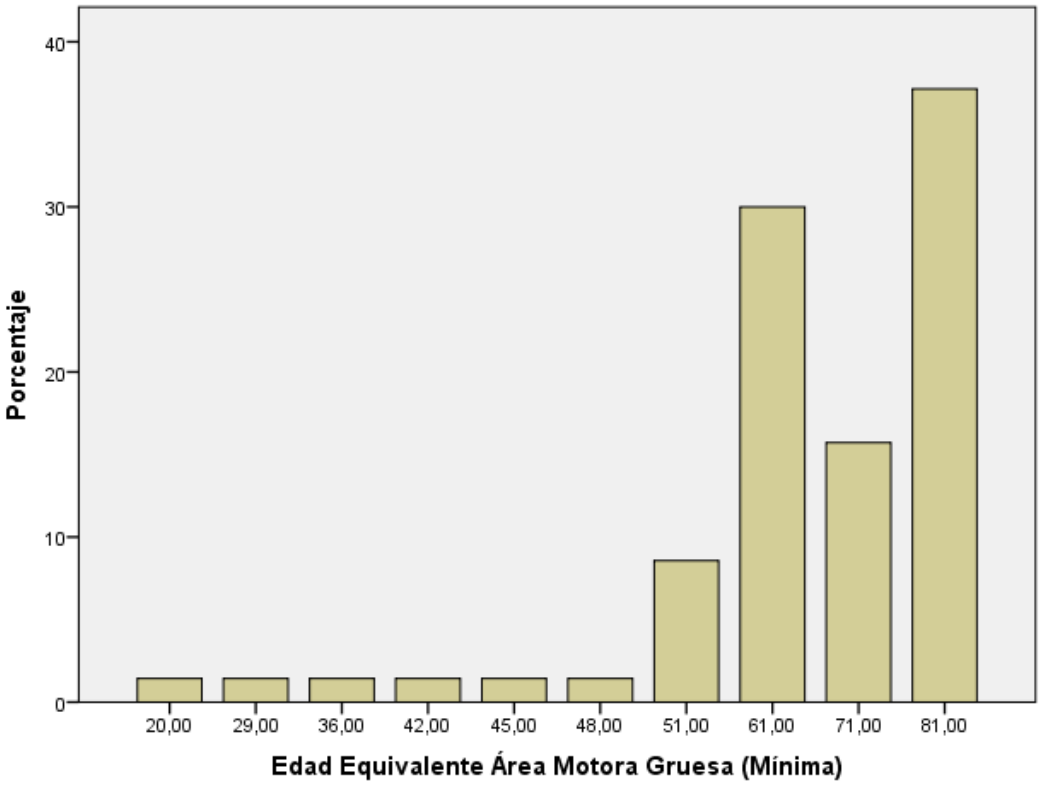

Ilustración 59. Distribución edad mínima equivalente en área motora gruesa.

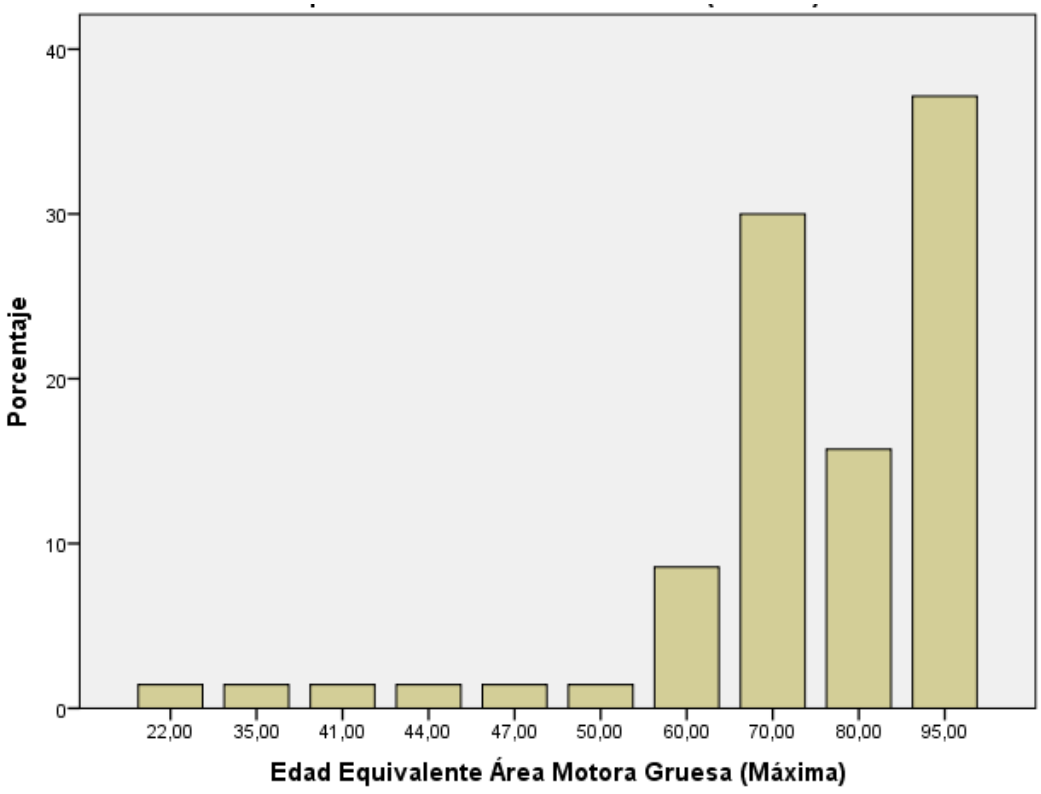

Ilustración 60. Distribución edad máxima equivalente en área motora gruesa.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

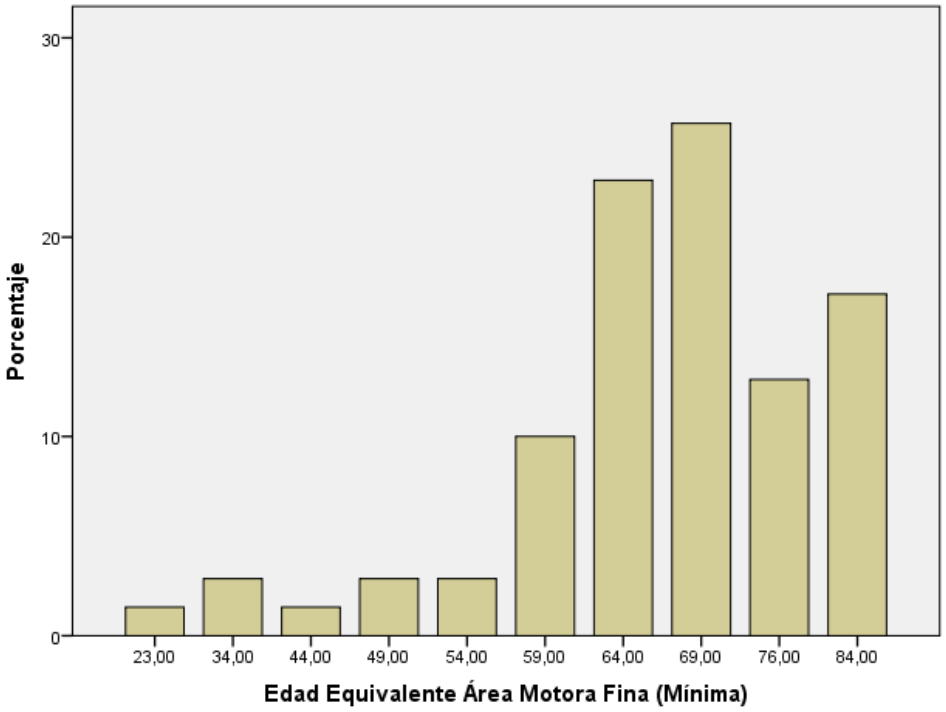

Ilustración 61.. Distribución edad mínima equivalente en área motora fina.

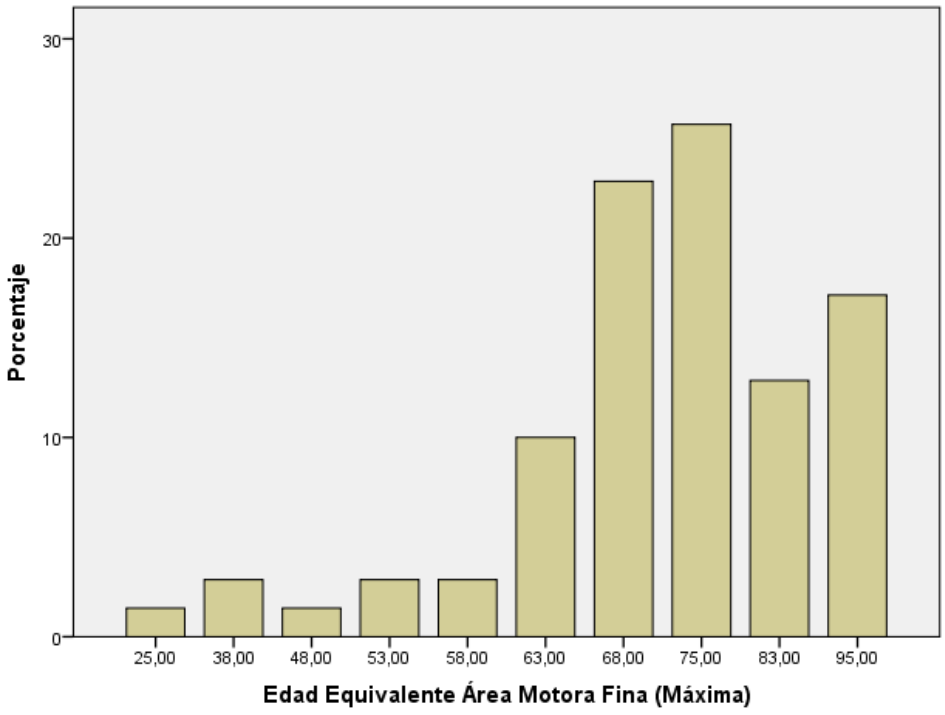

Ilustración 62. Distribución edad máxima equivalente en área motora fina.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

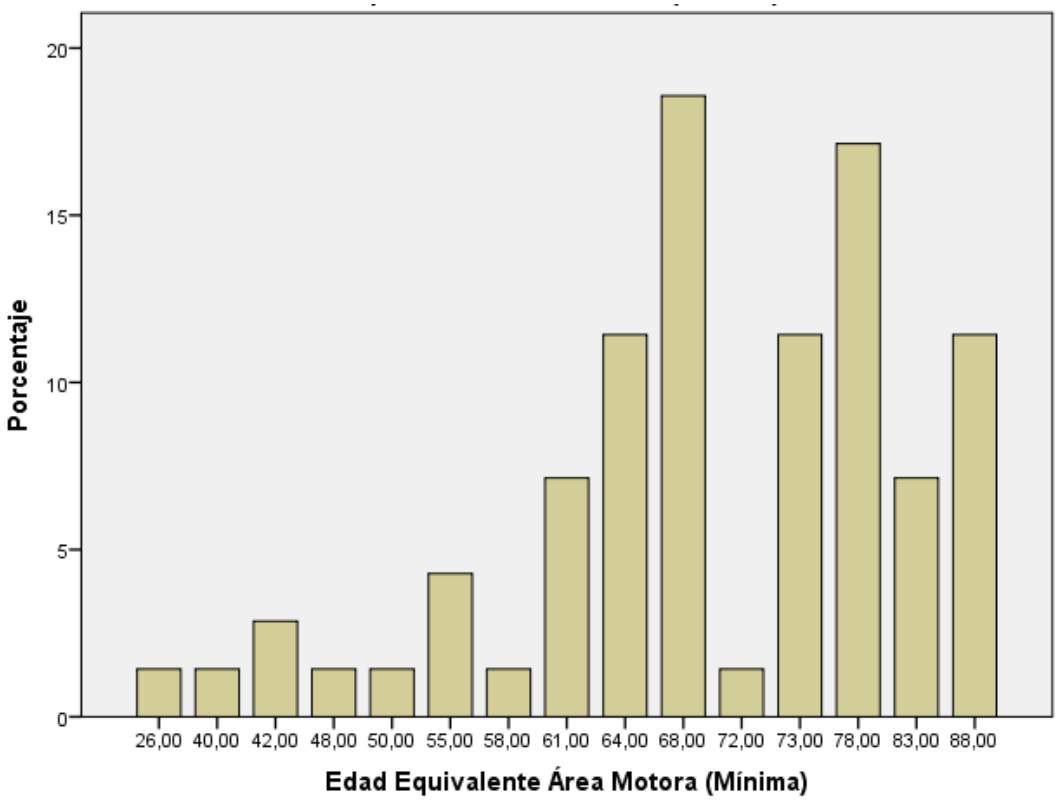

Ilustración 63. Distribución edad mínima equivalente en área motora.

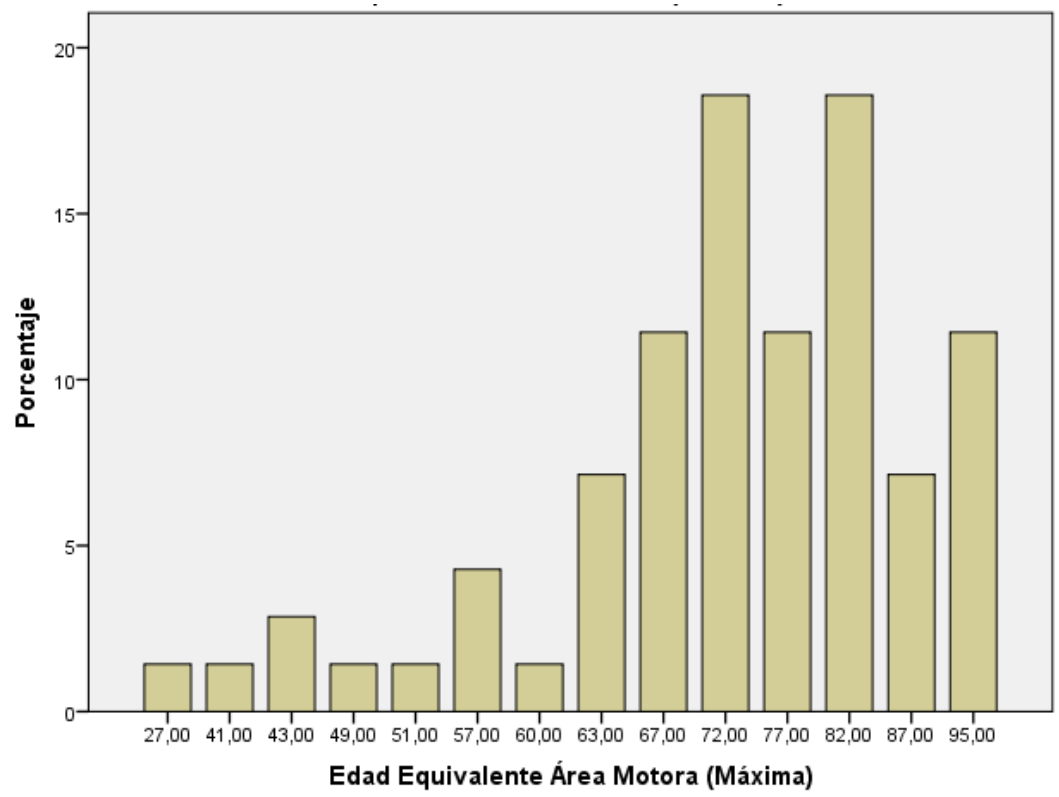

Ilustración 64. Distribución edad máxima equivalente en área motora.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

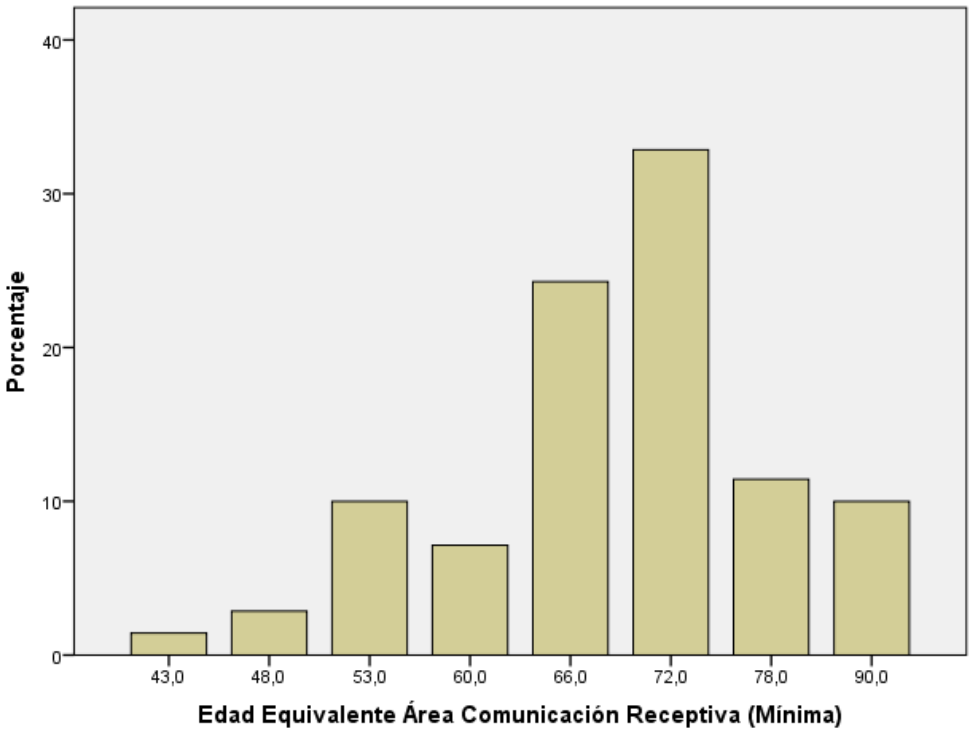

Ilustración 65. Distribución edad mínima equivalente en área comunicación receptiva.

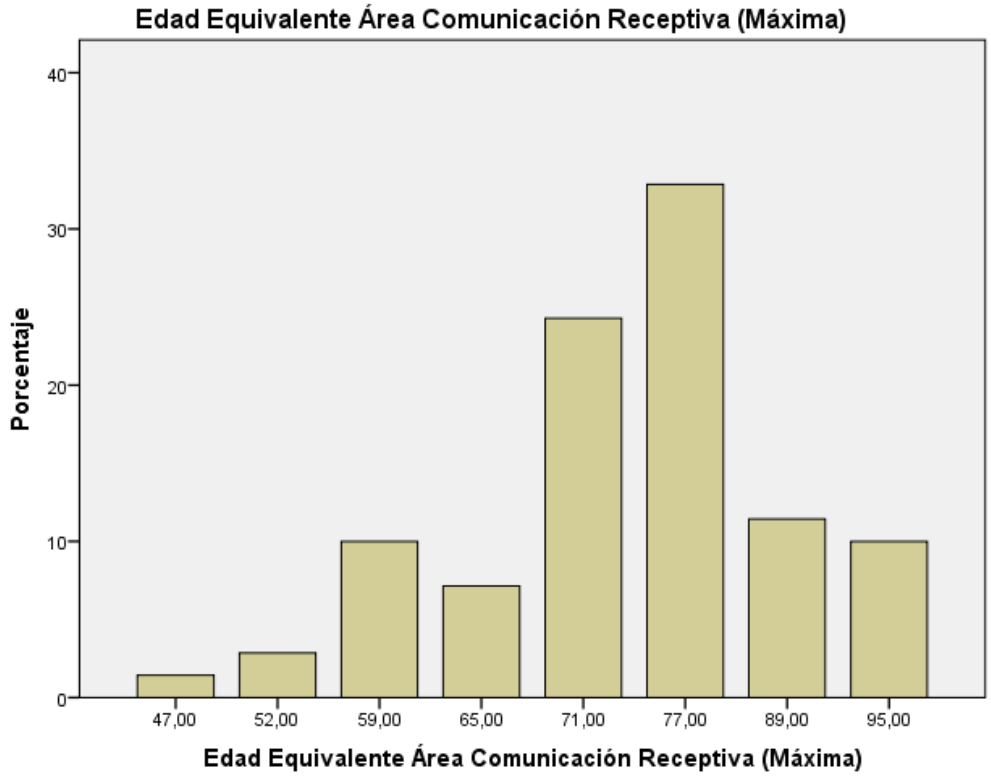

Ilustración 66. Distribución edad máxima equivalente en área comunicación receptiva.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

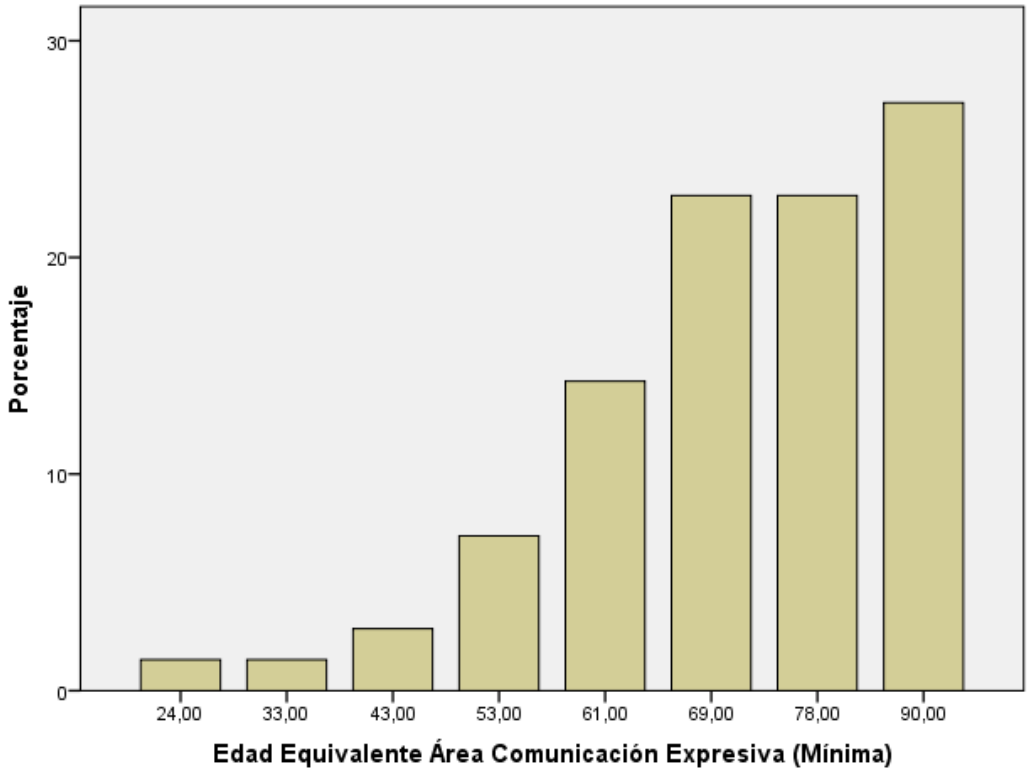

Ilustración 67. Distribución edad mínima equivalente en área comunicación expresiva.

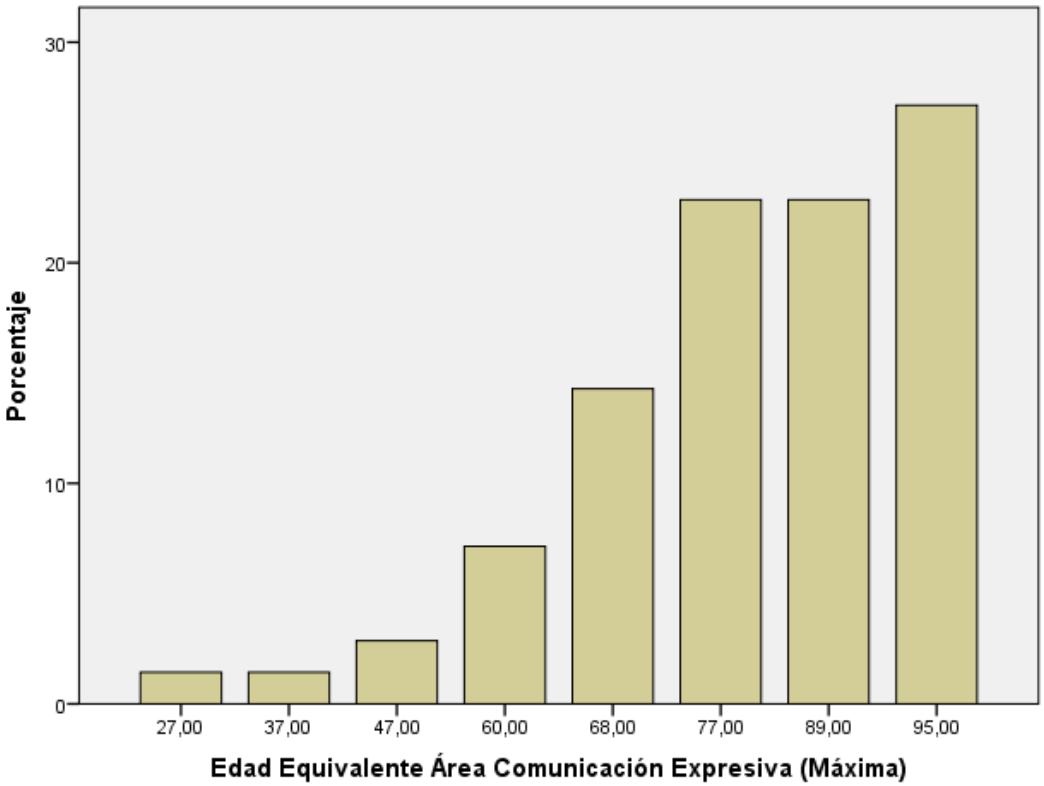

Ilustración 68. Distribución edad máxima equivalente en área comunicación expresiva.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

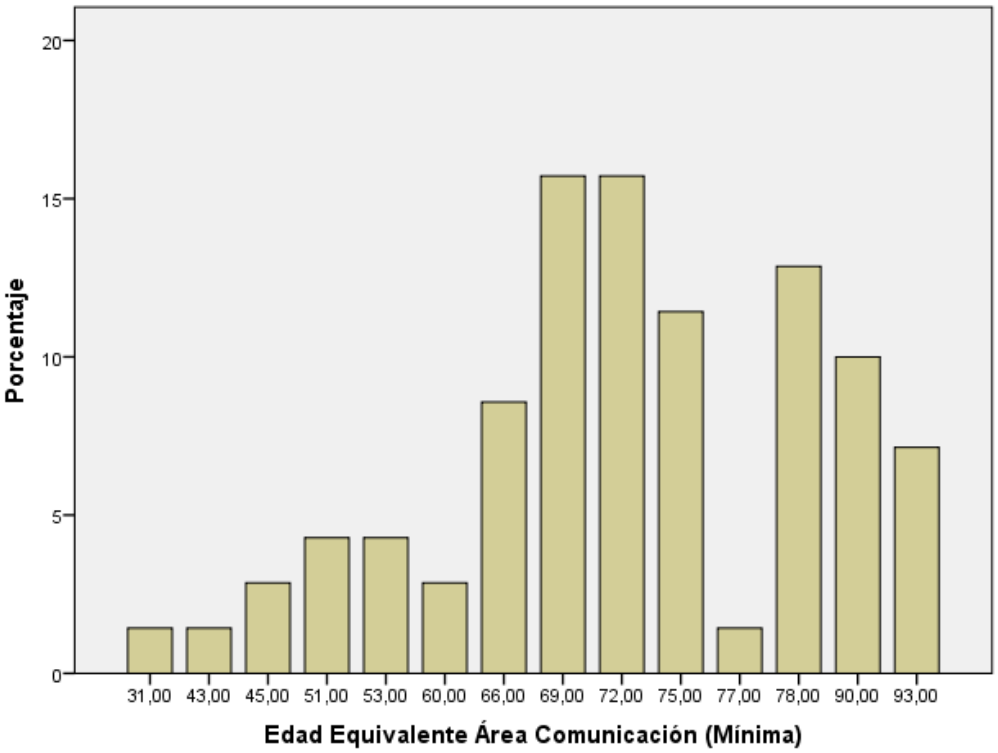

Ilustración 69. Distribución edad mínima equivalente en área comunicación.

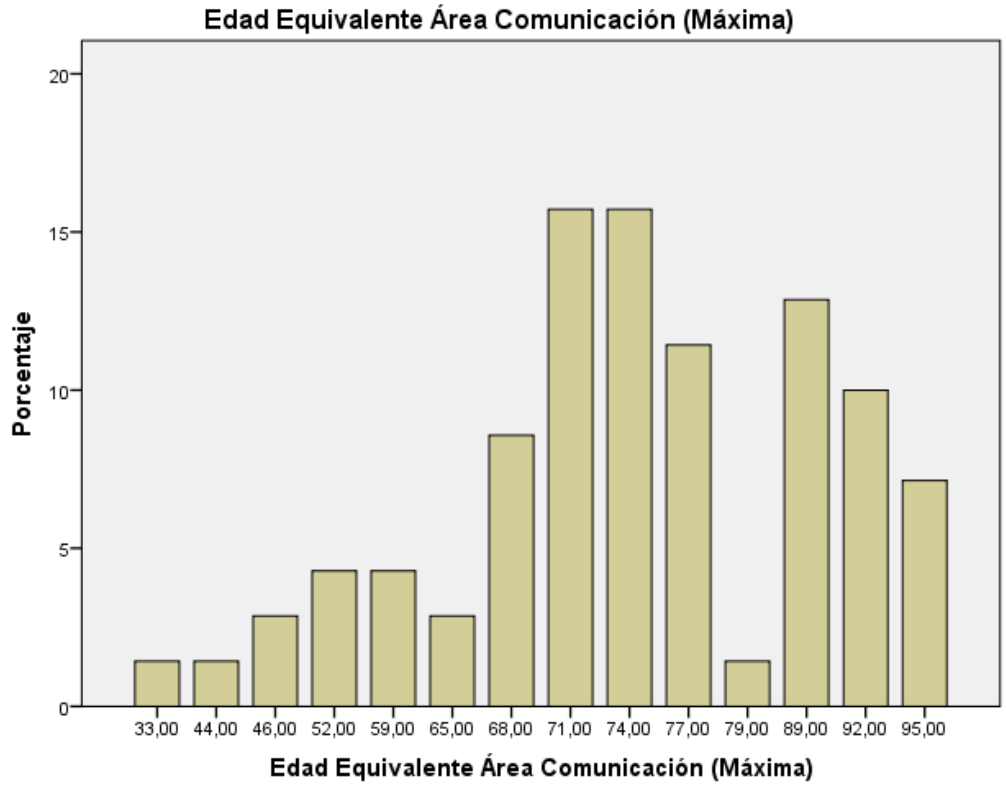

Ilustración 70. Distribución edad máxima equivalente en área comunicación.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

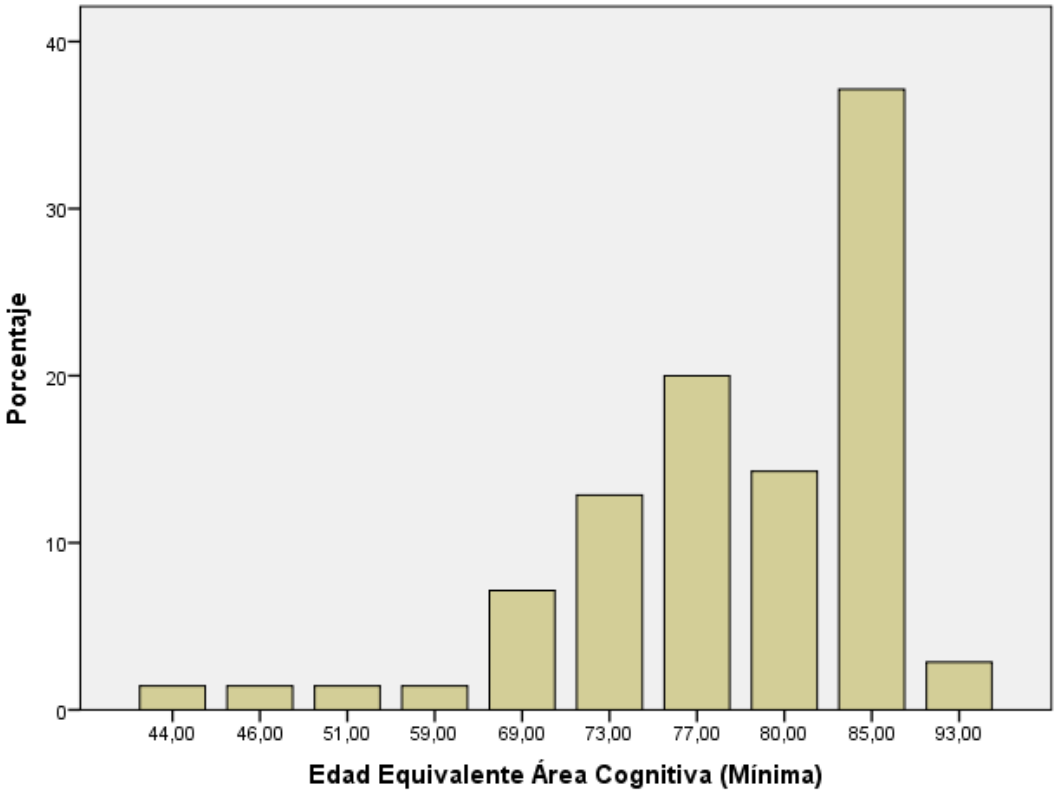

Ilustración 71. Distribución edad mínima y máxima equivalente en área cognitiva.

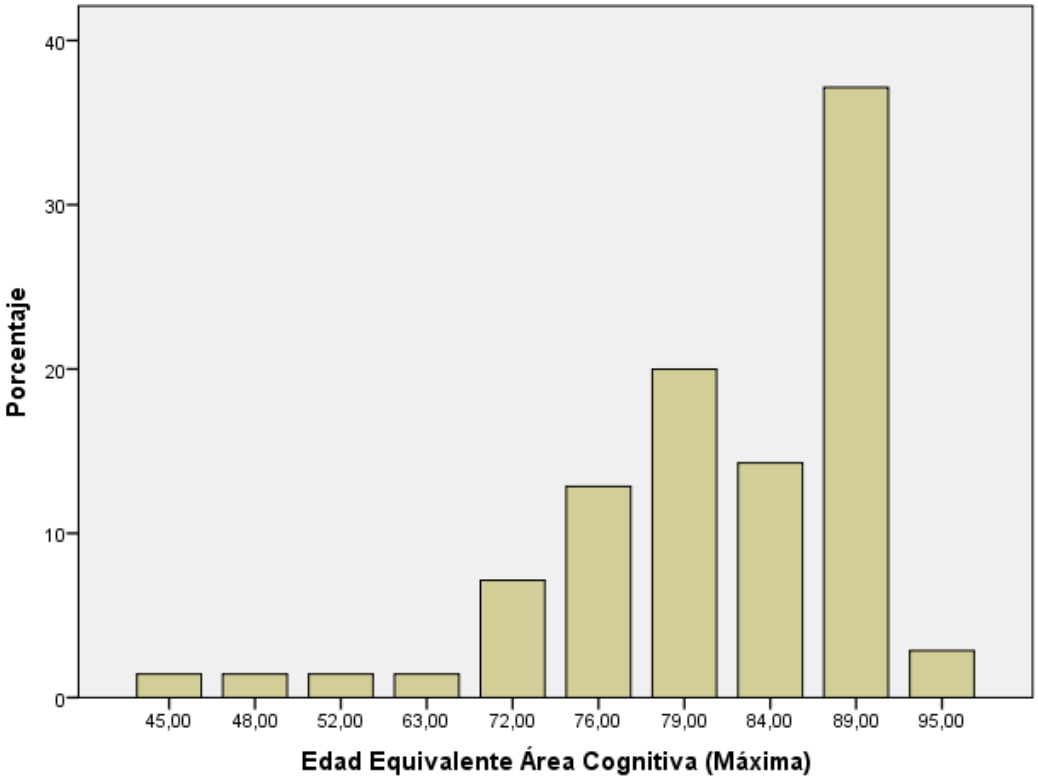

Ilustración 72. Distribución edad mínima y máxima equivalente en área cognitiva.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

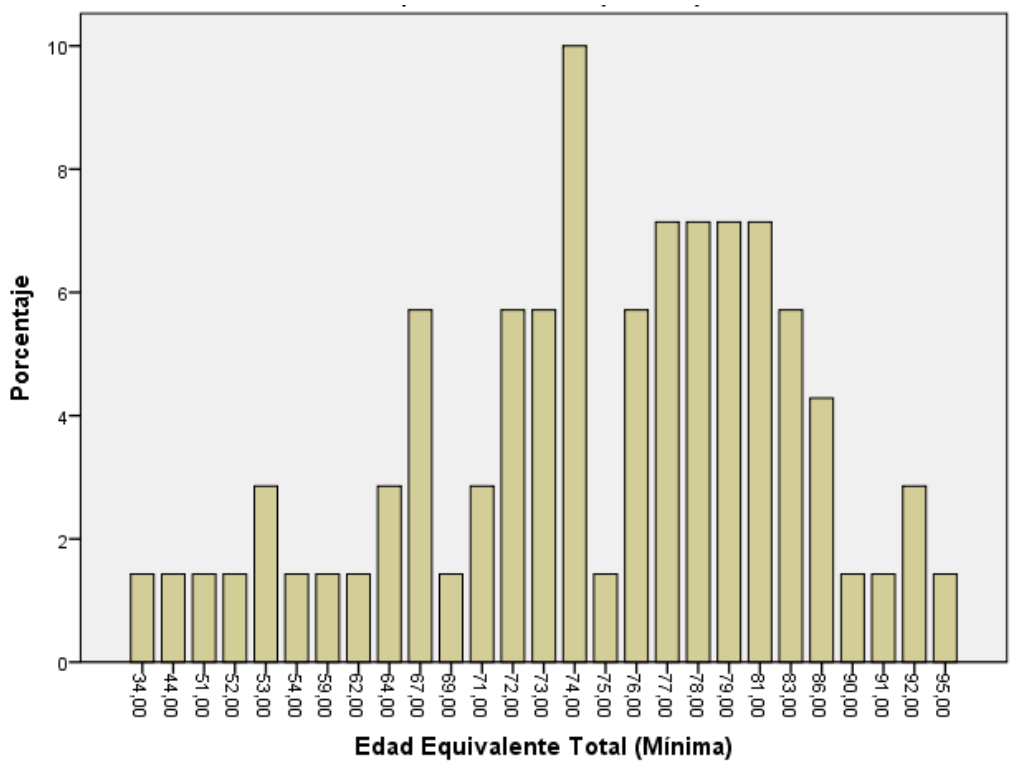

Ilustración 73. Distribución edad mínima y máxima equivalente en puntuación total.

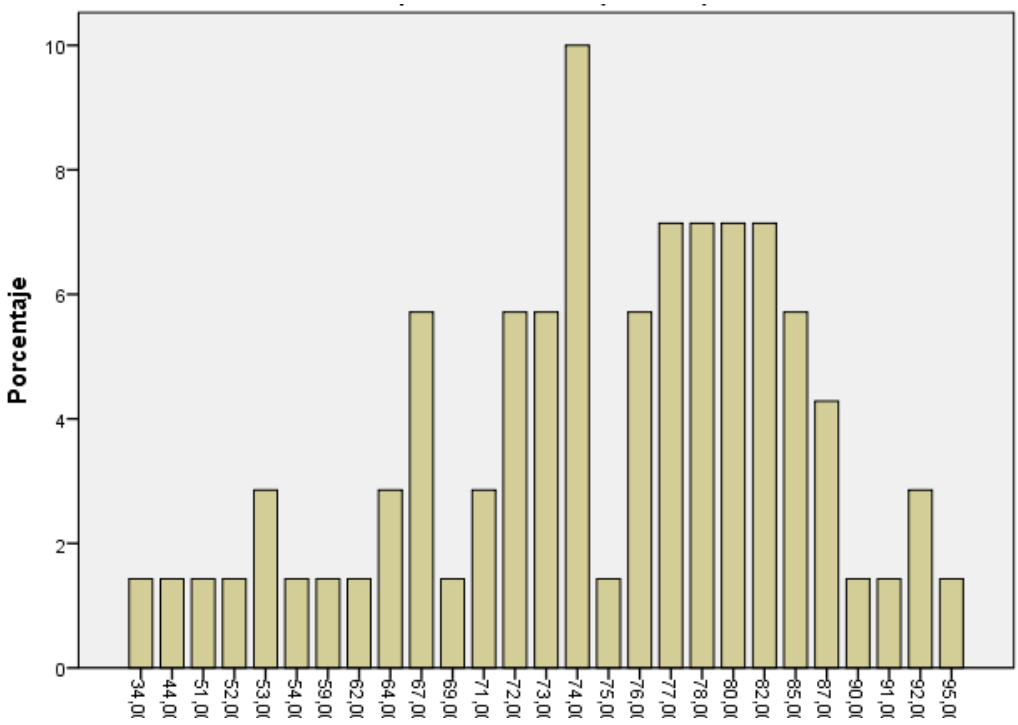

Ilustración 74. Distribución edad mínima y máxima equivalente en puntuación total.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

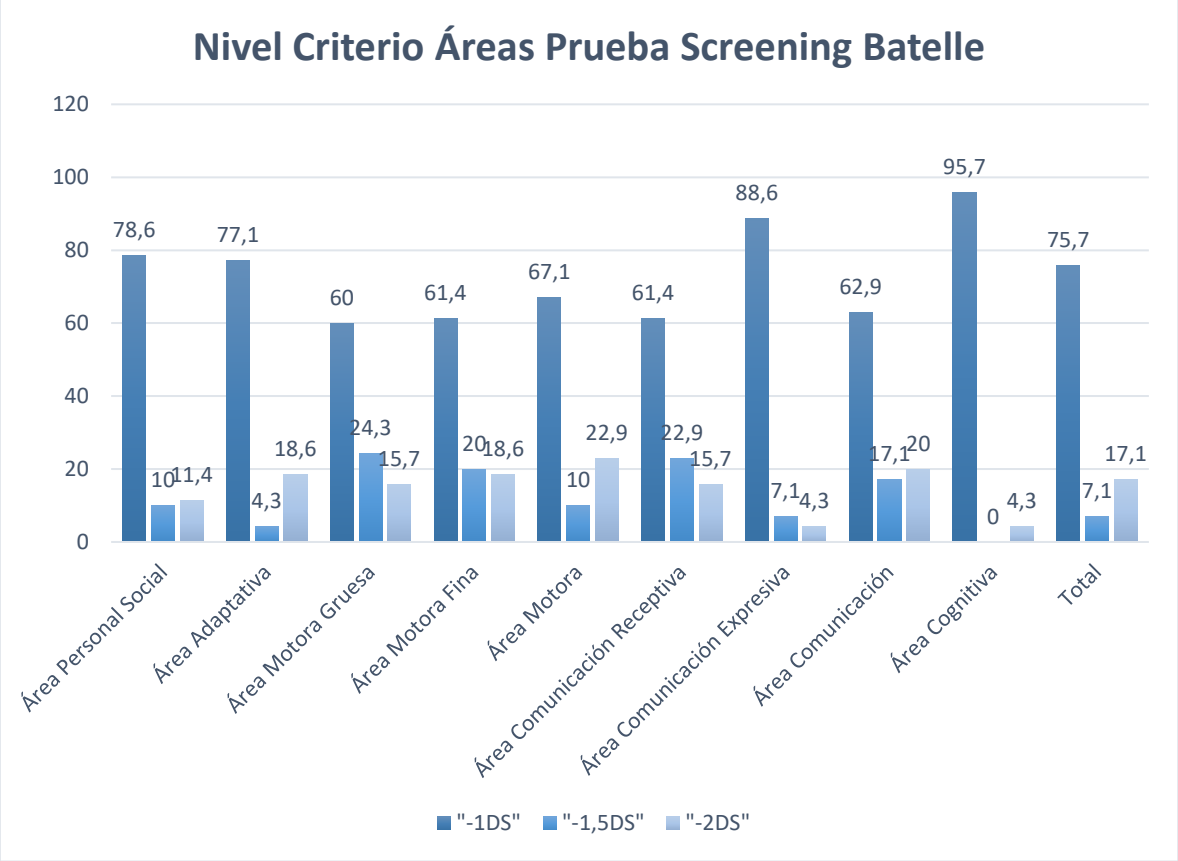

Ilustración 75. Distribución de los niveles criterio de las distintas áreas examinadas.

6.3.7. Coeficientes obtenidos en cada área

Al convertir las puntuaciones totales mediante los coeficientes anteriormente explicados, se pudieron encontrar las siguientes medias en cada una de las áreas (tabla 40). Aquellas puntuaciones por debajo de 100 fueron consideradas como retraso del desarrollo. Hallamos un mayor porcentaje de retraso del desarrollo en el área motora y comunicativa, así como sus distintas subáreas y en cómputo global (tabla 41).

ÁREA	*MD*	*SD*
Personal-social	105	21.44
Adaptativa	102.14	21.18
Motora gruesa	101.57	22.05
Motora fina	96.21	18.23
Motora total	96.45	17.82
Comunicación receptiva	98.26	13.82
Comunicación expresiva	104.84	19.06
Comunicación total	98.25	16.79
Cognitiva	106.97	12.38
Global	97.28	13.97

Tabla 40. Media de coeficientes obtenidos en cada una de las áreas.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Retraso del desarrollo	Ausencia de retraso del desarrollo
Personal-social	32.9%	67.1%
Adaptativa	37.1%	62.9%
Motora gruesa	52.9%	47.1%
Motora fina	62.9%	37.1%
Motora total	55.7%	44.3%
Comunicación receptiva	62.9%	37.1%
Comunicación expresiva	34.3%	65.7%
Comunicación total	55.7%	44.3%
Cognitiva	17.1%	82.9%
Global	57.1%	42.9%

Tabla 41. Distribución del retraso de desarrollo obtenido en cada una de las áreas.

6.3.8. Test Screening Batelle y características sociodemográficas

No se pudieron encontrar diferencias en los resultados al evaluar la edad materna y paterna. Al evaluar el nivel de estudio materno, se encontró unas medias superiores en las puntuaciones obtenidas en el área de comunicación receptiva y comunicación total, así como unos coeficientes en el área de comunicación receptiva y en el área global en aquellas madres con niveles de estudios secundarios o superiores. Estos resultados alcanzaron significación estadística (tabla número 42).

Área	Nivel de estudios materno	MD	SD	
Puntuación comunicación receptiva	Ninguno	16	-	$F(3,65)=3.7$, $p=.016$
	Primaria	14.14	1.86	
	Secundaria	15.34	1.4	
	Universitaria	16.13	1.39	
Puntuación comunicación total	Ninguno	32	-	$F(3,65)=3.42$, $p=.022$
	Primaria	28.86	5.14	
	Secundaria	31.56	2.86	
	Universitaria	32.91	2.31	
Coeficiente comunicación receptiva	Ninguno	106.94	-	$F(3,65)=3.28$, $p=.026$
	Primaria	87.37	12.52	
	Secundaria	97.51	12.08	
	Universitaria	103.76	13.94	
Coeficiente global	Ninguno	108.33	-	$F(3,65)=2.60$, $p=.05$
	Primaria	87.85	15.28	
	Secundaria	96.48	13.16	
	Universitaria	102.33	12.31	

Tabla 42. Medias de puntuaciones y coeficientes obtenidos en distintas áreas según variable nivel educacional materno

Al evaluar el porcentaje de retrasos del desarrollo en función de los niveles de estudios materno, se encontró un porcentaje significativamente menor en las áreas de comunicación receptiva, comunicación total y cognitiva en aquellas madres con estudios secundarios o superiores. Esta tendencia también se observó en las áreas personal-social, adaptativa, motora (y sus subáreas) y comunicación expresiva, pero sin alcanzar la significación (tabla número 43).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Es necesario recordar que solo tuvimos un caso en el que la madre no tenía ningún nivel de estudio, por lo que estos resultados no son representativos, ya que ese niño no presentó ningún retraso del desarrollo y obtuvo buenas puntuaciones en todas las áreas.

En el caso del nivel de estudio paterno, objetivamos mejores puntuaciones y coeficientes de media en el área de comunicación receptiva (tabla número 44). Igualmente, debemos recordar que solo existía un padre sin ningún nivel de estudios y su descendiente presentó buenas puntuaciones y ningún retraso del desarrollo, por lo que sus resultados no son representativos.

De manera similar a lo ocurrido con las madres, se encontró un porcentaje significativamente menor de retraso del desarrollo en las áreas motora fina, comunicación receptiva, comunicación expresiva, cognitiva y global. También se observó esta tendencia en las áreas de personal-social y comunicación total, aunque sin significación (tabla número 45).

La situación laboral de los padres también influyó en los resultados obtenidos. En el caso de la situación laboral materna, hallamos mejores resultados en aquellas madres que se mantenían en situación en activo, concretamente en los coeficientes del área motora gruesa, comunicación receptiva y coeficiente global (tabla número 46).

Estos hallazgos se vieron representados en los porcentajes de retraso del desarrollo en cada grupo, de manera que las mujeres desempleadas tenían un mayor porcentaje de niños con retraso que las mujeres en situación en activo en las áreas motora gruesa, motora total, comunicación (y sus dos subáreas) y global. En las demás áreas, aunque no se alcanzó significación, también se mantuvo esta tendencia (tabla número 47).

En el caso de los padres, a pesar de no encontrar diferencias significativas en las puntuaciones y coeficientes en función de la situación laboral, si evidenciamos un mayor porcentaje de retraso del desarrollo en las áreas motora fina y motora total. Esta tendencia se mantuvo también las áreas personal-social, comunicación (y sus subáreas) y global, aunque sin significación estadística (tabla número 48).

El nivel socioeconómico familiar tuvo una influencia importante en todos los resultados, de manera que aquellas familias con una economía media y superior presentaban mejores puntuaciones y coeficientes de media (tabla número 49). En aquellas áreas donde no se alcanzó significación, existía una tendencia a mejores resultados a medida que mejor nivel socioeconómico presentaba la familia. Consecuentemente, las familias con niveles más bajos, presentaba un mayor porcentaje de retraso en las áreas de comunicación. Esta tendencia se mantuvo en el resto de las áreas (tabla número 50).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	*Retraso del desarrollo*	*Ningún estudio*	*Primaria*	*Secundaria*	*Universit.*	
Personal -social	*Si*	0%	57.1%	28.9%	34.8%	*S/N*
	No	100%	42.9%	71.1%	65.2%	
Adaptativa	*Si*	0%	71.4%	36.8%	26.1%	*S/N*
	No	100%	28.6%	63.2%	73.9%	
Motora gruesa	*Si*	0%	71.4%	57.9%	39.1%	*S/N*
	No	100%	28.6%	42.1%	60.9%	
Motora fina	*Si*	0%	71.4%	68.4%	52.2%	*S/N*
	No	100%	28.6%	31.6%	47.8%	
Motora total	*Si*	0%	57.1%	60.5%	47.8%	*S/N*
	No	100%	42.9%	39.5%	52.2%	
Comunicación receptiva	*Si*	0%	100%	65.8%	47.8%	$\chi2(3, N=69)=8.13$, $p=.043$
	No	100%	0%	34.2%	52.2%	
Comunicación expresiva	*Si*	0%	57.1%	36.8%	21.7%	S/N
	No	100%	42.9%	63.2%	78.3%	
Comunicación total	*Si*	0%	71.4%	65.8%	34.8%	$\chi2(3, N=69)=7.57$, $p=.05$
	No	100%	28.6%	34.2%	65.2%	
Cognitiva	*Si*	0%	57.1%	13.2%	8.7%	$\chi2(3, N=69)=10.17$, $p=.017$
	No	100%	42.9%	86.8%	91.3%	
Global	*Si*	0%	85.7%	55.3%	52.2%	*S/N*
	No	100%	14.3%	44.7%	47.8%	

Tabla 43. Distribución del retraso del desarrollo en cada una de las áreas en función del nivel educacional materno.

Área	*Nivel de estudios paterno*	*MD*	*SD*	
Puntuación comunicación receptiva	*Ninguno*	16	-	$F(3,64)=3.85$, $p=.013$
	Primaria	14.67	1.49	
	Secundaria	15.47	1.54	
	Universitaria	16.23	1.42	
Coeficiente comunicación receptiva	*Ninguno*	106.94	-	$F(3,64)=2.81$, $p=.046$
	Primaria	89.93	11.16	
	Secundaria	99.19	13.36	
	Universitaria	105.01	14.08	

Tabla 44. Medias de puntuaciones y coeficientes obtenidos en distintas áreas según nivel educacional paterno.

Área	*Retraso del desarrollo*	*Ningún estudio*	*Primaria*	*Secundaria*	*Universit.*	
Personal -social	*Si*	0%	50%	25%	38.5%	*S/N*
	No	100%	50%	75%	61.5%	
Adaptativa	*Si*	0%	44.4%	30.6%	53.8%	*S/N*
	No	100%	55.6%	69.4%	46.2%	
Motora gruesa	*Si*	0%	50%	58.3%	53.8%	*S/N*
	No	100%	50%	41.7%	46.2%	
Motora fina	*Si*	0%	83.3%	52.8%	76.9%	$\chi2(3, N=68)=7.66$, $p=.05$
	No	100%	16.7%	47.2%	23.1%	
Motora total	*Si*	0%	66..7%	55.6%	53.8%	*S/N*
	No	100%	33.3%	44.4%	46.2%	
Comunicación receptiva	*Si*	0%	94.4%	55.6%	46.2%	$\chi2(3, N=68)=11.80$, $p=.008$
	No	100%	5.6%	44.4%	53.8%	
Comunicación expresiva	*Si*	0%	61.1%	25%	30.8%	$\chi2(3, N=68)=7.58$, $p=.05$
	No	100%	38.9%	75%	69.2%	
Comunicación total	*Si*	0%	77.8%	47.2%	53.8%	*S/N*
	No	100%	22.2%	52.8%	46.2%	
Cognitiva	*Si*	0%	38.9%	5.6%	23.1%	$\chi2(3, N=68)=9.68$, $p=.021$
	No	100%	61.1%	94.4%	76.9%	
Global	*Si*	0%	83.3%	14.4%	69.2%	$\chi2(3, N=68)=9.54$, $p=.023$
	No	100%	16.7%	55.6%	30.8%	

Tabla 45. Distribución del retraso del desarrollo en cada una de las áreas en función del nivel educacional paterno.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Situación laboral materno	MD	SD	
Coeficiente Motora Gruesa	Activo Desempleada	106.20 95.24	19.10 25.37	$t(66)=-2.01$, $p=.048$
Coeficiente comunicación receptiva	Activo Desempleada	101.97 94.10	13.64 10.74	$t(66)=-2.47$, $p=.016$
Coeficiente Total	Activo Desempleada	100.50 93.88	13.58 12.09	$t(66)=-2.01$, $p=.048$

Tabla 46. Medias de puntuaciones y coeficientes obtenidos en distintas áreas según situación laboral materna.

Área	Situación laboral materna	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	Desempleada Activo	40% 27.9%	60% 72.1%	S/N
Adaptativa	Desempleada Activo	48% 30.2%	52% 69.8%	S/N
Motora gruesa	Desempleada Activo	68% 41.9%	32% 58.1%	$\chi2(1, N=68)=4.32$, $p=.038$
Motora fina	Desempleada Activo	72% 55.8%	28% 44.2%	S/N
Motora total	Desempleada Activo	72% 44.2%	28% 55.8%	$\chi2(1, N=68)=4.93$, $p=.026$
Comunicación receptiva	Desempleada Activo	80% 51.2%	20% 48.8%	$\chi2(1, N=68)=5.56$, $p=.018$
Comunicación expresiva	Desempleada Activo	48% 23.3%	52% 76.7%	$\chi2(1, N=68)=4.42$, $p=.035$
Comunicación total	Desempleada Activo	72% 44.2%	28% 55.8%	$\chi2(1, N=68)=4.93$, $p=.026$
Cognitiva	Desempleada Activo	20% 11.6%	80% 88.4%	S/N
Global	Desempleada Activo	72% 46.5%	28% 53.5%	$\chi2(1, N=68)=4.16$, $p=.041$

Tabla 47. Distribución del retraso del desarrollo en cada una de las áreas en función de la situación laboral materna.

Área	Situación laboral paterna	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	Desempleada Activo	50% 31%	50% 69%	S/N
Adaptativa	Desempleada Activo	37.5% 39.7%	62.5% 60.3%	S/N
Motora gruesa	Desempleada Activo	50% 53.4%	50% 46.6%	S/N
Motora fina	Desempleada Activo	100% 58.6%	0% 41.7%	$\chi2(1, N=66)=5.20$, $p=.023$
Motora total	Desempleada Activo	87.5% 51.7%	12.5% 48.3%	$\chi2(1, N=66)=3.65$, $p=.05$
Comunicación receptiva	Desempleada Activo	75% 60.3%	25% 39.7%	S/N
Comunicación expresiva	Desempleada Activo	62.5% 31%	37.5% 69%	S/N
Comunicación total	Desempleada Activo	62.5% 53.4%	37.5% 46.6%	S/N
Cognitiva	Desempleada Activo	12.5% 17.2%	87.5% 82.8%	S/N
Global	Desempleada Activo	75% 56.9%	25% 43.1%	S/N

Tabla 48. Distribución del retraso del desarrollo en cada una de las áreas en función de la situación laboral paterna.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Nivel socioeconómico	MD	SD	
Puntuación Adaptativa	Bajo	32.80	5.77	
	Medio	36.85	4.07	$F(2,65)=4.23$, $p=.019$
	Alto	38.23	.95	
Puntuación Motora Gruesa	Bajo	14.80	2.93	
	Medio	16.63	1.57	F(2,65)=4.57, $p=.014$
	Alto	17	1.15	
Puntuación Motora Total	Bajo	33	5.41	
	Medio	36.13	3.28	$F(2,65)=3.61$, $p=.032$
	Alto	37.50	2.88	
Puntuación comunicación Receptiva	Bajo	14.40	1.64	
	Medio	15.44	1.46	$F(2,65)=5.50$, $p=.006$
	Alto	17.25	.95	
Puntuación Comunicación Expresiva	Bajo	14.80	2.82	
	Medio	16.30	1.66	$F(2,65)=3.90$, $p=.025$
	Alto	17.50	1	
Puntuación Comunicación Total	Bajo	26.20	4.34	
	Medio	31.74	2.85	$F(2,65)=5.20$, $p=.008$
	Alto	34.75	1.89	
Puntuación Global	Bajo	163.80	16.10	
	Medio	175.15	12.70	$F(2,65)=3.95$, $p=.024$
	Alto	181.50	5.74	
Coeficiente Adaptativa	Bajo	84.05	25.17	
	Medio	104.50	19.86	$F(2,65)=4.47$, $p=.015$
	Alto	107.73	7.16	
Coeficiente Motora Gruesa	Bajo	84.43	32.31	
	Medio	103.59	18.690	$F(2,65)=3.53$, $p=.035$
	Alto	104.87	15.70	
Coeficiente Comunicación Receptiva	Bajo	89.20	11.01	
	Medio	98.26	13.54	$F(2,65)=5.05$, $p=.009$
	Alto	113.18	5.70	
Coeficiente Comunicación Expresiva	Bajo	90.43	23.16	
	Medio	106.43	18.03	$F(2,65)=3.84$, $p=.026$
	Alto	115.08	6.65	
Coeficiente Comunicación Total	Bajo	86.81	19.21	
	Medio	98.77	15.80	$F(2,65)=4.26$, $p=.018$
	Alto	113.10	7.92	
Coeficiente Global	Bajo	85.55	14.01	
	Medio	98.39	13.31	$F(2,65)=4.50$, $p=.015$
	Alto	103.06	5.31	

Tabla 49. Medias de puntuaciones y coeficientes obtenidos en distintas áreas según variable nivel socioeconómico.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Nivel Socioeconómico	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal - social	Bajo	40%	60%	
	Medio	33.3%	66.7%	S/N
	Alto	25%	75%	
Adaptativa	Bajo	70%	30%	
	Medio	33.3%	66.7%	S/N
	Alto	25%	75%	
Motora gruesa	Bajo	70%	30%	
	Medio	51.9%	48.1%	S/N
	Alto	50%	50%	
Motora fina	Bajo	80%	20%	
	Medio	63%	37%	S/N
	Alto	50%	50%	
Motora total	Bajo	70%	30%	
	Medio	55.6%	44.4%	S/N
	Alto	50%	50%	
Comunicación receptiva	Bajo	90%	10%	
	Medio	64.8%	35.2%	$\chi2(2, N=68)=10.13, p=.006$
	Alto	0%	100%	
Comunicación expresiva	Bajo	70%	30%	
	Medio	31.5%	68.5%	$\chi2(2, N=68)=7.80, p=.020$
	Alto	0%	100%	
Comunicación total	Bajo	70%	30%	
	Medio	59.3%	40.7%	$\chi2(2, N=68)=6.11, p=.047$
	Alto	0%	100%	
Cognitiva	Bajo	30%	70%	
	Medio	16.7%	83.3%	S/N
	Alto	0%	100%	
Global	Bajo	90%	10%	
	Medio	53.7%	46.3%	S/N
	Alto	50%	50%	

Tabla 50. Distribución del retraso del desarrollo en cada una de las áreas en función del nivel socioeconómico.

6.3.9. Test Screening Batelle y situación familiar

La situación de padres separados generó una diferencia significativa en las medias encontradas en el coeficiente del área de comunicación expresiva (padres separados *MD*=97.71, *SD*=±19.94 vs padres no separados *MD*=107.92, *SD*=±18.21, *t*(67)=2.08 *p*=.041). Aunque en las otras áreas no se alcanzó significación, las medias en puntuaciones y coeficientes tendían a ser menores cuando los padres estaban separados.

A pesar de encontrar solo un incremento significativo del porcentaje de retraso del desarrollo global en aquellos niños de padres separados, en el resto de las áreas también existió una tendencia de aumento de porcentaje de retraso de desarrollo (tabla número 51). La familia monoparental o biparental no marcó diferencias en los resultados obtenidos, así como en el aumento de porcentaje de retrasos del desarrollo.

El número de hijos no marcó diferencias en las puntuaciones o coeficientes de las distintas áreas. Sin embargo, existió una disminución significativa en el porcentaje de retraso

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

madurativo, tanto en el área motora gruesa como motora total, cuando las familias tenían tres hijos (tabla número 52). El orden en los hermanos tampoco presentó diferencias en los resultados, tan solo en el porcentaje de retraso del desarrollo en el área cognitiva (tabla número 53).

Área	Padres separados	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal - social	No	31.3%	68.8%	S/N
	Si	38.1%	61.9%	
Adaptativa	No	35.4%	64.6%	S/N
	Si	42.9%	57.1%	
Motora gruesa	No	50%	50%	S/N
	Si	61.9%	38.1%	
Motora fina	No	62.5%	37.5%	S/N
	Si	66.7%	33.3%	
Motora total	No	54.2%	45.8%	S/N
	Si	61.9%	38.1%	
Comunicación receptiva	No	62.5%	37.5%	S/N
	Si	66.7%	33.3%	
Comunicación expresiva	No	29.2%	70.8%	S/N
	Si	47.6%	52.4%	
Comunicación total	No	54.2%	45.8%	S/N
	Si	61.9%	38.1%	
Cognitiva	No	16.7%	83.3%	S/N
	Si	19%	81%	
Global	No	47.9%	52.1%	$\chi2(1, N=70)=7.86, p=.020$
	Si	81%	19%	

Tabla 51. Distribución del retraso del desarrollo en cada una de las áreas en función de la variable padres separados.

Área	Número hijos	Retraso	Ausencia de retraso	
Motora gruesa	1	63.3%	36.7%	$\chi2(3, N=70)=8.60, p=.035$
	2	60%	40%	
	3	16.7%	83.3%	
	4	33.3%	66.7%	
Motora total	1	73.3%	26.7%	$\chi2(3, N=70)=9.11, p=.028$
	2	48%	52%	
	3	25%	75%	
	4	66.7%	33.3%	

Tabla 52. Distribución del retraso del desarrollo en cada una de las áreas en función del número de hijos.

Área	Orden hermanos	Retraso	Ausencia de retraso	
Cognitiva	Primero	9.1%	90.9%	$\chi2(2, N=70)=7.23, p=.027$
	Segundo	36.8%	63.2%	
	Tercero	14.3%	85.7%	

Tabla 53. Distribución del retraso del desarrollo en área cognitiva en función del orden de los hermanos.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6.3.10. Test Screening Batelle y antecedentes personales/obstétricos

La talla y el peso materno no presentaron influencia en los resultados obtenidos, así como el antecedente del uso de una técnica de reproducción asistida. La paridad de la paciente, de manera similar al número de hijos, marcó diferencias en el porcentaje de retraso del área cognitiva. De esta manera, aquellas pacientes primíparas presentaban la tasa más baja de retraso cognitivo (tabla número 54). Es preciso tener en cuenta que en solo dos casos las pacientes eran cuartíparas, por lo que es necesario tomar esos resultados con cautela

El antecedente de RCIU anterior marcó diferencias tanto en las puntuaciones como en los coeficientes de las áreas personal social, motora gruesa y motora total, presentando mejores resultados en aquellos niños cuyas madres habían tenido otro hijo con RCIU (tabla número 55). En los resultados que no alcanzaron significación, existió una tendencia a mejores resultados en las pacientes que habían tenido el antecedente de una RCIU anterior. Es necesario tomar estos datos con cautela, ya que solo en 7 pacientes se presentó este antecedente.

De manera similar, existió una disminución del porcentaje de retraso en aquellos niños en la que sus madres habían tenido antecedente de RCIU anterior en las áreas motora gruesa, motora total y de comunicación expresiva. Esta tendencia se mantuvo en las áreas personal social, adaptativa, motora fina, cognitiva y global, aunque sin alcanzar significación (tabla número 56).

Área	*Paridad*	*Retraso*	*Ausencia de retraso*	
Cognitiva	*Primípara*	9.3%	90.7%	$\chi 2(2, N=70)=7.23, p=.027$
	Secundípara	27.8%	72.2%	
	Tercípara	14.3%	85.7%	
	Cuartípara	100%	0%	

Tabla 54. Distribución del retraso del desarrollo en área cognitiva en función de la paridad.

Área	*RCIU anterior*	*MD*	*SD*	
Puntuación personal-social	*No*	37.84	2.95	$t(32,26)=-2.44, p=.001$
	Si	39.57	.78	
Puntuación Motora gruesa	*No*	16.29	1.94	$t(17,36)=-3.77, p=.001$
	Si	17.71	.75	
Puntuación Motora total	*No*	35.58	3.89	$t(17,64)=-3.60, p=.002$
	Si	38.29	1.49	
Coeficiente Personal-Social	*No*	103.68	21.96	$t(67)=-3.69, p=.011$
	Si	118.54	10.97	
Coeficiente Motora Gruesa	*No*	99.92	22.29	$t(67)=-2.18, p=.033$
	Si	118.65	11.11	
Coeficiente Motora Total	*No*	95.16	18.14	$t(67)=-2.02, p=.047$
	Si	109.31	8.88	

Tabla 55. Media de puntuaciones y coeficientes obtenidos en cada una de las áreas en función de la variable RCIU anterior.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	RCIU anterior	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal - social	No	33.9%	66.1%	S/N
	Si	14.3%	85.7%	
Adaptativa	No	37.1%	62.9%	S/N
	Si	28.6%	71.4%	
Motora gruesa	No	56.5%	43.5%	χ2(1, *N*=69)=4.48, *p*=.034
	Si	14.3%	85.7%	
Motora fina	No	64.5%	35.5%	S/N
	Si	42.9%	57.1%	
Motora total	No	59.7%	40.3%	χ2(1, *N*=69)=5.23, *p*=.022
	Si	14.3%	85.7%	
Comunicación receptiva	No	62.9%	37.1%	S/N
	Si	57.1%	42.9%	
Comunicación expresiva	No	38.7%	61.3%	χ2(1, *N*=69)=4.15, *p*=.042
	Si	0%	100%	
Comunicación total	No	56.5%	43.5%	S/N
	Si	57.1%	42.9%	
Cognitiva	No	17.7%	82.3%	S/N
	Si	14.3%	85.7%	
Global	No	59.7%	40.3%	S/N
	Si	28.6%	71.4%	

Tabla 56. Distribución del retraso del desarrollo en cada una de las áreas en función del antecedente RCIU anterior.

6.3.11. Test Screening Batelle y Desarrollo de la gestación

La concentración de BCHG (Moms) presentó una correlación negativa con la puntuación en el área de comunicación receptiva (*r*=-.395, *p*=.021) y en el área de comunicación total (*r*=-.356, *p*=.039), así con los coeficientes en el área de comunicación receptiva (*r*=-.356, *p*=.039) y del área de comunicación total (*r*=-.346, *p*=.045). Consecuentemente, se pudo objetivar una diferencia de las concentraciones medias de BHCG entre las pacientes con niños con retraso del desarrollo en estas dos áreas: área de comunicación receptiva (retraso *MD*= 1.56 Moms, *SD*=± 1.08 vs no retraso *MD*= .82, *SD*=±.33, *t*(32)= 2.36, *p*=.024) y área de comunicación total (retraso *MD*= 1.56 Moms, *SD*= ±1.09 vs no retraso *MD*= .88, *SD*=±.43, *t*(32)= 2.20, *p*=.035). No existieron diferencias en la concentración de PAPP-A (Moms) al evaluar los resultados.

Se encontraron mejores resultados en la puntuación del área adaptativa y en los coeficientes de las áreas adaptativa, comunicación total y cognitiva en las pacientes que no se habían realizado una amniocentesis (tabla número 57). Esta tendencia se mantuvo en el resto de las áreas al evaluar tanto puntuaciones como coeficientes, pero sin alcanzar significación estadística.

Al analizar los porcentajes de retraso del desarrollo en las pacientes que se realizaron amniocentesis, se pudo detectar un aumento del porcentaje de retraso del área adaptativa y

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

cognitiva. Esta tendencia se mantuvo en el resto de las áreas, aunque sin alcanzar significación (tabla número 58). Es necesario recordar, que de las 8 pacientes que se realizaron una amniocentesis, 6 de ellas fue debido a una RCIU severa, por lo que estaríamos seleccionando a una población más desfavorable.

La presencia de uterinas patológicas no marcó diferencias significativas en los resultados, aunque existió una leve tendencia de un aumento de la frecuencia de el retraso del desarrollo en el área personal social, adaptativa, motora fina, motora total, comunicación receptiva, comunicación total, cognitiva y global en aquellas pacientes que habían presentado uterinas patológicas en el segundo trimestre.

Fumar durante el embarazo no determinó diferencias en los resultados, aunque existió una tendencia no significativa a peores puntuaciones y coeficientes en las distintas áreas cuando la paciente fumó durante la gestación. Esto no se reflejó en aumento del porcentaje de retraso en las distintas áreas. El número de cigarrillos fumados no causó diferencia en los resultados. Sin embargo, cuando existió la presencia de fumadores en el núcleo familiar del niño, a pesar de no causar diferencias significativas en las puntuaciones y coeficientes, si se reflejó en un aumento de porcentaje de niños con retraso en el área motora total (76.2% vs 46.9%, $\chi 2(1, N=70) = 5.09$, $p=.024$). Esta tendencia quedó reflejada también en las áreas personal-social, las subáreas motoras y las áreas de comunicación, sin alcanzar significación estadística.

La depresión postparto se reflejó en una afectación de las puntuaciones y coeficientes del área personal-social (tabla número 59), que también se vio reflejada en un aumento del porcentaje de niños con retraso en esta área (tabla número 60). Aunque no se alcanzó significación, también existió una tendencia a un aumento del porcentaje de retraso en las áreas motoras y global en aquellas pacientes que habían presentado algún episodio de depresión postparto.

Área	*Amniocentesis*	*MD*	*SD*	
Puntuación Adaptativa	*No*	37	3.64	$t(64)=2.87$, $p=.006$
	Si	32.38	7.65	
Coeficiente *Adaptativa*	*No*	105.24	19.19	$t(64)=2.93$, $p=.005$
	Si	82.75	27.66	
Coeficiente Comunicación Total	*No*	98.97	15.26	$t(64)=2.18$, $p=.033$
	Si	85.53	23.16	
Coeficiente Cognitiva	*No*	108.36	11.17	$t(64)=2.56$, $p=.013$
	Si	96.67	17.81	
Coeficiente global	*No*	98.55	12.7	$t(64)=2.74$, $p=.008$
	Si	84.58	21.92	

Tabla 57. Medias de puntuaciones y coeficientes obtenidos en función de la variable amniocentesis.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Amniocentesis	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal - social	No	34.5%	65.5%	S/N
	Si	37.5%	62.5%	
Adaptativa	No	31%	69%	χ2(1, N=66)=5.87, p=.015
	Si	75%	25%	
Motora gruesa	No	51.7%	48.3%	S/N
	Si	75%	25%	
Motora fina	No	63.8%	36.2%	S/N
	Si	75%	25%	
Motora total	No	55.2%	44.8%	S/N
	Si	75%	25%	
Comunicación receptiva	No	62.1%	37.9%	S/N
	Si	87.5%	12.5%	
Comunicación expresiva	No	34.5%	65.5%	S/N
	Si	50%	50%	
Comunicación total	No	55.2%	44.8%	S/N
	Si	87.5%	12.5%	
Cognitiva	No	12.1%	87.9%	χ2(1, N=66)=7.28, p=.007
	Si	50%	50%	
Global	No	55.2%	44.8%	S/N
	Si	75%	25%	

Tabla 58. Distribución del retraso del desarrollo en cada una de las áreas en función de la variable amniocentesis.

Área	Depresión postparto	MD	SD	
Puntuación Personal-Social	No	38.45	2.62	t(68)=2.66, p=.010
	Si	36.29	3.09	
Coeficiente Personal-Social	No	108.90	19.84	t(68)=3.25, p=.002
	Si	89.38	21.10	

Tabla 59. Medias obtenidas en puntuación y coeficiente en área personal-social según la variable depresión postparto.

Área	Depresión postparto	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	No	26.8%	73.2%	χ2(1, N=70)=4.67, p=.031
	Si	57.1%	42.9%	

Tabla 60. Distribución del retraso del desarrollo en el área personal-social en función de la variable depresión postparto.

6.3.12. Test Screening Batelle y características diagnósticas RCIU

Se pudo observar una correlación positiva entre las semanas diagnósticas de la RCIU y las puntuaciones en el área adaptativa (*r*= .415, *p*= <.001), motora gruesa (*r*= .388, *p*=<.001), motora fina (*r*=.437, *p*=<.001), motora total (*r*= .473, *p*=<.001), cognitiva (*r*= .441, *p*=<.001) y área global (*r*= .455, *p*=<.001). Se mantuvieron al evaluar los coeficientes de desarrollo en el área adaptativa (*r*= .374, *p*=.002), motora gruesa (*r*= .335, *p*=.005), motora fina (*r*= .393, *p*=.001), motora total (*r*= .432, *p*=<.001), cognitiva (*r*= .332, *p*=.005) y área global (*r*= .424, *p*=<.001).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Estas asociaciones también se presentaron entre el peso fetal estimado al diagnóstico y las puntuaciones en el área adaptativa (*r*= .387, *p*=.001), motora gruesa (*r*= .380, *p*=.001), motora fina (*r*= .420, *p*=<.001), motora total (*r*= .458, *p*=<.001), cognitiva (*r*= .405, *p*=.001) y área global (*r*= .433, *p*=<.001). Se mantuvieron al evaluar los coeficientes de desarrollo en estas áreas: adaptativa (*r*= .354, *p*=.003), motora gruesa (*r*= .341, *p*=.004), motora fina (*r*= .429, *p*=<.001), motora total (*r*= .314, *p*=.009), cognitiva (*r*= .416, *p*=.009) y área global (*r*= .416, *p*=<.001). No se objetivó ninguna relación al evaluar los percentiles de peso al diagnóstico.

Cuando se analizó la media en la semana de diagnóstico y peso fetal estimado al diagnóstico, se evidenció que aquellos que presentaron retraso en el área adaptativa, motoras y global fueron diagnosticados antes y con un peso estimado menor. El percentil sólo fue significativamente menor en el área motora fina y motora total (tabla número 61, 62 y 63).

A pesar de que el área cognitiva presentó una correlación positiva con la semana gestacional y el peso fetal estimado al diagnóstico, no se vieron posteriormente diferencias en las medias entre los niños que presentaban retraso o no en esta área. Las áreas personal-social y de comunicación tampoco se vieron influenciadas por estas variables.

La presencia de preeclampsia no afectó significativamente a los resultados en puntuaciones y coeficientes de las distintas áreas. Sin embargo, aquellas pacientes con preeclampsia tendieron a tener coeficientes menores en todas las áreas, salvo en el área de comunicación. Este hallazgo no alcanzó la significación. Al analizar la asociación de preeclampsia con los porcentajes de retraso, interesantemente se observaron mejores resultados en el área de comunicación total en aquellas pacientes que habían tenido preeclampsia. En el resto de las subáreas de comunicación esta tendencia se mantuvo, aunque sin significación. Sin embargo, en las áreas personal-social, adaptativa, motoras, y global la tendencia fue inversa (tabla número 64).

Igualmente, a lo observado con la semana al diagnóstico, tanto puntuaciones como coeficientes fueron significativamente menores cuando la restricción de crecimiento fue diagnosticada de manera precoz (tabla número 65).

Al fijarnos en los porcentajes de retraso, se objetivó un aumento significativo en las áreas motora fina, motora total y global en aquellos niños que habían tenido un diagnóstico precoz. Esta tendencia se mantuvo en el área motora gruesa, aunque sin alcanzar significación (tabla número 66).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Retraso del desarrollo	MD	SD	
Adaptativa	Si	30.75	4.52	$t(67)=-3.94$, $p=<.001$
	No	34.59	3.50	
Motora Gruesa	Si	31.94	4.64	$t(67)=-2.49$, $p=.015$
	No	34.48	3.51	
Motora Fina	Si	31.89	4.27	$t(67)=-3.42$, $p=.001$
	No	35.34	3.48	
Motora total	Si	31.79	4.53	$t(67)=-3.16$, $p=.002$
	No	34.90	3.31	
Global	Si	31.66	4.27	$t(67)=-3.62$, $p=.001$
	No	35.18	3.51	

Tabla 61. Medias de semana gestacional al diagnóstico en función de la presencia de retraso de desarrollo en cada una de las áreas.

Área	Retraso del desarrollo	MD	SD	
Adaptativa	Si	1304.73	657.03	$t(66)=-3.27$, $p=.002$
	No	1809.31	591.12	
Motora Gruesa	Si	1439.46	683.65	$t(66)=-2.50$, $p=.015$
	No	1827.55	572.74	
Motora Fina	Si	1433.09	617.83	$t(66)=-3.32$, $p=.001$
	No	1952.42	611.67	
Motora total	Si	1415.15	653.65	$t(66)=-2.37$, $p=.003$
	No	1887	575.34	
Global	Si	1408.20	639.61	$t(66)=-3.33$, $p=.001$
	No	1913.79	578.69	

Tabla 62. Medias de peso fetal estimado al diagnóstico en función de la presencia de retraso de desarrollo en cada una de las áreas.

Área	Retraso del desarrollo	MD	SD	
Motora Fina	Si	1.37	1.71	$t(65)=-2.36$, $p=.021$
	No	2.67	2.77	
Motora total	Si	1.29	1.60	$t(65)=-2.37$, $p=.020$
	No	2.55	2.70	

Tabla 63. Medias de percentil de peso fetal al diagnóstico en función de la presencia de retraso de desarrollo en cada una de las áreas.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Preeclampsia	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal - social	No	28.3%	71.7%	S/N
	Si	41.7%	58.3%	
Adaptativa	No	30.4%	69.6%	S/N
	Si	50%	50%	
Motora gruesa	No	45.7%	54.3%	S/N
	Si	66.7%	33.3%	
Motora fina	No	58.7%	41.3%	S/N
	Si	70.8%	29.2%	
Motora total	No	52.2%	47.8%	S/N
	Si	62.5%	37.5%	
Comunicación receptiva	No	67.4%	32.6%	S/N
	Si	54.2%	45.8%	
Comunicación expresiva	No	41.3%	58.7%	S/N
	Si	20.8%	79.2%	
Comunicación total	No	65.2%	34.8%	$\chi 2(1, N=70)=4.91, p=.027$
	Si	37.5%	62.5%	
Cognitiva	No	17.4%	82.6%	S/N
	Si	16.7%	83.3%	
Global	No	50%	50%	S/N
	Si	70.8%	29.2%	

Tabla 64. Distribución del retraso del desarrollo en el área personal-social en función de la variable preeclampsia.

Área	Diagnostico	MD	SD	
Puntuación adaptativa	Precoz	34.91	4.45	$t(67)=-1.99, p=.05$
	Tardío	37.13	4.31	
Puntuación Motora gruesa	Precoz	15.61	2.35	$t(67)=-2.55, p=.012$
	Tardío	16.80	1.50	
Puntuación Motora fina	Precoz	18.57	2.19	$t(67)=-2.24, p=.028$
	Tardío	19.83	2.20	
Puntuación Motora total	Precoz	34.17	4.07	$t(67)=-2.65, p=.010$
	Tardío	36.63	3.38	
Puntuación global	Precoz	169.39	13.25	$t(67)=-2.08, p=.041$
	Tardío	176.48	13.34	
Coeficiente Adaptativa	Precoz	93.83	22.09	$t(67)=-2.31, p=.024$
	Tardío	106.01	19.91	
Coeficiente Motora Gruesa	Precoz	92.54	24.93	$t(67)=-2.38, p=.020$
	Tardío	105.42	19.09	
Coeficiente Motora fina	Precoz	88.88	16.18	$t(67)=-2.35, p=.022$
	Tardío	99.47	18.30	
Coeficiente Motora Total	Precoz	88.45	17.56	$t(67)=-2.64, p=.010$
	Tardío	99.92	16.67	
Coeficiente global	Precoz	91.51	12.63	$t(67)=-2.43, p=.018$
	Tardío	99.92	13.94	

Tabla 65. Medias en puntuaciones y coeficientes en cada una de las áreas en función del momento del diagnóstico de la RCIU.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Diagnóstico	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal - social	Precoz	34.8%	65.2%	S/N
	Tardío	32.6%	67.4%	
Adaptativa	Precoz	60.9%	39.1%	χ2(1, N=69)=7.9, p=.005
	Tardío	26.1%	73.9%	
Motora gruesa	Precoz	69.6%	30.4%	S/N
	Tardío	45.7%	54.3%	
Motora fina	Precoz	82.6%	17.4%	χ2(1, N=69)=5.3, p=.021
	Tardío	54.3%	45.7%	
Motora total	Precoz	78.3%	21.7%	χ2(1, N=69)=6.63, p=.010
	Tardío	45.7%	54.3%	
Comunicación receptiva	Precoz	65.2%	34.8%	S/N
	Tardío	63%	37%	
Comunicación expresiva	Precoz	30.4%	69.6%	S/N
	Tardío	37%	63%	
Comunicación total	Precoz	65.2%	34.8%	S/N
	Tardío	52.2%	47.8%	
Cognitiva	Precoz	21.7%	78.3%	S/N
	Tardío	15.2%	84.8%	
Global	Precoz	73.9%	26.1%	χ2(1, N=69)=3.59, p=.05
	Tardío	50%	50%	

Tabla 66. Distribución del retraso del desarrollo en las distintas áreas en función del momento del diagnóstico de la RCIU.

6.3.13. Test Screening Batelle y evolución de los fetos RCIU

La tabla número 67 sintetiza las correlaciones encontradas entre los percentiles de la AU, ACM e ICP y las puntuaciones y coeficientes de las distintas áreas.

Se encontró que aquellos niños con retraso de las áreas adaptativa y motora fina presentaban percentiles de la ACM menores que aquellos niños en los que no existían retraso de estas áreas. De manera similar ocurrió en el área motora gruesa y de desarrollo global, donde se observaron percentiles medios menores de la ACM e ICP, así como percentiles mayores de la AU en los niños que presentaban retraso de estas áreas (tabla número 68).

Al evaluar los percentiles patológicos de cada una de las arterias, así como del ICP, encontramos los siguientes hallazgos:

- La presencia de un percentil patológico de la AU (percentil>95) se asoció significativamente a menores puntuaciones del área adaptativa, motora fina, motora total y global, así como menores coeficientes de desarrollo en las áreas adaptativa, motora total y global (tabla número 69). En general, los coeficientes tendieron a ser menores en aquellos casos de AU patológica en todas las áreas (sin significación) y siendo más pronunciado en las áreas adaptativa, personal-social y motoras. Estos hallazgos pudieron traducirse en un aumento en el porcentaje de retraso en los pacientes con AU patológicas en las áreas personal-social,

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

adaptativa, motoras, comunicación receptiva, comunicación total y desarrollo global. Pero solo se alcanzó significación en las áreas adaptativa, motora fina y global (tabla número 70).

- La presencia de una ACM patológica (P<5), se asoció significativamente a puntuaciones menores en las áreas personal-social y global, así como peores coeficientes en el área personal social (tabla número 71). En general los coeficientes fueron peores cuando este vaso presentaba un percentil patológico, aunque sin alcanzar significación. Cuando se evaluó los porcentajes de retraso del desarrollo, se objetivo un aumento de porcentaje de retraso en las áreas personal-social, adaptativa, motoras, cognitiva y global, aunque solo se alcanzó significación en el área adaptativa (tabla número 72).
- La presencia de un ICP patológico (P<5), se asoció con peores resultados en los coeficientes de desarrollo de las áreas personal-social y cognitiva (tabla número 73). A pesar de no alcanzar significación, en las áreas adaptativa, motoras, de comunicación receptiva, comunicación total y global, se obtuvieron peores resultados en sus coeficientes de desarrollo cuando el ICP fue patológico. Cuando se evaluó el porcentaje de retraso del desarrollo, estos fueron significativamente mayor en las áreas personal-social, motora gruesa y global cuando esta ratio fue patológica. Esta tendencia se mantuvo en las áreas motoras y adaptativa, aunque sin significación (tabla número 74).

Debido a los pocos casos de DV registrados, no se pueden sacar conclusiones relevantes. El volumen de líquido amniótico no se asoció con diferencias en los resultados obtenidos.

Doppler	*Puntuación/coeficiente área*	
Percentil AU	*Puntuación Motora Gruesa*	*r*= -.248, *p*=.046
	Coeficiente Motora Gruesa	*r*= -.315 , *p*=.011
	Coeficiente Motora Total	*r*= -.307, *p*=.013
	Coeficiente Cognitiva	*r*= -.265, *p*=.033
	Coeficiente Global	*r*= -.301, *p*=.015
Percentil ACM	*Puntuación Cognitiva*	*r*= .318, *p*= .014
	Puntuación Global	*r*= .327, *p*=.011
Percentil ICP	*Puntuación Adaptativa*	*r*= .255, *p*=.047
	Puntuación Cognitiva	*r*= .255, *p*=.047
	Puntuación Global	*r*= .320, *p*=.012
	Coeficiente Adaptativa	*r*= .308, *p*=.016
	Coeficiente Comunicación Receptiva	*r*= .263, *p*=.040
	Coeficiente Cognitiva	*r*= .288, *p*=.025
	Coeficiente Global	*r*= .362, *p*=.004

Tabla 67. Correlaciones entre los percentiles de la arteria umbilical, arteria cerebral media e índice cerebro-placentario con las puntuaciones y coeficientes de las distintas áreas de desarrollo evaluadas

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Doppler		MD	SD	
Adaptativa	ACM	Retraso	7.04	1.11	$t(57)=-2.53$, $p=.014$
		Ausencia Retraso	21.63	26.55	
Motora Gruesa	AU	Retraso	68.89	27.78	$t(63)=2.37$, $p=.021$
		Ausencia Retraso	52.93	26	
	ACM	Retraso	10.38	17.45	$t(57)=-2.01$, $p=.049$
		Ausencia Retraso	22	26.11	
	ICP	Retraso	9.09	21.29	$t(59)=-1.94$, $p=.05$
		Ausencia Retraso	20.18	23.31	
Motora Fina	ACM	Retraso	11.30	17.19	$t(57)=-2.55$, $p=.013$
		Ausencia Retraso	27.50	30.94	
Global	AU	Retraso	68.82	29.47	$t(63)=2.7$, $p=.009$
		Ausencia Retraso	50.58	21.68	
	ACM	Retraso	9.62	11.90	$t(57)=-2.82$, $p=.007$
		Ausencia Retraso	25.91	31.68	
	ICP	Retraso	9.03	17.64	$t(59)=-2.27$, $p=.027$
		Ausencia Retraso	22.13	27.46	

Tabla 68. Medias de percentiles de AU, ACM e ICP en función de la presencia de retraso de desarrollo en cada área.

Área	Doppler AU	MD	SD	
Puntuación Adaptativa	Normal	36.82	4.28	$t(63)=2.12$, $p=.038$
	Patológico	34	4.86	
Puntuación Motora Fina	Normal	19.59	2.12	$t(63)=2.04$, $p=.045$
	Patológico	18.21	2.57	
Puntuación Motora total	Normal	36.18	3.57	$t(63)=2.12$, $p=.038$
	Patológico	33.79	4.3	
Puntuación Global	Normal	175.29	13.21	$t(63)=2$, $p=.049$
	Patológico	167.14	14.34	
Coeficiente Adaptativa	Normal	104.11	20.89	$t(63)=2.24$, $p=.028$
	Patológico	89.91	21.07	
Coeficiente Motora Total	Normal	97.88	17.89	$t(63)=2.02$, $p=.047$
	Patológico	87.17	16.13	
Coeficiente Global	Normal	98.30	14.13	$t(63)=2.02$, $p=.047$
	Patológico	89.90	12.05	

Tabla 69. Media de las puntuaciones y coeficientes en cada área en función del Doppler AU patológico.

Área	Doppler AU	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	Normal	29.4%	70.6%	*S/N*
	Patológico	50%	50%	
Adaptativa	Normal	33.3%	66.7%	$\chi2(1, N=65)=4.38$, $p=.036$
	Patológico	64.3%	35.7%	
Motora gruesa	Normal	49%	51%	*S/N*
	Patológico	71.4%	28.6%	
Motora fina	Normal	60.8%	39.2%	$\chi2(1, N=65)=5.16$, $p=.023$
	Patológico	92.9%	7.1%	
Motora total	Normal	52.9%	47.1%	*S/N*
	Patológico	71.4%	28.6%	
Comunicación receptiva	Normal	58.8%	41.2%	*S/N*
	Patológico	78.6%	21.4%	
Comunicación expresiva	Normal	37.3%	62.7%	*S/N*
	Patológico	28.6%	71.4%	
Comunicación total	Normal	56.9%	45.1%	*S/N*
	Patológico	64.3%	35.7%	
Cognitiva	Normal	17.6%	82.4%	*S/N*
	Patológico	21.4%	78.6%	
Global	Normal	52.9%	47.1%	$\chi2(1, N=65)=4.91$, $p=.027$
	Patológico	85.7%	14.3%	

Tabla 70. Distribución del retraso de desarrollo en cada área en función de la presencia de AU patológica.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Doppler ACM	MD	SD	
Puntuación Personal Social	Normal Patológico	38.90 37.38	1.37 2.79	*t*(57)=-2.66, *p*=.010
Puntuación Global	Normal Patológico	176.90 170.93	10.42 11.87	*t*(57)=-2.05, *p*=.045
Coeficiente Personal-Social	Normal Patológico	110.41 99.82	17.23 23.77	*t*(57)=-1.96, *p*=.05

Tabla 71. Media de las puntuaciones y coeficientes obtenidos en cada área en función del Doppler ACM patológico.

Área	Doppler ACM	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal - social	Normal Patológico	23.3% 44.8%	76.7% 55.2%	*S/N*
Adaptativa	Normal Patológico	20% 62.1%	80% 37.9%	$\chi 2(1, N=59)=10.81, p=.001$
Motora gruesa	Normal Patológico	50% 58.6%	50% 41.4%	*S/N*
Motora fina	Normal Patológico	63.3% 82.8%	36.7% 17.2%	*S/N*
Motora total	Normal Patológico	56.7% 65.5%	43.3% 34.5%	*S/N*
Comunicación receptiva	Normal Patológico	63.3% 69%	36.7% 31%	*S/N*
Comunicación expresiva	Normal Patológico	26.7% 44.8%	73.3% 55.2%	*S/N*
Comunicación total	Normal Patológico	60% 58.6%	40% 41.4%	*S/N*
Cognitiva	Normal Patológico	10% 27.6%	90% 72.4%	*S/N*
Global	Normal Patológico	53.3% 72.4%	46.7% 27.6%	*S/N*

Tabla 72- Distribución del retraso de desarrollo en cada área en función del Doppler ACM patológico.

Área	ICP	MD	SD	
Coeficiente Personal-Social	Normal Patológico	111.67 100.81	16.73 22.70	*t*(59)=-2.05, *p*=.044
Coeficiente Cognitiva	Normal Patológico	108.58 105.41	14.53 7.99	*t*(59)=-1.08, *p*=.028

Tabla 73. Media de los coeficientes obtenidos en cada una de las áreas en función de la presencia de ICP patológico.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	ICP	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	Normal	19.2%	80.8%	χ2(1, *N*=61)=3.77, *p*=.05
	Patológico	42.9%	57.1%	
Adaptativa	Normal	30.8%	69.2%	*S/N*
	Patológico	45.7%	54.3%	
Motora gruesa	Normal	34.6%	65.4%	χ2(1, *N*=61)=6.92, *p*=.008
	Patológico	68.6%	31.4%	
Motora fina	Normal	61.5%	38.5%	*S/N*
	Patológico	77.1%	22.9%	
Motora total	Normal	53.8%	46.2%	*S/N*
	Patológico	68.6%	31.4%	
Comunicación receptiva	Normal	61.5%	38.5%	*S/N*
	Patológico	71.4%	28.6%	
Comunicación expresiva	Normal	34.6%	65.4%	*S/N*
	Patológico	34.3%	65.7%	
Comunicación total	Normal	57.7%	42.3%	*S/N*
	Patológico	57.1%	42.9%	
Cognitiva	Normal	14.4%	84.6%	*S/N*
	Patológico	20%	80%	
Global	Normal	42.3%	57.7%	χ2(1, *N*=61)=6.39, *p*=.011
	Patológico	74.3%	25.7%	

Tabla 74. Distribución del retraso de desarrollo en cada área en función de la presencia de ICP patológico.

6.3.14. Test Screening Batelle y características del parto

La edad gestacional al parto se correlacionó positivamente con las puntuaciones y los coeficientes de múltiples áreas (tabla número 75). Esta edad gestacional fue significativamente menor en los niños que presentaron retraso del desarrollo en las áreas adaptativa, motora fina, motora total y en el área global (tabla número 76). La comunicación y la cognición no se vio afectada por esta variable.

El tipo de parto no se pudo asociar con diferencias significativas en las puntuaciones o coeficientes obtenidos, así como en los porcentajes de retraso. Aun así, cuando el parto fue mediante cesárea, se encontró un aumento de los porcentajes de retraso de desarrollo en las áreas personal-social, adaptativa y global (no significación). El motivo de la indicación de la cesárea tampoco influyó en los resultados.

Cuando la monitorización fetal fue patológica, se asoció con peores resultados en el coeficiente personal-social (normal *MD*= 109.84, *SD*= ±19.71 vs patológico *MD*=98.91, *SD*=±22.27, *t*(68)=2.17, *p*=.033). Los demás coeficientes fueron menores en el resto de las áreas cuando la monitorización fue patológica, pero no se alcanzó significación. No se encontraron diferencias significativas al evaluar los porcentajes de retraso según la monitorización, pero en general estos porcentajes fueron mayores en el subgrupo de monitorización patológica, salvo en las áreas motoras.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

El pH arterial fue menor en los niños con retraso del desarrollo en las áreas motora gruesa y motora total (tabla número 77). No se encontraron diferencias al evaluar el pH venoso. Estos hallazgos habría que tomarlos con cautela, ya que tenemos muy pocos casos de pH registrados y estos solo fueron tomados en caso de realización de una cesárea.

El Apgar al primer y quinto minuto no marcó diferencias en los resultados, así como el uso de antibioterapia.

Con respecto al SO4Mg, se encontraron peores resultados en las puntuaciones del área motora fina y motora total, así como en los coeficientes de las áreas adaptativa, motora fina y motora total en aquellos niños en los que se usaron (tabla número 78). De manera consecuente, se encontró un aumento significativo en los porcentajes de retraso del desarrollo en las áreas adaptativa, motora total y global (tabla número 79). Debemos recordar que en todos los niños nacidos menores de 32 semanas se usó este fármaco, por lo que estos resultados estarían relacionados con la selección de un grupo de niños muy prematuros.

El uso de corticoides también determinó peores resultados en las puntuaciones motora gruesa y motora total, así como en los coeficientes del área adaptativa, motoras y global (tabla número 80). En el resto de las áreas donde no se alcanzó significación, los coeficientes fueron menores en el caso de uso de corticoides, siendo menos marcado en las áreas cognitiva y de comunicación. Se encontró un aumento significativo de retraso del desarrollo en las áreas adaptativa, motoras y global cuando se usó este fármaco. Esta tendencia se mantuvo en otras áreas, salvo en la comunicación expresiva (tabla número 81). Esto sería debido a que estaríamos seleccionando un grupo de niños nacidos prematuramente.

La lactancia natural no marcó diferencias en los resultados, así como los días de lactancias recibidos. Aun así, los niños que recibieron lactancia natural tuvieron tendencia a mejores coeficientes en todas las áreas, salvo en el área motora gruesa (resultados sin significación).

	Puntuación/coeficiente área	
Edad gestacional	*Puntuación Adaptativa*	*r*=.353, *p*=.003
	Puntuación Motora Fina	*r*= .335, *p*=.005
	Puntuación Motora Total	*r*= .318, *p*=.007
	Puntuación Cognitiva	*r*= .286, *p*=.016
	Puntuación Global	*r*= .327, *p*=.006
	Coeficiente Adaptativa	*r*= .341, *p*=.004
	Coeficiente Motora Fina	*r*= .308, *p*=.009
	Coeficiente Motora Total	*r*= .298, *p*=.012
	Coeficiente Cognitiva	*r*= .239, *p*=.046
	Coeficiente Global	*r*= .339, *p*=.004

Tabla 75. Correlación entre la edad gestacional al parto y los coeficientes de múltiples áreas

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Retraso desarrollo	MD	SD	
Adaptativa	Retraso	34.1	3.54	$t(68)=-3.23$, $p=.002$
	Ausencia retraso	36.51	2.65	
Motora fina	Retraso	34.82	3.29	$t(68)=-2.82$, $p=.006$
	Ausencia retraso	36.96	2.61	
Motora total	Retraso	34.87	3.46	$t(68)=-2.21$, $p=.030$
	Ausencia retraso	36.54	2.63	
Global	Retraso	34.54	3.33	$t(68)=-3.46$, $p=.001$
	Ausencia retraso	37.04	2.43	

Tabla 76. Media de la edad gestacional al parto en cada una de las áreas en función de la presencia de retraso de desarrollo.

Área	Retraso desarrollo	MD	SD	
Motora Gruesa	Retraso	7.24	.01	$t(32)=-2.20$, $p=.035$
	Ausencia retraso	7.30	.064	
Motora Total	Retraso	7.24	.09	$t(32)=-2.06$, $p=.048$
	Ausencia retraso	7.30	.06	

Tabla 77. Media en el pH arterial obtenido en cada una de las áreas en función de la presencia de retraso de desarrollo.

Área	SO4Mg	MD	SD	
Puntuación Motora Fina	No	19.73	2.08	$t(68)=2.17$, $p=.033$
	Si	18.33	2.58	
Puntuación Motora Total	No	36.36	3.47	$t(68)=2.21$, $p=.030$
	Si	34	4.35	
Coeficiente Adaptativa	No	105.14	21.10	$t(68)=2.34$, $p=.022$
	Si	91.13	18.12	
Coeficiente Motora Fina	No	98.48	17.34	$t(68)=2.03$, $p=.046$
	Si	87.91	19.60	
Coeficiente Motora Total	No	98.68	16.92	$t(68)=2.05$, $p=.044$
	Si	88.28	19.24	

Tabla 78. Media de las puntuaciones y coeficientes en cada una de las áreas en función del uso de sulfato de magnesio.

Área	SO4Mg	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	No	32.7%	67.3%	S/N
	Si	33.3%	66.7%	
Adaptativa	No	30.9%	69.1%	$\chi2(1, N=70)=4.27$, $p=.039$
	Si	60%	40%	
Motora gruesa	No	47.3%	52.7%	S/N
	Si	73.3%	26.7%	
Motora fina	No	58.2%	41.8%	S/N
	Si	80%	20%	
Motora total	No	49.1%	50.9%	$\chi2(1, N=70)=4.56$, $p=.033$
	Si	80%	20%	
Comunicación receptiva	No	63.6%	36.4%	S/N
	Si	60%	40%	
Comunicación expresiva	No	36.4%	63.6%	S/N
	Si	26.7%	73.3%	
Comunicación total	No	54.5%	45.5%	S/N
	Si	60%	40%	
Cognitiva	No	16.4%	83.6%	S/N
	Si	20%	80%	
Global	No	49.1%	50.9%	$\chi2(1, N=70)=6.79$, $p=.009$
	Si	86.7%	13.3%	

Tabla 79. Distribución de la presencia de retraso de desarrollo en cada una de las áreas en función del uso de sulfato de magnesio.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Corticoides	MD	SD	
Puntuación Motora gruesa	No Si	16.94 15.91	1.62 2.02	$t(68)=2.34$, $p=.022$
Puntuación Motora total	No Si	36.80 34.91	3.7 3.64	$t(68)=2.14$, $p=.036$
Coeficiente *Adaptativa*	No Si	107.36 96.92	18.34 22.76	$t(68)=2.11$, $p=.038$
Coeficiente *Motora Gruesa*	No Si	108.86 94.28	19.72 22.10	$t(68)=2.91$, $p=.005$
Coeficiente *Motora Fina*	No Si	100.92 91.50	19.52 15.74	$t(68)=2.22$, $p=.030$
Coeficiente *Motora Total*	No Si	102.25 90.66	17.81 16.06	$t(68)=2.85$, $p=.006$
Coeficiente *Global*	No Si	101.63 92.92	14.17 12.49	$t(68)=2.72$, $p=.008$

Tabla 80. Medias en las puntuaciones y coeficientes en cada una de las áreas en función del uso de corticoides.

Área	Corticoides	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	No Si	25.7% 40%	74.3% 60%	*S/N*
Adaptativa	No Si	25.7% 48.6%	74.3% 51.4%	$\chi2(1, N=70)=3.91$, $p=.048$
Motora gruesa	No Si	34.3% 71.4%	65.7% 28.6%	$\chi2(1, N=70)=9.68$, $p=.002$
Motora fina	No Si	48.6% 77.1%	51.4% 22.9%	$\chi2(1, N=70)=6.11$, $p=.013$
Motora total	No Si	40% 71.4%	60% 28.6%	$\chi2(1, N=70)=7$, $p=.008$
Comunicación receptiva	No Si	57.1% 68.6%	42.9% 31.4%	*S/N*
Comunicación expresiva	No Si	40% 28.6%	60% 71.4%	*S/N*
Comunicación total	No Si	51.4% 60%	48.6% 40%	*S/N*
Cognitiva	No Si	11.4% 22.9%	88.6% 77.1%	*S/N*
Global	No Si	37.1% 77.1%	62.9% 22.9%	$\chi2(1, N=70)=11.43$, $p=.001$

Tabla 81. Distribución de la presencia de retraso de desarrollo en cada una de las áreas en función del uso de corticoides.

6.3.15. Test Screening Batelle y evolución neonatal

Se encontraron múltiples correlaciones entre el peso, talla, perímetro cefálico y días de ingreso en UCIN con las puntuaciones y coeficientes de las distintas áreas (tabla número 82 y 83). El percentil de peso, así como el percentil del perímetro cefálico no generaron ninguna correlación significativa.

Al evaluar los pacientes con retraso del desarrollo y con ausencia de retraso del desarrollo de las distintas áreas, se pudieron encontrar diferencias significativas en las medias de peso, talla, perímetro cefálico y días de ingreso en la UCIN (tabla número 84, 85, 86, 87 y 88). Con respecto al percentil del perímetro cefálico al nacimiento, sólo se encontraron diferencias significativas en sus medias entre los niños con retraso y ausencia de retraso del

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

área global (retraso área global *MD*=10.81, *SD*=±15.06 vs ausencia de retraso área global *MD*=19.44, *SD*=±21.03, *t*(63)= -1.92, *p*=.05).

Las áreas personal-social, comunicación y cognitiva no generaron diferencias significativas en las variables anteriormente mencionadas, salvo en el área de comunicación total, donde se encontró una diferencia en el percentil de la talla (Retraso *MD*=13.16, *SD*=±19.29 vs ausencia de retraso *MD*=22.44, *SD*=±18.97, *t*(64)= -1.95, *p*=.05).

Posteriormente se evaluaron los percentiles más patológicos (inferiores al 3). Los percentiles de peso y perímetro cefálico inferiores al 3 no se correlacionaron con peores resultados. Sin embargo, los percentiles de la talla más patológicos se relacionaron con peores puntuaciones y coeficientes en distintas áreas (tabla número 89). En general, en el resto de los coeficientes, aunque no alcanzaron significación, se presentaron peores resultados cuando la talla estaba en un percentil patológico. Consecuentemente, al analizar los porcentajes de retraso del desarrollo, se encontró un aumento significativo de retraso de desarrollo del área de comunicación total cuando los percentiles de la talla eran inferiores al 3. En el resto de las áreas, aunque no se alcanzara significación, el porcentaje de retraso también fue superior, salvo en el área cognitiva (tabla número 90).

Al evaluar el sexo fetal, también se hallaron diferencias de las medias en las puntuaciones y coeficientes de las distintas áreas (tabla número 91). El sexo también marcó diferencias en los porcentajes de retraso, de manera que las niñas presentaban menores porcentajes de retraso que los niños, alcanzando significación solo en el área personal-social y en la comunicación receptiva (tabla número 92).

Con respecto a la morbilidad neonatal, la insuficiencia renal aguda y la hipoglucemia no marcaron diferencias en los resultados. El SRDA produjo diferencias significativas en las puntuaciones y coeficientes en múltiples áreas (tabla número 93). En el resto de las áreas, aunque no se alcanzó significación, el SDRA, y más concretamente los casos de intubación, marcaron peores puntuaciones y coeficientes. En general, los niños que no lo presentaron tuvieron un porcentaje de retraso menor que aquellos que si presentaron algún tipo de distrés, salvo en las áreas de comunicación y cognición. Solo se alcanzó significación en las áreas adaptativa y global (tabla número 94).

La sepsis neonatal marcó diferencias significativas en las puntuaciones y coeficientes de múltiples áreas (tabla número 95). De manera similar, en aquellas áreas donde no se alcanzaron significación, los niños con sepsis tuvieron tendencia a presentar peores resultados. Estos hallazgos se tradujeron a un mayor porcentaje de retraso en la mayoría de las áreas,

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

salvo en la comunicación expresiva. Solo se alcanzó significación en el área adaptativa y motora fina (tabla número 96).

En el resto de las patologías (HMG, DAP, ECN, perforación intestinal, ROP y DBP), a pesar de generar diferencias significativas en las puntuaciones y coeficientes de distintas áreas del desarrollo (tabla número 97), no se pudieron objetivar diferencias en los porcentajes de retraso de esas áreas. Esto probablemente sea debido al poco número de casos registrados, que no nos permite valorar correctamente los resultados.

A pesar de no encontrar significación en el resto de las áreas, en general aquellos niños que presentaron alguna patología tuvieron peores puntuaciones y coeficientes. En el caso de la perforación, no se generaron peores resultados en las áreas de comunicación.

Variable	*Puntuación/coeficiente área*	
Peso al nacimiento	*Puntuación adaptativa*	*r*= .383, *p*=.001
	Puntuación Motora Gruesa	*r*= .252, *p*=.035
	Puntuación Motora Fina	*r*= .356, *p*=.002
	Puntuación Motora Total	*r*=.345, *p*=.003
	Puntuación Cognitiva	*r*= .359, *p*=.002
	Puntuación Global	*r*=.355, *p*=.003
	Coeficiente Adaptativa	*r*= .375, *p*=.001
	Coeficiente Motora Fina	*r*= .329, *p*=.005
	Coeficiente Motora Total	*r*= .336, *p*=.004
	Coeficiente Cognitiva	*r*= .317, *p*=.008
	Coeficiente Global	*r*= .358, *p*=.002
Talla al nacimiento	*Puntuación Adaptativa*	*r*= .359, *p*=.003
	Puntuación Motora Gruesa	*r*= .249, *p*=.044
	Puntuación Motora Fina	*r*= .362, *p*=.003
	Puntuación Motora Total	*r*= .346, *p*=.004
	Puntuación Cognitiva	*r*= .369, *p*=.002
	Puntuación Global	*r*= .386, *p*=.001
	Coeficiente Adaptativa	*r*= .336, *p*=.006
	Coeficiente Motora Fina	*r*= .299, *p*=.015
	Coeficiente Motora Total	*r*= .297, *p*=.016
	Coeficiente Cognitiva	*r*= .276, *p*=.025
	Coeficiente Global	*r*= .356, *p*=.003
Percentil Talla Nacimiento	*Puntuación Motora Fina*	*r*= .308, *p*=.012
	Puntuación Motora Total	*r*= .296, *p*=.016
	Puntuación Comunicación Receptiva	*r*= .269, *p*=.029
	Puntuación Cognitiva	*r*= .316, *p*=.010
	Puntuación Global	*r*= .328, *p*=.007
	Coeficiente Motora Total	*r*= .251, *p*=.042
	Coeficiente Cognitiva	*r*= .259, *p*=.036
	Coeficiente Global	*r*= .314, *p*=.010
Perímetro cefálico	*Puntuación Adaptativa*	*r*= .401, *p*=.001
	Puntuación Motora Gruesa	*r*= .265, *p*=.033
	Puntuación Motora Fina	*r*= .276, *p*=.026
	Puntuación Motora Total	*r*= .300, *p*=.015
	Puntuación Cognitiva	*r*= .300, *p*=.015
	Puntuación Global	*r*= .374, *p*=.002
	Coeficiente Adaptativa	*r*= .360, *p*=.003
	Coeficiente Motora Total	*r*= .255, *p*=.040
	Coeficiente Global	*r*= .342, *p*=.005

Tabla 82. Correlaciones entre peso, talla y perímetro cefálico con puntuaciones y coeficientes de las distintas áreas

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Variable	Puntuación/coeficiente área	
UCIN	Puntuación adaptativa	*r*= -.460, *p*=<.001
	Puntuación Motora Gruesa	*r*= -.315, *p*=.008
	Puntuación Motora Fina	*r*= -.353, *p*=.003
	Puntuación Motora Total	*r*= -.368, *p*=.002
	Puntuación Cognitiva	*r*= -.361, *p*=.002
	Puntuación Global	*r*= -.411, *p*=<.001
	Coeficiente Adaptativa	*r*= -.471, *p*=<.001
	Coeficiente Motora Gruesa	*r*= -.309, *p*=.009
	Coeficiente Motora Fina	*r*= -.342, *p*=.004
	Coeficiente Motora Total	*r*= -.362, *p*=.002
	Coeficiente Cognitiva	*r*= -.330, *p*=.005
	Coeficiente Global	*r*= -.446, *p*=<.001

Tabla 83. Correlaciones entre días de ingreso en UCIN con las puntuaciones y coeficientes de las distintas áreas

Área	Retraso	MD	SD	
Adaptativa	Retraso	1577.15	614.19	t(68)=-3.14, *p*=.002
	Ausencia retraso	2008.52	517.73	
Motora gruesa	Retraso	1722.32	653.90	t(68)=-1.92, *p*=.05
	Ausencia retraso	1985.55	479.55	
Motora Fina	Retraso	1713.09	601.41	t(68)=-2.59, *p*=.012
	Ausencia retraso	2077.12	501.17	
Motora total	Retraso	1719.38	625.50	t(68)=-2.10, *p*=.039
	Ausencia retraso	2010.48	505.52	
Global	Retraso	1654.65	610.22	t(68)=-3.40, *p*=.001
	Ausencia retraso	2106.50	453.92	

Tabla 84. Diferencia de medias de peso fetal al nacimiento en distintas áreas

Área	Retraso	MD	SD	
Adaptativa	Retraso	41.07	5.68	*t*(64)=-2.79, *p*=.007
	Ausencia retraso	44.50	4.21	
Motora Fina	Retraso	42.14	5.36	*t*(64)=-2.38, *p*=.020
	Ausencia retraso	45.08	3.90	
Global	Retraso	41.91	5.28	*t*(64)=-2.46, *p*=.016
	Ausencia retraso	44.87	4.28	

Tabla 85. Diferencia de medias de talla fetal al nacimiento en distintas áreas

Área	Retraso	MD	SD	
Motora Fina	Retraso	13.73	18.08	*t*(64)=-1.98, *p*=.05
	Ausencia retraso	23.37	20.77	
Global	Retraso	12.46	13.76	*t*(64)=-2.31, *p*=.024
	Ausencia retraso	23.29	23.73	

Tabla 86. Diferencia de medias de percentil de talla fetal al nacimiento en distintas áreas

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Retraso	MD	SD	
Adaptativa	Retraso	28.96	3.12	$t(63)=-2.38$, $p=.020$
	Ausencia retraso	30.98	3.33	
Global	Retraso	29.26	2.66	$t(63)=-2.71$, $p=.009$
	Ausencia retraso	31.43	3.77	

Tabla 87. Diferencia de medias de perímetro cefálico fetal al nacimiento en distintas áreas

Área	Retraso	MD	SD	
Adaptativa	Retraso	29.69	33.99	$t(68)=3.08$, $p=.003$
	Ausencia retraso	10.41	18.38	
Motora gruesa	Retraso	24.84	32.73	$t(68)=2.49$, $p=.015$
	Ausencia retraso	9.42	14.55	
Motora Fina	Retraso	23.36	31.08	$t(68)=2.43$, $p=.017$
	Ausencia retraso	7.77	12.59	
Motora total	Retraso	24.05	32.27	$t(68)=2.34$, $p=.022$
	Ausencia retraso	9.42	14.39	
Global	Retraso	25.33	31.36	$t(68)=2.94$, $p=.004$
	Ausencia retraso	7.23	13.78	

Tabla 88. Diferencia de medias de días de ingreso en UCIN en las distintas áreas.

Área	Percentil talla	MD	SD	
Puntuación personal-social	≤3	36.61	4.43	$t(64)=-2.31$, $p=.024$
	>3	38.40	1.87	
Puntuación Adaptativa	≤3	34.22	6.83	$t(64)=-2.48$, $p=.016$
	>3	37.23	3.04	
Puntuación Motora gruesa	≤3	15.56	2.89	$t(64)=-2.26$, $p=.027$
	>3	16.73	1.33	
Puntuación Motora Fina	≤3	18.50	2.97	$t(64)=-2.13$, $p=.036$
	>3	19.81	1.87	
Puntuación Motora total	≤3	34.06	5.38	$t(64)=-2.42$, $p=.018$
	>3	36.54	2.87	
Puntuación Comunicación Receptiva	≤3	14.61	1.72	$t(64)=-2.82$, $p=.006$
	>3	15.79	1.42	
Puntuación Comunicación Total	≤3	30.22	4.11	$t(64)=-2.24$, $p=.028$
	>3	32.21	2.79	
Puntuación Global	≤3	167	20.26	$t(64)=-2.70$, $p=.009$
	>3	176.96	9.67	
Coeficiente Motora Total	≤3	89.31	22.25	$t(64)=-2.05$, $p=.044$
	>3	99.07	15.67	
Coeficiente Comunicación Receptiva	≤3	92.21	14.31	$t(64)=-2.33$, $p=.022$
	>3	100.98	13.28	
Coeficiente Comunicación Total	≤3	91.43	19.19	$t(64)=-2.22$, $p=.029$
	>3	101.54	15.27	
Coeficiente Global	≤3	90.72	17.59	$t(64)=-2.4$, $p=.019$
	>3	99.93	12.23	

Tabla 89. Medias de las puntuaciones y coeficientes obtenidos en cada una de las áreas en función del percentil de la talla al nacimiento.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Percentil talla	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	≤3	44.4%	55.6%	S/N
	>3	31.3%	68.8%	
Adaptativa	≤3	44.4%	55.6%	S/N
	>3	33.3%	66.7%	
Motora gruesa	≤3	61.1%	38.9%	S/N
	>3	47.9%	52.1%	
Motora fina	≤3	77.8%	22.2%	S/N
	>3	56.3%	43.8%	
Motora total	≤3	55.6%	44.4%	S/N
	>3	54.2%	45.8%	
Comunicación receptiva	≤3	77.8%	22.2%	S/N
	>3	56.3%	43.8%	
Comunicación expresiva	≤3	38.9%	61.1%	S/N
	>3	31.3%	68.8%	
Comunicación total	≤3	77.8%	22.2%	$\chi 2(1, N=66)=5.38, p=.020$
	>3	45.8%	54.2%	
Cognitiva	≤3	11.1%	88.9%	S/N
	>3	18.8%	81.3%	
Global	≤3	66.7%	33.3%	S/N
	>3	50%	50%	

Tabla 90. Distribución de la presencia de retraso de retraso de desarrollo en función del percentil de la talla al nacimiento.

Área	Sexo	MD	SD	
Puntuación personal-social	Femenino	38.81	2.02	$t(68)=2.58, p=.012$
	Masculino	37.12	3.34	
Puntuación Motora gruesa	Femenino	16.97	1.44	$t(68)=2.65, p=.010$
	Masculino	15.82	2.15	
Puntuación Motora total	Femenino	36.78	2.72	$t(68)=2.23, p=.029$
	Masculino	34.82	4.5	
Puntuación Comunicación Receptiva	Femenino	15.81	1.48	$t(68)=2.12, p=.038$
	Masculino	15.03	1.59	
Puntuación Comunicación Expresiva	Femenino	16.62	1.36	$t(68)=2.14, p=.036$
	Masculino	15.67	2.3	
Puntuación Comunicación Total	Femenino	32.43	2.6	$t(68)=2.29, p=.025$
	Masculino	30.70	3.67	
Puntuación Global	Femenino	177.65	8.59	$t(68)=2.31, p=.024$
	Masculino	170.36	16.86	
Coeficiente Personal-Social	Femenino	112.01	16.68	$t(68)=3.06, p=.003$
	Masculino	97.13	23.60	
Coeficiente Motora Gruesa	Femenino	109.07	18.53	$t(68)=3.21, p=.002$
	Masculino	93.16	22.89	
Coeficiente Motora Total	Femenino	101.61	15.93	$t(68)=2.67, p=.009$
	Masculino	90.67	18.28	
Coeficiente comunicación Receptiva	Femenino	102.12	12.98	$t(68)=2.57, p=.012$
	Masculino	93.92	13.62	
Coeficiente Comunicación Expresiva	Femenino	109.40	14.38	$t(68)=2.17, p=.033$
	Masculino	99.74	22.35	
Coeficiente Comunicación Total	Femenino	102.57	13.94	$t(68)=2.35, p=.022$
	Masculino	93.41	18.54	
Coeficiente Global	Femenino	101.10	9.90	$t(68)=2.51, p=.014$
	Masculino	92.99	16.57	

Tabla 91. Medias de las puntuaciones y coeficientes obtenidos en función del sexo.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Sexo	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	Femenino	18.9%	81.1%	χ2(1, *N*=70)=6.91, *p*=.009
	Masculino	48.5%	51.5%	
Adaptativa	Femenino	32.4%	67.6%	*S/N*
	Masculino	42.4%	57.6%	
Motora gruesa	Femenino	43.2%	56.8%	*S/N*
	Masculino	63.6%	36.8%	
Motora fina	Femenino	59.5%	40.5%	*S/N*
	Masculino	66.7%	33.3%	
Motora total	Femenino	48.6%	51.4%	*S/N*
	Masculino	63.6%	36.4%	
Comunicación receptiva	Femenino	48.6%	51.4%	χ2(1, *N*=70)=6.78, *p*=.009
	Masculino	78.8%	21.2%	
Comunicación expresiva	Femenino	24.3%	75.7%	*S/N*
	Masculino	45.5%	54.5%	
Comunicación total	Femenino	45.9%	54.1%	*S/N*
	Masculino	66.7%	33.3%	
Cognitiva	Femenino	16.2%	83.8%	*S/N*
	Masculino	18.2%	81.8%	
Global	Femenino	48.6%	51.4%	*S/N*
	Masculino	66.7%	33.3%	

Tabla 92. Distribución de la presencia de retraso de desarrollo en función de la variable sexo.

Área	SDRA	MD	SD	
Puntuación Adaptativa	No	37.10	4.32	
	CPAP	35.61	3.51	*F*(2,67)=3.31, *p*=.043
	Intubación	31.75	6.85	
Puntuación motora Gruesa	No	16.73	1.48	
	CPAP	16.06	2.33	*F*(2,67)=3.22, *p*=.046
	Intubación	14.50	3.10	
Puntuación Motora Fina	No	19.79	2.18	
	CPAP	19.17	1.91	*F*(2,67)=5.3, *p*=.007
	Intubación	16.25	2.36	
Puntuación Motora total	No	36.52	3.35	
	CPAP	35.22	3.94	*F*(2,67)=5.23, *p*=.008
	Intubación	30.75	4.27	
Puntuación Global	No	176.13	13.43	
	CPAP	172.78	9.05	*F*(2,67)=3.81, *p*=.027
	Intubación	157.75	22.51	
Coeficiente Adaptativa	No	106.22	21.09	
	CPAP	95.56	16.64	*F*(2,67)=3.69, *p*=.030
	Intubación	82.80	27.49	
Coeficiente Motora Fina	No	99.33	18.18	
	CPAP	92.79	15.38	*F*(2,67)=4.28, *p*=.018
	Intubación	74.27	15.97	
Coeficiente Motora Total	No	99.42	16.80	
	CPAP	93.24	18.19	*F*(2,67)=4.10, *p*=.021
	Intubación	75.32	14.41	
Coeficiente Global	No	99.61	14.33	
	CPAP	94.14	9.67	*F*(2,67)=3.30, *p*=.043
	Intubación	83.39	18.36	

Tabla 93. Media de las puntuaciones y coeficientes obtenidos en cada área en función de la presencia de SDRA.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	SDRA	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	No	33.3%	66.7%	
	CPAP	27.8%	72.2%	S/N
	Intubación	50%	50%	
Adaptativa	No	27.1%	72.9%	
	CPAP	61.1%	38.9%	χ2(2, *N*=70)=6.79, *p*=.033
	Intubación	50%	50%	
Motora gruesa	No	45.8%	54.2%	
	CPAP	66.7%	33.3%	S/N
	Intubación	75%	25%	
Motora fina	No	54.2%	45.8%	
	CPAP	77.8%	22.2%	S/N
	Intubación	100%	0%	
Motora total	No	47.9%	52.1%	
	CPAP	66.7%	33.3%	S/N
	Intubación	100%	0%	
Comunicación receptiva	No	62.5%	37.5%	
	CPAP	66.7%	33.3%	S/N
	Intubación	50%	50%	
Comunicación expresiva	No	33.3%	66.7%	
	CPAP	38.9%	61.1%	S/N
	Intubación	25%	75%	
Comunicación total	No	52.1%	47.9%	
	CPAP	66.7%	33.3%	S/N
	Intubación	50%	50%	
Cognitiva	No	16.7%	83.3%	
	CPAP	16.7%	83.3%	S/N
	Intubación	17.1%	75%	
Global	No	45.8%	54.2%	
	CPAP	77.8%	22.22%	χ2(2, *N*=70)=8.63, *p*=.013
	Intubación	100%	0%	

Tabla 94. Distribución de la presencia de retraso del desarrollo en cada área en función de la variable SDRA.

Área	Sepsis Neonatal	MD	SD	
Puntuación Adaptativa	No	36.98	4.14	*t*(68)=2.2, *p*=.031
	Si	34.14	4.94	
Puntuación Motora Fina	No	19.70	2.08	*t*(68)=2.03, *p*=.046
	Si	18.36	2.67	
Puntuación Motora total	No	36.30	3.48	*t*(68)=2.02, *p*=.047
	Si	34.07	4.46	
Coeficiente Adaptativa	No	105.33	20.18	*t*(68)=2.62, *p*=.011
	Si	89.38	20.96	
Coeficiente Motora Fina	No	98.50	17.61	*t*(68)=2.15, *p*=.035
	Si	87.05	18.39	
Coeficiente Motora Total	No	98.66	17.44	*t*(68)=2.12, *p*=.037
	Si	87.61	17.13	
Coeficiente Global	No	98.97	13.76	*t*(68)=2.08, *p*=.041
	Si	90.49	13.12	

Tabla 95. Media de las puntuaciones y coeficientes obtenidos en función de la presencia de sepsis neonatal.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Sepsis Neonatal	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal -social	No	32.1%	67.9%	S/N
	Si	35.7%	64.3%	
Adaptativa	No	30.4%	69.6%	χ2(1, *N*=70)=5.52, *p*=.019
	Si	64.3%	35.7%	
Motora gruesa	No	48.2%	51.8%	S/N
	Si	71.4%	28.6%	
Motora fina	No	57.1%	42.9%	χ2(1, *N*=70)=3.91, *p*=.048
	Si	85.7%	14.3%	
Motora total	No	51.8%	48.2%	S/N
	Si	71.4%	28.6%	
Comunicación receptiva	No	60.7%	39.3%	S/N
	Si	71.4%	28.6%	
Comunicación expresiva	No	35.7%	64.3%	S/N
	Si	28.6%	71.4%	
Comunicación total	No	51.8%	48.2%	S/N
	Si	71.4%	28.6%	
Cognitiva	No	14.3%	85.7%	S/N
	Si	28.6%	71.4%	
Global	No	51.8%	48.2%	S/N
	Si	78.6%	21.4%	

Tabla 96. Distribución de la presencia de retraso de desarrollo en función de la variable sepsis neonatal.

6.3.16. Test Screening Batelle y ayuda durante la infancia

La asistencia a atención temprana seleccionó a un grupo de niños con más problemas. Esto queda traducido a peores resultados tanto en puntuaciones y coeficientes en todas las áreas, alcanzando significación estadística (tabla número 98).

De la misma manera, en porcentaje de retraso del desarrollo en los niños que acudieron a atención temprana es mayor que en los niños que no la necesitaron, alcanzando significación en la mayoría de las áreas (tabla número 99). La duración de esta atención temprana guardó una correlación negativa con la puntuación en el área adaptativa (*r*= -.509, *p*=.011) y su coeficiente (*r*=-.424, *p*=.039), así como con la puntuación global (*r*=-.443, *p*=.030), de manera que aquellos niños que necesitaron durante más tiempo esta herramienta presentaban más dificultades adaptativas.

Mientras que la asistencia al logopeda no presentó diferencias en los resultados obtenidos, la asistencia a fisioterapeuta implico resultados peores que en aquellos que no lo necesitaron, presentando resultados significativos en las áreas personal-social, adaptativa, motora grosera y global, así como en sus coeficientes (tabla número 100).

Estos hallazgos se traducen en un mayor porcentaje de retraso en estas áreas, aunque solo se alcanzó significación en el área personal social, adaptativa y global. EL resto de las áreas motoras presentaron mayor porcentaje de retraso cuando asistieron a fisioterapeuta, pero no se alcanzó significación (tabla número 101).

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	*HMG*	*MD*	*SD*	
Puntuación Comunicación Expresiva	*No* *Si*	16.27 14	1.65 5.29	*t*(68)=2.05, *p*=.043
Puntuación Comunicación Total	*No* *Si*	31.78 28	9.92 7.93	*t*(68)=2, *p*=.048
Área	*DAP*	*MD*	*SD*	
Puntuación Motora Fina	*No* *Si*	19.59 17.67	2.14 2.87	*t*(68)=2.04, *p*=.045
Puntuación Motora Total	*No* *SI*	36.13 33	3.58 4.89	*t*(68)=1.98, *p*=.05
Área	*ECN*	*MD*	*SD*	
Puntuación Motora Fina	*No* *Si*	19.58 16	2.11 3	*t*(68)=2.82, *p*=.006
Puntuación Motora Total	*No* *Si*	36.04 31.67	3.62 5.50	*t*(68)=2, *p*=.049
Puntuación Comunicación Expresiva	*No* *Si*	16.28 13.67	1.66 4.93	*t*(68)=2.39, *p*=.019
Puntuación Comunicación total	*No* *Si*	31.79 26.67	2.93 7.57	*t*(68)=2.20, *p*=.031
Coeficiente Motora Fina	*No* *Si*	97.30 72.02	17.56 19.22	*t*(68)=2.43, *p*=.018
Área	*Perforación*	*MD*	*SD*	
Puntuación Motora gruesa	*No* *Si*	16.51 13.50	1.8 3.53	*t*(68)=2.28, *p*=.025
Puntuación Motora Total	*No* *Si*	36.01 30.50	3.70 2.12	*t*(68)=2.08, *p*=.041
Coeficiente Motora Total	*No* *Si*	97.14 73	17.60 4.24	*t*(68)=1.92, *p*=.05
Área	*ROP*	*MD*	*SD*	
Puntuación Motora Fina	*No* *Si*	19.59 17.67	2.15 2.80	*t*(68)=2.04, *p*=.045
Puntuación motora total	*No* *Si*	36.14 32.83	3.57 4.87	*t*(68)=2.1, *p*=.039
Puntuación global	*No* *Si*	175.27 163	12.48 20.21	*t*(68)=2.17, *p*=.033
Área	*DBP*	*MD*	*SD*	
Puntuación Adaptativa	*No* *Si*	36.73 31.25	4.14 6.39	*t*(68)=2.49, *p*=.015
Puntuación Motora Gruesa	*No* *Si*	16.58 14	1.77 2.44	*t*(68)=2.76, *p*=.007
Puntuación Motora Fina	*No* *Si*	19.59 16.75	2.12 2.98	*t*(68)=2.54, *p*=.013
Puntuación motora total	*No* *Si*	36.17 30.75	3.54 4.27	*t*(68)=2.93, *p*=.005
Puntuación Cognitiva	*No* *Si*	32.50 30.25	2.25 1.70	*t*(68)=1.95, *p*=.05
Puntuación global	*No* *Si*	175.27 156.75	12.41 21.37	*t*(68)=2.77, *p*=.007
Coeficiente Adaptativa	*No* *Si*	103.46 80.47	20.37 25.74	*t*(68)=2.16, *p*=.034
Coeficiente Motora Gruesa	*No* *Si*	103.01 77.85	21.55 18.13	*t*(68)=2.28, *p*=.026
Coeficiente Motora Fina	*No* *Si*	97.28 78.54	17.68 20.65	*t*(68)=2.04, *p*=.045
Coeficiente Motora Total	*No* *Si*	97.72 75.64	17.28 14.98	*t*(68)=2.49, *p*=.015
Coeficiente Global	*No* *Si*	98.16 82.73	13.38 17.59	*t*(68)=2.20, *p*=.031

Tabla 97. Media en las puntuaciones y coeficientes obtenidos en función de la presencia de morbilidad neonatal.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La asistencia a guardería no implicó diferencias en los resultados. Paradójicamente, en el área de comunicación receptiva, aquellos niños que acudieron a la guardería presentaron peores resultados en coeficientes y un mayor porcentaje de retraso de desarrollo de esta área (tabla número 102). De manera consecuente, todos aquellos niños cuyos padres indicaron que presentaban un problema de aprendizaje actual, presentaron significativamente peores resultados tanto en puntuaciones y coeficientes en todas las áreas estudiadas (tabla número 103, junto con un mayor porcentaje de retraso de desarrollo (tabla número 104).

Área	*Atención temprana*	*MD*	*SD*	
Puntuación personal-social	*No*	38.74	1.69	$t(66)=3.10$, $p=.003$
	Si	36.64	3.87	
Puntuación Adaptativa	*No*	38.09	2.31	$t(66)=4.29$, $p=<.001$
	Si	33.92	5.62	
Puntuación Motora gruesa	*No*	17	1.09	$t(66)=3.40$, $p=.001$
	Si	15.48	2.56	
Puntuación Motora Fina	*No*	19.91	1.70	$t(66)=2.13$, $p=.037$
	Si	18.72	2.89	
Puntuación Motora total	*No*	36.91	2.39	$t(66)=2.99$, $p=.004$
	Si	34.20	5.04	
Puntuación Comunicación Receptiva	*No*	15.72	1.40	$t(66)=1.93$, $p=.05$
	Si	15	1.60	
Puntuación Comunicación Expresiva	*No*	16.63	1.44	$t(66)=2.55$, $p=.013$
	Si	15.48	2.25	
Puntuación comunicación total	*No*	32.35	2.60	$t(66)=2.46$, $p=.016$
	Si	30.48	3.60	
Puntuación Cognitiva	*No*	32.98	1.62	$t(66)=2.78$, $p=.007$
	Si	31.60	2.44	
Puntuación Global	*No*	178.96	7.62	$t(66)=3.92$, $p=<.001$
	Si	167	17.34	
Coeficiente Personal-Social	*No*	110.81	18.09	$t(66)=3.37$, $p=.001$
	Si	93.76	23.15	
Coeficiente Adaptativa	*No*	110.61	14.10	$t(66)=4.61$, $p=<.001$
	Si	89.51	23.71	
Coeficiente Motora Gruesa	*No*	107.75	17.35	$t(66)=3.06$, $p=.003$
	Si	91.62	25.97	
Coeficiente Motora Fina	*No*	99.86	15.74	$t(66)=1.97$, $p=.05$
	Si	90.95	21.21	
Coeficiente Motora Total	*No*	101.07	14.69	$t(66)=2.72$, $p=.008$
	Si	89.37	20.58	
Coeficiente Comunicación Receptiva	*No*	100.53	12.51	$t(66)=1.92$, $p=.05$
	Si	94.37	13.16	
Coeficiente comunicación Expresiva	*No*	108.80	15.26	$t(66)=2.21$, $p=.030$
	Si	98.85	21.63	
Coeficiente Comunicación Total	*No*	102.13	14.21	$t(66)=2.66$, $p=.010$
	Si	91.90	16.98	
Coeficiente Cognitiva	*No*	109.82	9.74	$t(66)=2.38$, $p=.020$
	Si	103.33	12.50	
Coeficiente Global	*No*	102.40	10.11	$t(66)=4.20$, $p=<.001$
	Si	89.49	15.19	

Tabla 98. Media en las puntuaciones y coeficientes obtenidos en función de la asistencia a Atención Temprana.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	*Atención Temprana*	*Retraso*	*Ausencia de retraso*	
Personal -social	*No*	20.9%	79.1%	χ2(1, *N*=68)= 8.68, *p*=.003
	Si	56%	44%	
Adaptativa	*No*	18.6%	81.4%	χ2(1, *N*=68)=14.26, *p*=<.001
	Si	64%	36%	
Motora gruesa	*No*	44.2%	55.8%	χ2(1, *N*=68)=3.59, *p*=.05
	Si	68%	32%	
Motora fina	*No*	55.8%	44.2%	*S/N*
	Si	72%	28%	
Motora total	*No*	44.2%	55.8%	χ2(1, *N*=68)=4.93, *p*=.026
	Si	72%	28%	
Comunicación receptiva	*No*	55.8%	44.2%	*S/N*
	Si	76%	24%	
Comunicación expresiva	*No*	27.6%	72.1%	*S/N*
	Si	44%	56%	
Comunicación total	*No*	44.2%	55.8%	χ2(1, *N*=68)=6.49, *p*=.011
	Si	76%	24%	
Cognitiva	*No*	93%	90.7%	χ2(1, *N*=68)=4.07, *p*=.043
	Si	28%	72%	
Global	*No*	39.5%	60.5%	χ2(1, *N*=68)=15.18, *p*=<.001
	Si	88%	12%	

Tabla 99. Distribución de la presencia de retraso de desarrollo en función de la asistencia a Atención Temprana.

Área	*Fisioterapia*	*MD*	*SD*	
Puntuación personal-social	*No*	38.84	1.64	*t*(59)=3.13, *p*=.003
	Si	37.11	2.58	
Puntuación Adaptativa	*No*	38.02	2.33	*t*(59)=3.48, *p*=.001
	Si	35	4.44	
Puntuación Motora gruesa	*No*	16.98	1.08	*t*(59)=2.75, *p*=.008
	Si	15.78	2.34	
Puntuación Global	*No*	178.81	7.64	*t*(59)=3.15, *p*=.003
	Si	171.50	9.61	
Coeficiente *Personal-Social*	*No*	111.78	17.16	*t*(59)=3.13, *p*=.001
	Si	93.74	20.39	
Coeficiente *Adaptativa*	*No*	110.29	14.48	*t*(59)=3.52, *p*=.001
	Si	93.86	20.48	
Coeficiente *Motora Gruesa*	*No*	107.29	17.35	*t*(59)=2.46, *p*=.017
	Si	93.75	24.22	
Coeficiente *Global*	*No*	102.23	10.27	*t*(59)=3.17, *p*=.002
	Si	93.16	9.91	

Tabla 100. Media en las puntuaciones y coeficientes en cada un área en función de la asistencia a Fisioterapia.

Área	*Fisioterapia*	*Retraso*	*Ausencia de retraso*	
Personal -social	*No*	18.6%	81.4%	χ2(1, *N*=61)=10.69, *p*=.001
	Si	61.1%	38.9%	
Adaptativa	*No*	20.9%	79.1%	χ2(1, *N*=61)=7.09, *p*=.008
	Si	55.6%	44.4%	
Motora gruesa	*No*	46.5%	53.5%	*S/N*
	Si	66.7%	33.3%	
Motora fina	*No*	55.8%	44.2%	*S/N*
	Si	66.7%	33.3%	
Motora total	*No*	46.5%	53.5%	*S/N*
	Si	66.7%	33.3%	
Comunicación receptiva	*No*	55.8%	44.2%	*S/N*
	Si	72.2%	27.8%	
Comunicación expresiva	*No*	30.2%	69.8%	*S/N*
	Si	27.8%	72.2%	
Comunicación total	*No*	46.5%	53.5%	*S/N*
	Si	66.7%	33.3%	
Cognitiva	*No*	11.6%	88.4%	*S/N*
	Si	11.1%	88.9%	
Global	*No*	39.5%	60.5%	χ2(1, *N*=61)=15.50, *p*=<.001
	Si	94.4%	5.6%	

Tabla 101. Distribución de la presencia de retraso de desarrollo en función de la asistencia a Fisioterapia.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Guardería	MD	SD	
Coeficiente comunicación receptiva	No Si	105.35 96.79	10.84 13.99	$t(68)=1.99$, $p=.05$
Área	Guardería	Retraso	Ausencia de retraso	
Comunicación receptiva	No Si	33.3% 69%	66.7% 31%	$\chi2(1, N=61)=5.40$, $p=.020$

Tabla 102. Media del coeficiente y distribución de la presencia de retraso de desarrollo en el área de comunicación receptiva en función de la variable asistencia a guardería.

Área	Problema aprendizaje	MD	SD	
Puntuación personal-social	No Si	38.82 35.84	1.50 4.2	$t(68)=4.40$, $p=<.001$
Puntuación Adaptativa	No Si	37.78 32.74	2.36 6.31	$t(68)=4.90$, $p=<.001$
Puntuación Motora gruesa	No Si	16.90 15.16	1.08 2.85	$t(68)=3.73$, $p=<.001$
Puntuación Motora Fina	No Si	20.04 17.79	1.6 2.91	$t(68)=4.11$, $p=<.001$
Puntuación Motora total	No Si	36.94 32.95	2.25 5.3	$t(68)=4.44$, $p=<.001$
Puntuación Comunicación Receptiva	No Si	15.69 14.79	1.36 1.93	$t(68)=2.17$, $p=.033$
Puntuación Comunicación Expresiva	No Si	16.63 14.95	1.35 2.59	$t(68)=3.53$, $p=.001$
Puntuación comunicación total	No Si	32.31 29.74	2.48 4.28	$t(68)=3.12$, $p=.003$
Puntuación Cognitiva	No Si	32.94 30.84	1.65 2.98	$t(68)=3.73$, $p=<.001$
Puntuación Global	No Si	178.65 162.32	7.20 18.85	$t(68)=5.28$, $p=<.001$
Coeficiente Personal-Social	No Si	111.35 87.94	17.18 22.81	$t(68)=4.62$, $p=<.001$
Coeficiente Adaptativa	No Si	108.86 84.10	13.90 26.68	$t(68)=5.06$, $p=<.001$
Coeficiente Motora Gruesa	No Si	106.60 88.08	17.17 27.95	$t(68)=3.34$, $p=.001$
Coeficiente Motora Fina	No Si	101.82 82.38	15.12 19.01	$t(68)=4.35$, $p=<.001$
Coeficiente Motora Total	No Si	101.67 82.46	14.09 19.55	$t(68)=4.54$, $p=<.001$
Coeficiente Comunicación Receptiva	No Si	100.43 92.44	12.37 16.06	$t(68)=2.21$, $p=.030$
Coeficiente comunicación Expresiva	No Si	109.59 92.11	14.49 23.95	$t(68)=3.71$, $p=<.001$
Coeficiente Comunicación Total	No Si	101.67 89.06	14.11 20.14	$t(68)=2.94$, $p=.004$
Coeficiente Cognitiva	No Si	100.12 98.52	9.88 14.59	$t(68)=3.81$, $p=<.001$
Coeficiente Global	No Si	102.43 83.45	9.39 15.04	$t(68)=6.31$, $p=<.001$

Tabla 103. Media de puntuaciones y coeficientes en cada una de las áreas en función de la presencia de problema de aprendizaje actual.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Área	Problema aprendizaje	Retraso	Ausencia de retraso	
Personal - social	No	21.6%	78.4%	χ2(1, *N*=70)=10.85, *p*=.001
	Si	63.2%	36.8%	
Adaptativa	No	21.6%	78.4%	χ2(1, *N*=70)=19.52, *p*=<.001
	Si	78.9%	21.1%	
Motora gruesa	No	47.1%	52.9%	*S/N*
	Si	68.4%	31.6%	
Motora fina	No	51%	49%	χ2(1, *N*=70)=11.35, *p*=.001
	Si	94.7%	5.3%	
Motora total	No	47.1%	52.9%	χ2(1, *N*=70)=5.70, *p*=.017
	Si	78.9%	21.1%	
Comunicación receptiva	No	58.8%	41.2%	*S/N*
	Si	73.7%	26.3%	
Comunicación expresiva	No	23.5%	76.5%	χ2(1, *N*=70)=9.64, *p*=.002
	Si	63.2%	36.8%	
Comunicación total	No	49%	51%	*S/N*
	Si	73.7%	26.3%	
Cognitiva	No	7.8%	92.2%	χ2(1, *N*=70)=11.44, *p*=.001
	Si	42.1%	57.9%	
Global	No	45.1%	54.9%	χ2(1, *N*=70)=11.13, *p*=.001
	Si	89.5%	10.5%	

Tabla 104. Distribución de la presencia de retraso de desarrollo en cada una de las áreas en función de la presencia de problema de aprendizaje actual.

6.3.17. Análisis multivariante en Test Batelle

Finalmente realizamos un estudio de regresión logística con aquellas variables que habían presentado una asociación significativa con los resultados de la prueba, para conocer cuáles eran las variables que mejor pronosticaban los resultados.

En un primer modelo, incluimos todas aquellas variables sociodemográficas, tales como nivel educacional materno y paterno, situación laboral materna y paterna, padres separados, depresión postparto y nivel socioeconómico. Encontramos que el nivel socioeconómico estaba positivamente relacionado con el coeficiente de desarrollo global (*F*(1,62)=9.41, *p*=.003). Esto significa que a mayor nivel socioeconómico se encuentran mejores coeficientes de desarrollo global. El valor de R^2 fue de .132. Este valor hace referencia a que el 13% de este efecto es explicado por el nivel socioeconómico.

En el segundo modelo incluimos variables del control de la gestación, tales como percentil del IP de la AU, percentil del IP de la ACM, percentil del ICP, peso y edad gestacional al nacimiento. Pudimos encontrar una relación positiva de la edad gestacional al parto y el percentil del IP de la ACM (*F*(2,56)=8.45, *p*=.001). De esta manera, a mayor percentil en la ACM

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

y mayor edad gestacional, se encuentran mejores coeficientes de desarrollo global. El valor de R^2 fue de .232, de manera que estas dos variables podrían explicar el 23% del efecto.

En el tercer modelo, incluimos las variables postnatales, tales como edad gestacional al parto, genero, morbilidad perinatal, dificultades académicas, asistencia a atención temprana, logopeda y fisioterapia, así como asistencia a guardería. Hallamos una relación negativa entre las dificultades académicas y la asistencia a atención temprana con el coeficiente de desarrollo global (F(2,58)=15.33, *p*=<.001). El valor de R^2 fue de .346. Estos resultados son debido a que estamos seleccionando a un subgrupo de niños con unas necesidades más especiales, donde la restricción de crecimiento o la prematuridad podría haber sido más severa, y por lo tanto van a presentar peores resultados. La tabla número 105 resume los resultados de estos tres modelos presentados.

Modelo	*Variables*	*B*	*Error Standard*	*t*	*95% IC*		*p*	R^2
1	*Nivel socioeconómico*	10.45	3.40	3.06	3.64	17.27	.003	.132
	(Constante)	87.83	3.46	25.37	80.91	94.75	<.001	
2	*Edad gestacional al parto*	1.41	.47	2.98	.46	2.36	.004	.232
	Percentil IP ACM	.17	.06	2.62	.04	.30	.011	
	(Constante)	43.98	16.73	2.62	10.46	77.50	.011	
3	*Dificultad académica*	-11.88	2.96	-4.00	-17.82	-5.94	<.001	.346
	Atención temprana	-7.33	2.58	-2.83	-12.51	-2.16	.006	
	(Constante)	104.05	1.43	72.72	10.19	106.92	<.001	

Tabla 105. Resultados del estudio de regresión lineal en prueba de Batelle.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

X. DISCUSIÓN

La RCIU ha sido motivo de preocupación por parte de los obstetras debido a las morbilidades perinatales que genera, tanto secundarias a la prematuridad como al propio proceso hemodinámico. En las últimas décadas, ha tomado importancia el desarrollo posterior de estos niños y más concretamente el neurodesarrollo en las distintas áreas, así como los posibles problemas de comportamiento.

Nuestro estudio ha evaluado a un grupo de niños que presentó una RCIU durante la gestación en el año 2015. Hemos realizado una evaluación completa de su neurodesarrollo, mediante tres pruebas diferentes, que nos permitieran analizar la inteligencia, los posibles problemas de comportamiento y los hitos del desarrollo que les correspondían por la edad. La evaluación se realizó a los 6 años (70-84 meses), lo que nos posibilita evaluar las áreas del desarrollo cuando los hitos ya deberían estar establecidos: la comunicación es completamente entendible, los sistemas motores, tanto finos como groseros están completamente desarrollados y la memoria está correctamente instaurada. En el mismo sentido, la atención ha sufrido ya una correcta maduración, permitiendo mantener el estado de alerta, así como van incrementando la capacidad de la resolución de conflictos o problemas, y las relaciones psicosociales con su entorno están bien establecidas.

1. Sobre la prevalencia de las alteraciones del desarrollo

Múltiples estudios han demostrado que el neurodesarrollo durante la infancia en los niños que padecieron una RCIU no es equiparable al de los niños que han presentado un peso adecuado al nacimiento. En nuestro caso, hemos encontrado tanto una alta prevalencia en posibles problemas del comportamiento como en retrasos para alcanzar los distintos hitos del desarrollo.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Al analizar los problemas del comportamiento, hemos encontrado que un 14.3% de los niños presentaban puntuaciones anormales en el cuestionario, mientras que el 15.7% de los niños presentaban puntuaciones límites. Por tanto, un 30% de los niños evaluados necesitarían evaluaciones más específicas para determinar un diagnóstico concreto. Específicamente, dentro de las áreas estudiadas, las áreas de conducta (Límite: 25.7%, Anormal: 11.4%) y de hiperactividad (Límite:8.6%, Anormal: 30%) eran las más afectadas (problemas de externalización), mientras que las áreas emocionales y de problemas con los compañeros presentaban una afectación más ligera (problemas de internalización). Los padres informaron de un 27.1% de los niños presentaban problemas de aprendizaje en la escuela.

Al evaluar esas diferencias en función del momento del diagnóstico de la RCIU, los de aparición precoz presentaron peores resultados en problemas de externalización (conducta e hiperactividad), mientras que los de aparición tardía presentaron peores resultados en la escala de problema con los compañeros y la evaluación prosocial. No hemos conseguido significación en estos resultados, probablemente debido a nuestro tamaño muestral. De similar manera, encontramos un mayor porcentaje de dificultades académicas en el subgrupo de niños diagnosticados con una RCIU precoz (43.5%) frente a los niños con un diagnóstico de RCIU tardío (19.6%).

Diversos estudios han mostrado resultados similares a los encontrados por nosotros. En el estudio realizado por Guellec *et al.* (2011) evaluaron a los niños con el SDQ a los 8 años y pudieron encontrar un porcentaje de alteraciones del comportamiento global del 33.3% en los pequeños para edad gestacional por debajo de la semana 28, y de un 19.1% entre la semana 29 y 32 de gestación. Igualmente, el porcentaje de dificultades de aprendizaje fue similar al nuestro, de un 35.5% en menores de 28 semanas de gestación y 28% entre la semana 29 y 32 de la gestación. Nosotros pudimos encontrar un mayor porcentaje de problemas de hiperactividad que ellos. Su porcentaje en este problema varía entre un 19.1-23.5%, mientras que nosotros encontramos un porcentaje del 39.1% en aquellos niños diagnosticados antes de las 32 semanas de gestación. Es importante remarcar, que ellos clasificaron y evaluaron a los pequeños para edad gestacional, sin hacer distinción de aquellos niños que presentaban un restricción de crecimiento real (Guellec *et al.,* 2011).

Otros estudios han encontrado un aumento de fobias, obsesiones y compulsiones en niños con restricción de crecimiento de aparición precoz (nacidos por debajo de las 28 semanas), así como un aumento de riesgo de presentar diagnóstico de trastorno del espectro autista (Korzeniewski *et al.,* 2017). En nuestro caso, esto es difícil de comparar, ya que nuestra población diagnosticada y nacida antes de la 28 semana es pequeña (*n*=2), así como sólo

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

encontramos dos casos de niños diagnosticados de trastorno de espectro autista informados por los padres y no hemos realizado una evaluación concreta de este problema.

En un meta-análisis que evaluó los problemas de comportamiento y de función ejecutiva en nacidos por debajo de las 33 semanas o con un peso menor de 1500 gramos, encontraron peores resultados que en aquellos nacidos a término o con un peso adecuado, tanto en resultados académicos, atención, problemas de internalización y función ejecutiva. Sin embargo, en este meta-análisis no hacen diferencia entre restricción de crecimiento o crecimiento adecuado para la edad gestacional (Aarnoudse-Moens *et al.,* 2009). La función ejecutiva, aunque se trata de un proceso cognitivo, presenta implicaciones importantes en habilidades del comportamiento, tales como la auto regulación e inhibición (Duncan & Matthews, 2018).

Estos hallazgos también han podido evidenciarse por estudios cuando la RCIU se diagnosticó de manera tardía. Geva *et al.*(2006) demostraron que estos niños presentaban una mayor frecuencia en dificultades de aprendizaje, problemas de memoria, baja creatividad y problemas de función ejecutiva, cuando se comparaban con niños de un crecimiento normal (Geva *et al.,* 2006).

En la misma corriente, Kulseng *et al.*(2007) determinaron que los niños nacidos a término con muy bajo peso al nacimiento (menor a 1500gr) presentaron peores resultados en tareas de atención y de función ejecutiva a los 14 años, aunque sin encontrar un mayor problema en la atención mantenida. Estos resultados no pudieron encontrarlos en aquellos niños nacidos a término con un peso menor al percentil 10, es decir, pequeños para la edad gestacional (Kulseng *et al.,* 2007). En otro de sus estudios encontraron un mayor porcentaje en la presencia de síntomas de déficit de atención en este grupo de niños, en torno a un 25%, aunque el diagnóstico de trastornos de déficit de atención e hiperactividad fue solo ligeramente superior en los niños con muy bajo peso (Indredavik, 2004). No realizan una discriminación correcta de la restricción de crecimiento, por lo que es difícil compararlo con nuestro estudio. Igualmente, no hemos realizado una evaluación concreta de la red atencional. A pesar de que hemos encontrado que un alto porcentaje de padres refieren problemas de atención e hiperactividad en sus hijos, sería necesario confirmarlo con una prueba diagnóstica.

No hemos encontrado una relación entre los resultados obtenidos en la evaluación del comportamiento con la edad gestacional al parto, sin embargo, si encontramos que los niños con menores peso presentaban peores resultados en la escala total, en la escala emocional y en la escala de hiperactividad. Probablemente sea debido a nuestro tamaño muestral.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Esta dificultad presenta una amplitud importante, ya que problemas en esta esfera de comportamiento en la etapa preescolar podría estar asociado a una mayor prevalencia de problemas de externalización e internalización a la edad de 10-14 años, generando problemas de aprendizaje y adaptación (Bornstein *et al.,* 2010).

Al centrarnos en los hitos del desarrollo, hemos encontrado un alto porcentaje de retraso del neurodesarrollo global. En un 57.1% de los niños se observó un retraso del neurodesarrollo global, siendo las áreas motoras y de comunicación las más afectadas (55.7% de retraso del desarrollo en cada una de las escalas). Al evaluar el área cognitiva, sólo un 17.1% de los niños presentaron un retraso de esta. Esto podría estar en concordancia con los resultados obtenidos en la prueba de matrices progresivas de Raven, donde la mayoría de los niños se situaban promedio o superior a este nivel en capacidad intelectual y sólo el 1.4% de los niños se situaban inferior al promedio en capacidad intelectual.

De manera similar a las diferencias en los resultados el SDQ, hemos encontrado que el porcentaje de retraso del desarrollo global es significativamente mayor en las restricciones de crecimiento de diagnóstico precoz que en los de diagnóstico tardío (73.9% versus 50%). Y esta diferencia también queda reflejada en la mayoría de las áreas, aunque más marcada en el área motora. En el área cognitiva apenas se encontró diferencias entre los dos subgrupos.

Nuestros porcentajes son mayores que los encontrados en otros estudios, que encuentran un porcentaje bastante menor (cercano a un 10-20%) (Baschat *et al.,* 2009; Stampalija *et al.,* 2017; Torrance *et al.,* 2010). Otros estudios incluso no pueden encontrar diferencias entre grupos (Gortner *et al.,* 2003; Padilla *et al.,* 2010). Pero la comparación es difícil, ya que estos equipos de trabajo evaluaron de manera muy precoz a los niños, y con diferentes métodos. Adicionalmente, una de las posibles causas de nuestro alto porcentaje es la correcta definición de la restricción de crecimiento. Para nuestro estudio seleccionamos estrictamente a los niños nacidos con un peso menor del percentil 3 o menor del percentil 10 con alteraciones hemodinámicas, por lo que nuestras tasas probablemente se acerquen más a la realidad. Es muy importante definir bien los requisitos para diagnosticar una RCIU, ya que si somos más flexibles, los resultados se matizan y podríamos infravalorar la real problemática que sufren estos niños.

Nuestra tasa de alteración cognitiva es mucho menor que la encontrada por Guellec *et al.*(2011) en los niños con restricción de crecimiento pretérminos, entre un 37.5-40.6%. En los estudios realizados en recién nacidos a término, a pesar de encontrar peores resultados en los coeficientes intelectuales, estos fueron siempre dentro de los límites normales y con una

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

diferencia muy leve (Paz *et al.,* 1995, 2001; Sommerfelt, 2000). Theodore *et al.*(2009) tampoco encontraron diferencias cognitivas entre los pequeños para la edad gestacional nacidos a término y los de un peso adecuado a los 7 años. Sin embargo su definición de restricción de crecimiento es poco estricta (Theodore *et al.,* 2009).

En un meta-análisis reciente, Sacchi *et al.*(2020) determinaron que tanto los pretérminos como nacidos a término con RCIU, presentaron significativamente peores resultados en la esfera cognitiva que aquellos con un peso adecuado para la edad gestacional (Sacchi *et al.,* 2020). Estos peores logros también los observan en los pequeños para la edad gestacional. Estos hallazgos son similares a los encontrados en el meta-análisis de Arcangeli *et al.*(2012), donde los recién nacidos a término pequeños para la edad gestacional presentan peores resultados en el neurodesarrollo que aquellos nacidos con un peso adecuado (Arcangeli *et al.,* 2012), y en los encontrados en la revisión sistemática de Bie *et al.*(2010), donde se encontraron peores puntuaciones en el coeficiente intelectual y en la esfera cognitiva en los niños con restricción más severa (de Bie *et al.,* 2010).

2. Sobre la predicción de los marcadores *Doppler* y la prematuridad

Los distintos marcadores *Doppler* han sido útiles para la monitorización de los fetos con RCIU, con el objetivo de disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal. La AU ha sido la gran protagonista a la hora del diagnóstico y de la predicción de los eventos adversos a corto plazo en este grupo de niños. Valcamonico *et al.*(1994) estimó una elevación de la mortalidad perinatal del 12% al 40% cuando la onda de flujo diastólico de la AU pasaba a estar reversa (Valcamonico *et al.,* 1994). En la misma línea, Voßbeck *et al.* estimó una elevación similar del 2.5% al 35% cuando la onda pasaba a ser reversa. Ellos también encontraron que los niños que presentaban este tipo de onda en la AU tenían menores probabilidades de sobrevivir sin complicaciones (7.5%) que aquellos niños que presentaban una onda normal (82.5%), siendo las complicaciones neonatales más frecuentes la hemorragia intraventricular severa, la leucomalacia periventricular, la displasia broncopulmonar y la retinopatía de la prematuridad (Voßbeck *et al.,* 2001). La elevación de la mortalidad también es encontrada en los estudios de Soregaroli *et al*. (2002) y Valcamonico *et al.* (2004).

Nuestro estudio no ha sido diseñado para evaluar la mortalidad perinatal. No hemos podido relacionar este parámetro con la mortalidad, ya que sólo tuvimos un caso de un niño fallecido en los primeros días de su ingreso en UCIN, debido a la prematuridad extrema y su bajo peso. No obstante, la onda de flujo diastólico de la AU fue reversa. A la hora de evaluar la morbilidad perinatal, pudimos observar que aquellos niños con un IP de la AU patológico

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

presentaron un aumento significativo de SDRA, DAP, ECN, perforación intestinal, sepsis neonatal, ROP y DBP. Sin embargo, también pudimos detectar que estos niños con IP de la AU patológico nacían en semanas gestacionales más precoces, por lo que la prematuridad podría ejercer un efecto importante en el desarrollo de estas patologías. Para intentar dilucidar el efecto que presenta la prematuridad sobre estos niños, estratificamos los resultados en función de si los niños habían nacido antes o después de la semana 37. La prematuridad presentó un efecto significativo en el desarrollo de SDRA, DAP, ECN, sepsis, ROP y DBP. Estos hallazgos deben ser tomados con cautela, ya que tenemos muy pocos casos de prematuros extremos y de ondas de la AU patológicas.

Hemos observado un aumento de la frecuencia del diagnóstico de preeclampsia ante la presencia de un IP de la AU patológico. Encontramos que las pacientes con una onda patológica presentaban un 57.1% de diagnóstico de preeclampsia frente al 27.5% de diagnóstico en las pacientes con una onda normal. Estos hallazgos son similares a los encontrados en el estudio de Voßbeck *et al*. (2001), donde objetivan un incremento del 10 al 47.5% de diagnóstico de preeclampsia en las pacientes con una onda reversa diastólica en la AU, frente al 10% en los casos con una onda normal (Voßbeck *et al.,* 2001). Sin embargo otros estudios no encuentran esta diferencia (Brütsch *et al.,* 2016; Valcamonico *et al.,* 2004).

También relacionamos la presencia de un IP de la AU patológico con menores edades gestacionales al diagnóstico y al parto, así como menores pesos. Estos hallazgos fueron similares a los estudios anteriormente mencionados (Soregaroli *et al.,* 2002; Valcamonico *et al.,* 2004; Voßbeck *et al.,* 2001). No nos pareció interesante discriminar entre los tipos de ondas, ya que no presentamos ningún caso de onda diastólica reversa y la onda fue ausente sólo en el 18.5% de los casos.

Cuando evaluamos la capacidad predictora de la AU en el neurodesarrollo, no encontramos ninguna asociación entre el percentil de la AU y los resultados en las escalas de la prueba SDQ, por lo que no pudimos relacionarla con alteraciones del comportamiento. Aun así, los niños que presentaban un IP de la AU patológico tendían a tener peores resultados. De la misma manera, al estudiar la inteligencia mediante el test de Raven, no pudimos encontrar diferencias significativas al evaluar este vaso. Sin embargo, los niños con una IP de la AU patológica tendían a presentar peores puntuaciones, sin que implicara cambios en los percentiles baremados de la prueba. Diversos estudios demuestran una capacidad intelectual disminuida en aquellos niños con un flujo reverso diastólico en la AU. Voßbeck *et al.*(2001) encuentran una disminución de 12 puntos en el coeficiente lintelectual, así como un mayor porcentaje de niños con retraso mental en el grupo de AU con onda diastólica reversa que en

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

los niños con un peso adecuado para la edad gestacional (Voßbeck *et al.,* 2001). En la misma línea, Brütsch *et al.* (2016) encontraron que los niños con onda reversa diastólica en la AU presentaban peores puntuaciones en el desarrollo mental y psicomotor, con un mayor porcentaje de retraso del desarrollo en estas áreas que en los niños con mismo peso pero con una onda de la AU normal (Brütsch *et al.,* 2016). Valcamonico *et al.* (2004) no pudo encontrar peor desarrollo intelectual en estos niños.

A pesar de no haber podido demostrar una relación entre la AU y la inteligencia en nuestro estudio, es cierto que el único niño clasificado como inferior al promedio en capacidad intelectual, presentaba un IP de la AU patológico.

Al evaluar el BDIST, hallamos que el percentil de la AU presentaba una correlación negativa con los coeficientes de desarrollo de la escala motora, cognitiva y global. Los percentiles patológicos se relacionaron con peores resultados en las escalas motora fina, adaptativa y global. No obstante, en el análisis multivariante, no encontramos ninguna relación de las mediciones de la AU con el coeficiente de desarrollo global. Probablemente esto sea debido a nuestro tamaño muestral. Mientras que algunos estudios han asociado la AU patológica con peores resultados en el neurodesarrollo motor (Brütsch *et al.,* 2016; Voßbeck *et al.,* 2001), otros estudios no han conseguido asociar los valores obtenidos en la AU con un retraso del desarrollo de las distintas áreas, dándole más importancia al peso al nacimiento (Torrance *et al.,* 2010).

Baschat *et al.* (2009) asociaron un aumento de riesgo de retraso global, parálisis cerebral y alteraciones neurosensoriales con la presencia de un flujo reverso en la AU, pero también determinaron que el peso, la edad gestacional al nacimiento y la presencia de morbilidad mayor perinatal eran marcados predictores del desarrollo de estas alteraciones (Baschat *et al.,* 2009). En nuestro análisis bivariante encontramos resultados similares, con edades gestacionales y pesos al nacimiento significativamente menores en aquellos niños que presentaban un retraso del desarrollo. Los días de ingreso en UCIN fueron significativamente mayores en los niños que presentaron un retraso del desarrollo. Debido al bajo número de morbilidad perinatal que presentaba nuestro estudio, solo encontramos relación entre el SDRA y el porcentaje de retraso del desarrollo global.

Al realizar el estudio multivariante, las variables que mejor predijeron el coeficiente de desarrollo global fueron la edad gestacional al nacimiento y el percentil de la ACM. Los niños con mayores edades gestacionales y mayores percentiles en la ACM presentarían mejores resultados en los coeficientes de desarrollo global y por tanto, menores porcentaje de retraso

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

del desarrollo. Este es uno de los hallazgos más importantes de nuestro estudio, ya que la ACM podría ponernos en alerta de aquellos niños con riesgo de desarrollo posterior, y en balance con la edad gestacional, servir para tomar la decisión de finalización de la gestación en casos más indecisos o límites. En cambio, estas relaciones no se han podido demostrar en el análisis multivariante con las alteraciones del comportamiento.

Estos hallazgos van en concordancia con los resultados obtenidos en nuestra última revisión sistemática, donde la mayoría de los estudios presentados encontraban que la redistribución cerebral podría afectar de manera negativa al coeficiente intelectual, así como al desarrollo global y de las distintas áreas. No obstante, las alteraciones del comportamiento no pudieron ser relacionadas tan claramente con la redistribución cerebral (Benítez-Marín *et al.,* 2021).

Con respecto al comportamiento, Ritcher *et al.*(2020) encontraron que la presencia de redistribución cerebral estuvo relacionada con mejores puntuaciones en el comportamiento, y más concretamente en mejores perfiles de comportamientos exteriorizados (conducta e hiperactividad) (Richter *et al.,* 2020). Otros estudios fallaron al intentar relacionar este fenómeno con problemas de comportamiento, al evaluar a los niños de manera más tardía (Beukers *et al.,* 2017; van den Broek *et al.,* 2010). Sin embargo, los padres informaban de más problemas de socialización y de atención en los niños con redistribución cerebral, aunque esto no se pudo comprobar con las pruebas diagnósticas (Beukers *et al.,* 2017).

En nuestro caso, pudimos observar en el análisis bivariante que aquellos niños con un ICP patológico presentaban significativamente peores resultados en la escala total. También se vieron negativamente afectadas las áreas emocionales, de conducta y de hiperactividad, aunque estos últimos resultados sin alcanzar significación. El comportamiento tampoco se vió influenciado por la edad gestacional al parto, aunque si por el peso fetal al nacimiento. Sin embargo, la escala de hiperactividad no se influenció por el peso ni la edad gestacional al parto. Esto va en contra con el meta-análisis de Franz *et al.*(2018), donde el bajo peso al nacer y la prematuridad estarían relacionados con un aumento de riesgo de aparición de síntomas de inatención e hiperactividad (Franz *et al.,* 2018).

Hemos encontrado un mayor porcentaje de niños con retraso del desarrollo global en aquellos que habían presentado un ICP patológico. Estos hallazgos también se objetivaron al analizar las áreas personal-social y motora gruesa. A pesar de no alcanzar significación estadística, se encontraron hallazgos similares en el resto de las áreas motoras y en el área adaptativa. Las áreas de comunicación y cognición no se vieron afectadas por este fenómeno.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Tradicionalmente, la redistribución cerebral ha sido considerada como un factor protector para el correcto funcionamiento del cerebro en situaciones hemodinámicas más críticas. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que esto puede no ser del todo correcto.

Especial interés tiene el grupo de estudio de Scherjon *et al.* Estos autores siguieron a la misma cohorte de niños nacidos pretérmino y con restricción de crecimiento durante 11 años. Inicialmente, encontraron una mayor incidencia de hemorragia intracraneal tras el nacimiento asociado significativamente a la edad gestacional, no a la redistribución cerebral (Scherjon *et al.,* 1993). En su segundo estudio, no pudieron detectar diferencias en el comportamiento, en el desarrollo del lenguaje o en el desarrollo neurológico y motor en el grupo de niños con restricción de crecimiento a los 3 años, tras haber presentado una ratio entre la AU y la ACM elevado (Scherjon *et al.,* 1998). Al realizar el análisis multivariante, encontraron que la circunferencia cefálica a los tres años presentaba una importante influencia sobre el neurodesarrollo. No pudieron demostrar que la edad gestacional, el crecimiento o la ratio umbilico-cerebral se relacionaran en el neurodesarrollo a los 3 años.

Cuando evaluaron a los niños a los 5 años, encontraron que el 54% de los niños que habían tenido una redistribución cerebral presentaban un coeficiente intelectual inferior a 85, comparado con el 20% de los niños que no la habían presentado. En el grupo de niños con redistribución cerebral y restricción de crecimiento, a pesar de encontrar unos potenciales visuales evocados[43] con latencias más cortas a la edad de 6 meses, estos potenciales se mantenían intactos al evaluarlos a los 12 meses. Esto podía implicar una maduración de la sustancia blanca enlentecida, así como una alteración en la sinaptogénesis. Encontraron una asociación positiva entre coeficientes intelectuales más elevados y un perfil de latencia más rápido en los potenciales evocados entre los 6 y 12 meses, fenómeno que ocurrió en aquellos niños sin redistribución cerebral. Igualmente, el reconocimiento visual y la coordinación motora fina fue más deficiente en los niños con una ratio elevada (Scherjon, *et al.,* 2000). De manera similar a su anterior estudio, no encontraron asociación de los resultados con el peso y la edad gestacional al nacimiento, aunque si evidenciaron una contribución de la redistribución cerebral, la latencia de los potenciales y la educación materna. Una posible debilidad de este grupo es que no definen previamente la restricción de crecimiento, simplemente diferencian entre los niños que presentaron una ratio elevada o no.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

[43] *Potenciales evocados:* Prueba diagnóstica, que mediante un estímulo visual, auditivo o sensitivo, evalúa la latencia de la onda eléctrica generada para comprobar la integridad de la vía nerviosa.

Similar a lo encontrado por Scherjon *et al.,* otro estudio halló peores coeficientes intelectuales asociados a la RCIU, y estos efectos fueron mucho más marcados cuando la redistribución cerebral estaba presente. Igualmente, encontraron que los niños con redistribución cerebral presentaban peores resultados académicos a los 6-8 años (Bellido-González *et al.,* 2016). Leppäpen *et al.*(2009) también asociaron la redistribución cerebral con un peor desarrollo cognitivo a los 2 años. Otros estudios, sin embargo, no pueden encontrar diferencias en el desarrollo cognitivo, encontrando similares coeficientes intelectuales (Beukers *et al.,* 2017; Richter *et al.,* 2020). En nuestro estudio, no evidenciamos peores resultados en el área cognitiva o al evaluar los problemas de aprendizaje en el subgrupo de niños con redistribución cerebral al compararlo con los niños con restricción de crecimiento sin redistribución. Probablemente la disparidad de los resultados sea debido a las distintas definiciones de restricción de crecimiento, distintos grupos de comparación, así como distintas edades de evaluación.

Otros estudios han demostrado alteración en el desarrollo de distintas áreas (motor, habituación, atención e interacción social) a las 40 semanas de edad corregida en niños pretérmino con restricción de crecimiento y redistribución cerebral (Figueras *et al.,* 2011), así como peores resultados en distintas áreas (comunicación, psicomotricidad fina y grosera, resolución de problemas, personal social) a los 3 años de edad (Monteith *et al.,* 2019). En nuestro caso, hemos detectado un mayor porcentaje de retraso del área motora gruesa en aquellos niños que habían tenido una redistribución cerebral. A pesar de no encontrar significación estadística, los resultados en las áreas motora fina y motora total también fueron peores en los niños que habían presentado esa redistribución. En cambio, al evaluar la comunicación, los resultados fueron similares en los dos grupos. Posiblemente esto sea debido a que, en el desarrollo de la comunicación, tanto receptiva como expresiva, interfieran muchos elementos moduladores durante la infancia, tales como la implicación de los padres en su desarrollo y la propia exposición al lenguaje.

La jerarquización de la redistribución cerebral ha sido comprobada por diversos estudios, de manera que cuando se detecta una vasodilatación en la ACM, esta vasodilatación ya ha ocurrido en la arteria cerebral anterior. Esto se ha relacionado con peores resultados cognitivos, concretamente en áreas de atención, interacción social y adaptación (Cruz-Martinez *et al.,* 2009b; Hernandez-Andrade *et al.,* 2008). En nuestro caso, aunque no hemos podido comprobar esta jerarquización por el diseño de nuestro estudio, sí que hemos observado que los niños que presentaban una redistribución (ya fuera mediante una ACM o un ICP patológico), presentaban no solo un mayor porcentaje de retraso en el desarrollo motor,

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

sino también en el desarrollo adaptativo y psicosocial. Además, estos niños presentaban un aumento de síntomas de hiperactividad informado por parte de los padres. En orden a esta jerarquización, la afectación del tronco cerebral se produciría en estadios muy avanzados, lo que estaría relacionado con la escasa prevalencia de parálisis cerebral. En nuestro caso, no hemos detectado ningún caso de parálisis cerebral en el grupo de niños estudiados.

A pesar de la importancia de la redistribución, la edad gestacional al nacimiento continua siendo uno de los factores más importantes para el desarrollo neurológico durante la infancia (Beukers *et al.,* 2017; Scherjon *et al.,* 1998; Stampalija *et al.,* 2017).

Como hemos mencionado anteriormente, en el análisis multivariante se encontró una relación positiva entre el percentil de la ACM y la edad gestacional con el coeficiente de desarrollo global. Este hallazgo es importante, ya que la prematuridad y la redistribución cerebral ejercerían un efecto negativo sobre el desarrollo de las estructuras cerebrales y sus conexiones que podría ser nocivo para su posterior evolución durante la infancia. Es por tanto importante para el clínico, a la hora de evaluar la gravedad de la RCIU, valorar ambos aspectos antes de determinar un manejo activo o expectante, sin olvidar que la prematuridad presenta un efecto con más peso que la alteración de la ACM (ver tabla 105). En la misma línea, la presencia de ambas circunstancias podría definir un grupo de niños en riesgo de un neurodesarrollo adverso que se beneficiaran de terapias de estimulación específicas y prolongadas. Estudios más extensos serían necesarios para poder precisar cuál es el punto de corte de estas variables que debería valorarse para un neurodesarrollo óptimo en estos niños.

3. Sobre la influencia de los factores moduladores

El neurodesarrollo es un proceso complejo e influenciado por múltiples factores tanto en la etapa prenatal como en la etapa postnatal. Factores prenatales como la malnutrición materna, los episodios de estrés, el consumo de tóxicos durante la gestación y factores postnatales como el tipo de apego, el nivel socioeconómico, el nivel educativo de los padres, la asistencia a guardería o apoyo con estimulación precoz, la lactancia o depresión materna han sido definidos como factores que pueden afectar de manera positiva o negativa a ese desarrollo.

En nuestro estudio hemos encontrado que la situación laboral materna ejercía un efecto en el desarrollo del comportamiento de los niños, de manera que las madres desempleadas presentaban niños con peores puntuaciones en la escala total. De manera similar, los padres con niveles educativos más altos tenían niños con puntuaciones más altas en el test de inteligencia, al igual que niveles socioeconómicos más altos presentaban mejores

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

coeficientes de desarrollo global. Otros estudios encuentran hallazgos similares a los nuestros, donde la educación materna, paterna y el nivel socioeconómico presentan una importante influencia (en negativo o positivo, según la posición) en el desarrollo neurológico de estos niños (Candel Pau *et al.,* 2016; Kirsten *et al.,* 2001; Scherjon, Briët, *et al.,* 2000). No hemos identificado otros factores moduladores ya conocidos, como la depresión postparto o la lactancia materna.

El entorno en las primeras etapas de la vida ha demostrado presentar un importante papel modulador en el desarrollo emocional de los niños, de manera que los niños de madres que presentan depresión postparto podrían presentar volúmenes mayores de la amígdala, así como una mayor concentración de glucocorticoides. De la misma manera, el tipo de apego que tengan los niños se ha relacionado con el tamaño del hipocampo. Ambas condiciones se relacionarían con la regulación emocional y funcionamiento social de estos niños, siendo niños más reactivos emocionalmente y con menos posibilidades de adaptación (Luby *et al.,* 2016; Lupien *et al.,* 2011). Una reciente revisión sistemática ha evidenciado que la presencia de depresión postparto podría afectar al desarrollo cognitivo, emocional, social y comportamental de los niños. Aunque su efecto en el desarrollo motor y del lenguaje no estaría tan claro, su desarrollo también podría verse comprometido debido a un peor cuidado, un apego más inseguro y a menor implicación en la estimulación neurológica durante la infancia (Slomian *et al.,* 2019).

En nuestro estudio, hemos identificado que aquellos niños en los que sus madres habían padecido una depresión postparto presentaban significativamente peores resultados en la escala total del SDQ y más concretamente en las escalas de conducta y de problemas de comportamiento. Aunque no se alcanzó significancia en las escalas emocionales y de hiperactividad, también se encontraron peores resultados. En la misma línea, encontramos que estos niños presentaban significativamente un porcentaje mayor de retraso en el área personal-social de la prueba BDIST, junto a una tendencia a un mayor retraso en las áreas motoras y global. La inteligencia no pareció afectarse por este fenómeno. No se pudo demostrar posteriormente en el análisis multivariante, probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

Por otro lado, la lactancia materna ha sido identificada por múltiples estudios como un factor protector para el desarrollo cognitivo y del comportamiento. La lactancia materna se ha relacionado positivamente con mejores coeficientes intelectuales a los 6, 7 y 8 años (Amiel Castro *et al.,* 2021; Belfort *et al.,* 2013; Kramer, 2008) , así como negativamente a trastornos de hiperactividad y déficit de atención, aunque no pudieron relacionarlo con trastornos de

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

conductas y emocionales (Amiel Castro *et al.,* 2021). Sin embargo, este efecto podría ser controvertido, ya que otro estudio relaciona la lactancia materna con mejores resultados académicos, pero no con mejores resultados en problemas de comportamiento, tanto de externalización como de internalización (Huang *et al.,* 2016). Los efectos positivos en el desarrollo motor también han podido ser demostrados, siendo mayores cuanto mayor sea la duración (Grace *et al.,* 2017), así como también podría tener efectos positivos en el desarrollo del lenguaje (Belfort *et al.,* 2013; Kramer, 2008). Aun así, sus efectos son ligeramente discutidos, ya que dos meta-análisis atenúan este efecto positivo (Anderson *et al.,* 1999) o incluso se eliminan (Der *et al.,* 2006) cuando se controlan factores moduladores como el coeficiente intelectual materno. Anderson *et al.*(1999) evidencian que los efectos positivos podrían ser mayores en los casos de niños con bajo peso al nacimiento.

Este efecto positivo en el desarrollo podría deberse a la distinta proporción del componente nutricional de la leche humana, rica en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, acido docosahexaenoico y ácido araquidónico, importantes para el desarrollo neurológico y con un efecto neuroprotector (Miles *et al.,* 2021). Igualmente se ha evidenciado cambios en la microestructura de la sustancia blanca en los niños que recibieron lactancia materna, siendo más pronunciada en las niñas y cuanto más larga sea la duración de la lactancia (Kar *et al.,* 2021).

Dentro del grupo que recibió lactancia materna, hemos evidenciado una disminución significativa en el porcentaje de niños con problemas con los compañeros. No se encontraron diferencias significativas al valorar la escala de hiperactividad, y aunque los niños tendían a presentar menos problemas de conducta si tomaron lactancia materna, este resultado no alcanzó significación estadística. Igualmente, no pudimos detectar diferencias en la inteligencia. Si bien no encontramos diferencias significativas en los coeficientes de desarrollo de las distintas áreas del BDIST, los niños que tomaron lactancia tenían una tendencia a mejores resultados en todas las áreas, salvo en la motora gruesa. Probablemente, nuestro pequeño tamaño muestral nos limite alcanzar significación en nuestros resultados.

A pesar de que la estimulación precoz, mediante terapias específicas, se trata de un factor con efecto positivo en el neurodesarrollo (Candel Pau *et al.,* 2016), nosotros no hemos podido demostrarlo. Hemos encontrado una asociación negativa entre la atención temprana y los resultados obtenidos en la evaluación del comportamiento y del desarrollo global. Esto podría ser debido a que el grupo de niños que asistieron a esta atención temprana son aquellos nacidos con pesos o edades gestacionales más extremas, lo que lo posicionan en un mayor riesgo, comparados con aquellos que no necesitaron este tipo de estimulación. Sin

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

embargo, la asistencia a este tipo de asistencia inevitablemente presenta un efecto positivo en su neurodesarrollo, e incluso podrían beneficiarse de terapias aún más prolongadas. Igualmente, esta circunstancia los hace más susceptibles de tener dificultades académicas, presentando una relación negativa con el coeficiente de desarrollo global.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

XI. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta varias fortalezas. La primera de ellas es la definición estricta de restricción de crecimiento. La mayoría de los estudios definen a este grupo de niños como aquellos con un peso al nacimiento menor al percentil 10, abarcando a un grupo heterogéneo de niños. Nosotros hemos definido a los niños con restricción de crecimiento como aquellos que al nacimiento tienen un percentil de peso menor al 3, o bien un percentil de peso menor al 10 pero con alteraciones hemodinámicas. Esto nos ha permitido excluir a los niños pequeños para la edad gestacional, que probablemente presenten un perfil de neurodesarrollo mejor.

La segunda fortaleza sería la edad y los métodos empleados en la evaluación de este grupo de niños. Los hemos evaluado a los 6 años, donde la mayoría de los hitos del desarrollo ya están instaurados, tanto en el ámbito motor, de comunicación como de interacción social. Por otro lado, la experiencia en la clínica sobre estas herramientas de screening es muy extensa, y aunque hemos usado pruebas de screening, hemos valorado a los niños en distintos aspectos: conductual, inteligencia e hitos del desarrollo, lo que nos permite hacernos una amplia idea del desarrollo obtenido. Sumado a estos aspectos, la realización de esta tarea por un solo evaluador nos ha permitido que nuestros resultados presenten criterios más homogéneos.

Sin embargo, también encontramos limitaciones en nuestro estudio. La primera de ellas, y quizás la más importante, es nuestro pequeño tamaño muestral. Esta condición hace que no presente el efecto estadístico esperado y que no podamos demostrar una relación significativa en múltiples aspectos. Aun así, hemos encontrado resultados importantes en nuestra evaluación, que pueden servir de base para estudios multicéntricos, con un mayor tamaño muestral.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

La segunda limitación sería el diseño retrospectivo de la cohorte. Aunque los niños han sido evaluados en el momento actual en el que nos encontramos, la revisión de las historias obstétricas e infantiles de manera retrospectiva no ha permitido recabar toda la información, perdiéndose muchos datos que podrían ser importantes para mejorar nuestros resultados.

La tercera limitación es la falta de un grupo control, para poder determinar los resultados en aquellos niños que no han presentado restricción de crecimiento, e igualmente nos permita controlar de mejor manera las variables de confusión.

Y la última limitación es la evaluación de los niños en el momento de la pandemia. Esto no sólo ha causado pérdidas en el tamaño muestral, si no que los niños evaluados han presentado deficiencias en la escolarización debido al absentismo escolar secundario al confinamiento. Este efecto no lo hemos podido controlar y ha podido ser causa de una menor estimulación en determinadas áreas, como por ejemplo la comunicación.

Dada la baja frecuencia de la RCIU, y sobre todo de los casos más graves y extremos, estudios multicéntricos que permitan un mayor tamaño muestral y diseñados de manera prospectiva, permitirían dilucidar mejor el desarrollo neurocognitivo de estos niños, así como controlar posibles factores modificadores que les permitan mejorar su desarrollo durante la primera infancia.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

XII. CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos en nuestra muestra de estudio, podemos concluir:

1. La afectación global del Cuestionario de Cualidades y Dificultades fue entre 10 y 30%, siendo la escala de hiperactividad la más afectada (30% de clasificaciones anormales). La escala menos afectada fue la prosocial (1.4% de clasificaciones anormales). En el análisis bivariante de nuestra muestra, los resultados se vieron influenciados negativamente por:
    a. la situación laboral materna. Las madres desempleadas presentaron peores resultados en la escala de problemas con los compañeros.
    b. la presencia de algún episodio de depresión materna, concretamente en las escalas de conducta y de problemas con compañeros.
    c. el uso de tabaco durante la gestación, específicamente en las escalas de conducta y de hiperactividad.
    d. la presencia de un índice cerebro-placentario patológico, concretamente en las puntuaciones totales. Los percentiles patológicos en la arteria umbilical, arteria cerebral media e índice cerebro-placentario se asociaron a una tendencia de peores resultados en el resto de las escalas.
2. En el global de la muestra, el percentil promedio obtenido en la prueba de matrices progresivas de Raven fue de 79.58, siendo la mayoría de los niños clasificados como superior al promedio o intelectualmente superior en capacidad intelectual. El 35.7% de los niños fueron clasificados como promedio y el 1.4% como inferior al promedio. Tras el análisis bivariante, nuestros resultados se vieron negativamente influenciados por:
    a. el nivel educacional de los padres, obteniéndose mejores resultados en aquellos niños con padres con niveles de estudios secundarios o superiores.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

b. el uso de tabaco durante la gestación.
c. la edad gestacional y peso fetal estimado al diagnóstico. A menor edad gestacional y peso fetal peores resultados.
d. los percentiles patológicos en la arteria umbilical, arteria cerebral media e índice cerebro-placentario se asociaron a una tendencia de peores clasificaciones.
e. la edad gestacional al parto y las medidas antropométricas. A menor edad gestacional, menor talla y peso al nacimiento, peores resultados obtenidos. El perímetro cefálico al nacimiento no afectó a los resultados.
f. los días de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, por lo que estancias más largas se asociaron a peores resultados. La presencia de morbilidad neonatal se relacionó con peores clasificaciones.

3. La media del coeficiente de desarrollo global alcanzado en el Inventario de Desarrollo de Batelle fue de 97.28. El 57.1% de los niños presentaron un retraso del desarrollo en el área global. Las áreas más afectadas fueron las motoras y de comunicación, mientras que el área cognitiva solo presentó un 17.1% de retraso de desarrollo. Tras la realización del análisis bivariante, las variables que influyeron de manera negativa en nuestros resultados fueron:
    a. el nivel de estudios paternos, siendo mejores los resultados en niños con padres con nivel de estudios secundarios o superiores.
    b. el nivel socioeconómico, de manera que los niños dentro de familias con niveles socioeconómicos más bajos obtuvieron peores resultados en el área de comunicación, manteniéndose esa tendencia en el resto de las áreas.
    c. los niños de padres separados presentaron mayor porcentaje de retraso en el área de desarrollo global.
    d. la depresión materna, con mayores porcentajes de retraso del área personal social. Esa tendencia se mantuvo en las áreas motoras y global.
    e. la edad gestacional y el peso fetal estimado al diagnóstico, de manera que los niños diagnosticados antes y con menores pesos tenían peores resultados en las áreas adaptativas, motoras y global de la prueba.
    f. los percentiles patológicos en la arteria umbilical, arteria cerebral media e índice cerebro-placentario se asociaron a una tendencia de aumento del porcentaje de retraso del desarrollo en áreas adaptativas, motoras, personal-social y global.
    g. la edad gestacional al parto, de manera que a menor edad gestacional peores coeficientes de desarrollo global se obtuvieron. Los niños con retraso del desarrollo global tuvieron menores pesos, tallas y perímetros cefálicos al

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

nacimiento. Las áreas específicas que se vieron afectadas por estas variables fueron la adaptativa y motora.

h. la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Los niños con retraso del área global presentaron estancias medias más largas.

4. En nuestra muestra, la lactancia materna ejerció una influencia positiva en la escala de problemas con los compañeros del Cuestionario de Cualidades y Dificultades, y una tendencia a mejores coeficientes en todas las áreas, salvo en el área motora gruesa de la prueba de Batelle. No se encontraron diferencias en el nivel de inteligencia.
5. La asistencia a atención temprana se vio reflejada en mayor frecuencia de clasificaciones anormales en la escala total del comportamiento y mayor porcentaje de retraso del desarrollo de la mayoría de las áreas de la prueba de Batelle. Aquellos niños que necesitaron durante más tiempo esta herramienta presentaron más dificultades adaptativas.
6. La asistencia a la guardería no influyó en los resultados. Cuando los niños presentaron alguna dificultad de aprendizaje en la escuela, tuvieron peores clasificaciones en la escala emocional, en la prueba de inteligencia y mayor porcentaje de retraso de desarrollo en todas las áreas del Inventario de Batelle.
7. Las variables que mejor predijeron las puntuaciones totales del Cuestionario de Cualidades y Dificultades fueron las siguientes:
    a. La situación laboral materna, de manera que las madres desempleadas tuvieron hijos que alcanzaron mayores puntuaciones, marcando por tanto peores resultados.
    b. El percentil de peso al nacimiento, a menor percentil de peso se encontraron mayores puntuaciones.
    c. La asistencia a atención temprana, los niños que asistieron a esta terapia presentaban peores resultados.
8. En el caso de los percentiles baremos de la prueba Raven, las variables que mejor pronosticaron los resultados fueron:
    a. El nivel educacional paterno, de manera que, a mayor nivel educacional del padre, mejores resultados alcanzados.
    b. La edad gestacional al parto, encontrando mejores resultados a mayor edad gestacional.
    c. La presencia de morbilidad neonatal junto con las dificultades en el aprendizaje se asociaron con peores percentiles.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

9. Las variables que mejor predijeron el coeficiente de desarrollo global en el Inventario de Desarrollo de Batelle fueron:
    a. El nivel socioeconómico, de modo que a mayor nivel socioeconómico se encontraron mejores coeficientes de desarrollo global.
    b. La edad gestacional al parto y el percentil del índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media, por lo que, a mayor percentil en la arteria cerebral media y mayor edad gestacional, se encontraron mejores coeficientes de desarrollo global.
    c. Las dificultades académicas y la asistencia a atención temprana, de manera que la presencia de estas variables se asoció a peores coeficientes de desarrollo global.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

XIII. BIBLIOGRAFÍA

Aarnoudse-Moens, C. S. H., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2009). Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children. *PEDIATRICS*, *124*(2). https://doi.org/11542/peds.2008-2816

Acharya, G., Tronnes, A., & Rasanen, J. (2011). Aortic Isthmus and Cardiac Monitoring of the Growth-Restricted Fetus. *Clinics in Perinatology*, *38*(1), 113–125. https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.12.006

ACOG Practice Bulletin No. 204 Summary: Fetal Growth Restriction. (2019). *Obstetrics & Gynecology*, *133*(2), 390–392. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003071

Amiel Castro, R., Glover, V., Ehlert, U., & O'Connor, T. G. (2021). Breastfeeding, prenatal depression and children's IQ and behaviour: a test of a moderation model. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *21*(1), 62. https://doi.org/10.1186/s12884-020-03520-8

Amunts, K., & Zilles, K. (2015). Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*, *88*(6), 1086–1107. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.001

Anderson, J. W., Johnstone, B. M., & Remley, D. T. (1999). Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *70*(4), 525–535. https://doi.org/10.1093/ajcn/70.4.525

Arcangeli, T., Thilaganathan, B., Hooper, R., Khan, K. S., & Bhide, A. (2012). Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *40*(3), 267–275. https://doi.org/10.1002/uog.11112

Arpino, C., Compagnone, E., Montanaro, M. L., Cacciatore, D., De Luca, A., Cerulli, A., Di Girolamo, S., & Curatolo, P. (2010). Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review. *Child's Nervous System*, *26*(9), 1139–1149. https://doi.org/10.1007/s00381-010-1125-y

Ascenzi, M., & Bony, G. (2017). The building of the neocortex with non-hyperpolarizing

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

neurotransmitters. *Developmental Neurobiology*, *77*(9), 1023–1037. https://doi.org/10.1002/dneu.22495

ATKINSON, J., & BRADDICK, O. (2012). Visual attention in the first years: typical development and developmental disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *54*(7), 589–595. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04294.x

Avila, A., Vidal, P. M., Dear, T. N., Harvey, R. J., Rigo, J.-M., & Nguyen, L. (2013). Glycine Receptor α2 Subunit Activation Promotes Cortical Interneuron Migration. *Cell Reports*, *4*(4), 738–750. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.07.016

Avila, A., Vidal, P. M., Tielens, S., Morelli, G., Laguesse, S., Harvey, R. J., Rigo, J.-M., & Nguyen, L. (2014). Glycine receptors control the generation of projection neurons in the developing cerebral cortex. *Cell Death & Differentiation*, *21*(11), 1696–1708. https://doi.org/10.1038/cdd.2014.75

Bachiller-Carnicero, L., García-Soria, C. E., Piris-Borregas, S., Sierra-García, P., Torres-Valdivieso, M. J., & Pallás-Alonso, C. R. (2019). The use of the strength and difficulties questionnaire in psychosocial evaluation and attention deficit hyperactivity disorder screening in preterm infants. *Anales de Pediatría (English Edition)*, *91*(3), 142–150. https://doi.org/10.1016/j.anpede.2018.10.009

Back, S. A., Luo, N. L., Borenstein, N. S., Levine, J. M., Volpe, J. J., & Kinney, H. C. (2001). Late Oligodendrocyte Progenitors Coincide with the Developmental Window of Vulnerability for Human Perinatal White Matter Injury. *The Journal of Neuroscience*, *21*(4), 1302–1312. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-04-01302.2001

Barbas, H., García-Cabezas, M. Á., & Zikopoulos, B. (2013). Frontal-thalamic circuits associated with language. *Brain and Language*, *126*(1), 49–61. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.10.001

Baschat, A. A., Gembruch, U., Gortner, L., Reiss, I., Weiner, C. P., & Harman, C. R. (2000). Coronary artery blood flow visualization signifies hemodynamic deterioration in growth-restricted fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *16*(5), 425–431. https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00237.x

Baschat, A. A., Gembruch, U., & Harman, C. R. (2001). The sequence of changes in *Doppler* and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *18*(6), 571–577. https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00591.x

Baschat, A. A., Viscardi, R. M., Hussey-Gardner, B., Hashmi, N., & Harman, C. (2009). Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *33*(1), 44–50. https://doi.org/10.1002/uog.6286

Baschat, D. A. A. (2004). Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *111*(10), 1031–1041. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00273.x

Bauer, P. J., & Larkina, M. (2014). The onset of childhood amnesia in childhood: A prospective investigation of the course and determinants of forgetting of early-life events. *Memory*, *22*(8), 907–924. https://doi.org/10.1080/09658211.2013.854806

Bayly, P. V, Okamoto, R. J., Xu, G., Shi, Y., & Taber, L. A. (2013). A cortical folding model

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

incorporating stress-dependent growth explains gyral wavelengths and stress patterns in the developing brain. *Physical Biology*, *10*(1), 016005. https://doi.org/10.1088/1478-3975/10/1/016005

Behar, T., Li, Y., Tran, H., Ma, W., Dunlap, V., Scott, C., & Barker, J. (1996). GABA stimulates chemotaxis and chemokinesis of embryonic cortical neurons via calcium-dependent mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, *16*(5), 1808–1818. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-05-01808.1996

Behar, T. N. (2000). GABA Receptor Antagonists Modulate Postmitotic Cell Migration in Slice Cultures of Embryonic Rat Cortex. *Cerebral Cortex*, *10*(9), 899–909. https://doi.org/10.1093/cercor/10.9.899

Belfort, M. B., Rifas-Shiman, S. L., Kleinman, K. P., Guthrie, L. B., Bellinger, D. C., Taveras, E. M., Gillman, M. W., & Oken, E. (2013). Infant Feeding and Childhood Cognition at Ages 3 and 7 Years. *JAMA Pediatrics*, *167*(9), 836. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.455

Bellido-González, M., Díaz-López, M. Á., López-Criado, S., & Maldonado-Lozano, J. (2016). Cognitive Functioning and Academic Achievement in Children Aged 6–8 Years, Born at Term After Intrauterine Growth Restriction and Fetal Cerebral Redistribution. *Journal of Pediatric Psychology*. https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsw060

Ben-Ari, Y., Woodin, M. A., Sernagor, E., Cancedda, L., Vinay, L., Rivera, C., Legendre, P., Luhmann, H. J., Bordey, A., Wenner, P., Fukuda, A., van den Pol, A. N., Gaiarsa, J.-L., & Cherubini, E. (2012). Refuting the challenges of the developmental shift of polarity of GABA actions: GABA more exciting than ever! *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *6*. https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00035

Benítez-Marín, M. J., Marín-Clavijo, J., Blanco-Elena, J. A., Jiménez-López, J., & González-Mesa, E. (2021). Brain Sparing Effect on Neurodevelopment in Children with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review. *Children*, *8*(9), 745. https://doi.org/10.3390/children8090745

Berls, A. T., & McEwen, I. R. (1999). Battelle Developmental Inventory. *Physical Therapy*, *79*(8), 776–783. https://doi.org/10.1093/ptj/79.8.776

Beukers, F., Aarnoudse-Moens, C. S. H., van Weissenbruch, M. M., Ganzevoort, W., van Goudoever, J. B., & van Wassenaer-Leemhuis, A. G. (2017). Fetal Growth Restriction with Brain Sparing: Neurocognitive and Behavioral Outcomes at 12 Years of Age. *The Journal of Pediatrics*, *188*. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.003

Black, L. S., deRegnier, R.-A., Long, J., Georgieff, M. K., & Nelson, C. A. (2004). Electrographic imaging of recognition memory in 34–38 week gestation intrauterine growth restricted newborns. *Experimental Neurology*, *190*, 72–83. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.05.031

Bornstein, M. H., Hahn, C.-S., & Haynes, O. M. (2010). Social competence, externalizing, and internalizing behavioral adjustment from early childhood through early adolescence: Developmental cascades. *Development and Psychopathology*, *22*(4), 717–735. https://doi.org/10.1017/S0954579410000416

Borsani, E., Della Vedova, A. M., Rezzani, R., Rodella, L. F., & Cristini, C. (2019). Correlation between human nervous system development and acquisition of fetal skills: An overview. *Brain and Development*, *41*(3), 225–233. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.10.009

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Bruno, C. J., Bengani, S., Gomes, W. A., Brewer, M., Vega, M., Xie, X., Kim, M., & Fuloria, M. (2017). MRI Differences Associated with Intrauterine Growth Restriction in Preterm Infants. *Neonatology*, *111*(4), 317–323. https://doi.org/10.1159/000453576

Brütsch, S., Burkhardt, T., Kurmanavicius, J., Bassler, D., Zimmermann, R., Natalucci, G., & Ochsenbein-Kölble, N. (2016). Neurodevelopmental outcome in very low birthweight infants with pathological umbilical artery flow. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *101*(3), F212–F216. https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307820

Buchweitz, A. (2016). Language and reading development in the brain today: neuromarkers and the case for prediction. *Jornal de Pediatria*, *92*(3), S8–S13. https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.01.005

Budday, S., Steinmann, P., & Kuhl, E. (2015). Physical biology of human brain development. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00257

Burr, P., & Choudhury, P. (2022). *Fine Motor Disability*.

Buss, R. R., Sun, W., & Oppenheim, R. W. (2006). ADAPTIVE ROLES OF PROGRAMMED CELL DEATH DURING NERVOUS SYSTEM DEVELOPMENT. *Annual Review of Neuroscience*, *29*(1), 1–35. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112800

Bystron, I., Blakemore, C., & Rakic, P. (2008). Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(2), 110–122. https://doi.org/10.1038/nrn2252

Cancedda, L., Fiumelli, H., Chen, K., & Poo, M. -m. (2007). Excitatory GABA Action Is Essential for Morphological Maturation of Cortical Neurons In Vivo. *Journal of Neuroscience*, *27*(19), 5224–5235. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5169-06.2007

Candel Pau, J., Perapoch López, J., Castillo Salinas, F., Sánchez Garcia, O., Pérez Hoyos, S., & Llurba Olivé, E. (2016). Neurodevelopment in preterm infants with and without placenta-related intrauterine growth restriction and its relation to perinatal and postnatal factors. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *29*(14), 2268–2274. https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1081893

Chattopadhyaya, B., Di Cristo, G., Wu, C. Z., Knott, G., Kuhlman, S., Fu, Y., Palmiter, R. D., & Huang, Z. J. (2007). GAD67-Mediated GABA Synthesis and Signaling Regulate Inhibitory Synaptic Innervation in the Visual Cortex. *Neuron*, *54*(6), 889–903. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.05.015

Clarke, L. E., & Barres, B. A. (2013). Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(5), 311–321. https://doi.org/10.1038/nrn3484

Colombo, J. (2001). The Development of Visual Attention in Infancy. *Annual Review of Psychology*, *52*(1), 337–367. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.337

Costeloe, K. L., Hennessy, E. M., Haider, S., Stacey, F., Marlow, N., & Draper, E. S. (2012). Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*, *345*(dec04 3), e7976–e7976. https://doi.org/10.1136/bmj.e7976

Crandall, J. E., McCarthy, D. M., Araki, K. Y., Sims, J. R., Ren, J.-Q., & Bhide, P. G. (2007). Dopamine Receptor Activation Modulates GABA Neuron Migration from the Basal

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Forebrain to the Cerebral Cortex. *Journal of Neuroscience*, *27*(14), 3813–3822. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5124-06.2007

Crovetto, F., Crispi, F., Scazzocchio, E., Mercade, I., Meler, E., Figueras, F., & Gratacos, E. (2014). First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery *Doppler*. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *43*(1), 34–40. https://doi.org/10.1002/uog.12537

Cruz-Martinez, R., Figueras, F., Oros, D., Padilla, N., Meler, E., Hernandez-Andrade, E., & Gratacos, E. (2009a). Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *201*(5). https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.028

Cruz-Martinez, R., Figueras, F., Oros, D., Padilla, N., Meler, E., Hernandez-Andrade, E., & Gratacos, E. (2009b). Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *201*(5), 474.e1-474.e7. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.028

Cuzon, V. C., Yeh, P. W., Cheng, Q., & Yeh, H. H. (2006). Ambient GABA Promotes Cortical Entry of Tangentially Migrating Cells Derived from the Medial Ganglionic Eminence. *Cerebral Cortex*, *16*(10), 1377–1388. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj084

Dalgleish, T. (2004). The emotional brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(7), 583–589. https://doi.org/10.1038/nrn1432

de Bie, H. M. A., de Ruiter, M. B., Ouwendijk, M., Oostrom, K. J., Wilke, M., Boersma, M., Veltman, D. J., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2015). Using fMRI to Investigate Memory in Young Children Born Small for Gestational Age. *PLOS ONE*, *10*(7), e0129721. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129721

de Bie, H. M. A., Oostrom, K. J., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2010). Brain Development, Intelligence and Cognitive Outcome in Children Born Small for Gestational Age. *Hormone Research in Paediatrics*, *73*(1), 6–14. https://doi.org/10.1159/000271911

de Graaf-Peters, V. B., & Hadders-Algra, M. (2006). Ontogeny of the human central nervous system: What is happening when? *Early Human Development*, *82*(4), 257–266. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.10.013

Del Río, M., Martínez, J. M., Figueras, F., Bennasar, M., Olivella, A., Palacio, M., Coll, O., Puerto, B., & Gratacós, E. (2008). *Doppler* assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *31*(1), 41–47. https://doi.org/10.1002/uog.5237

Der, G., Batty, G. D., & Deary, I. J. (2006). Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ*, *333*(7575), 945. https://doi.org/10.1136/bmj.38978.699583.55

Dieni, S., & Rees, S. (2003). Dendritic morphology is altered in hippocampal neurons following prenatal compromise. *Journal of Neurobiology*, *55*(1), 41–52. https://doi.org/10.1002/neu.10194

Dooley, A. E., Pappas, I. S., & Parnavelas, J. G. (1997). Serotonin Promotes the Survival of Cortical Glutamatergic Neuronsin Vitro. *Experimental Neurology*, *148*(1), 205–214. https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6633

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Dubiel, M., Gunnarsson, G. Ö., & Gudmundsson, S. (2002). Blood redistribution in the fetal brain during chronic hypoxia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *20*(2). https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00758.x

Dubois, J., Benders, M., Borradori-Tolsa, C., Cachia, A., Lazeyras, F., Ha-Vinh Leuchter, R., Sizonenko, S. V., Warfield, S. K., Mangin, J. F., & Hüppi, P. S. (2008). Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain*, *131*(8), 2028–2041. https://doi.org/10.1093/brain/awn137

Duncan, A. F., & Matthews, M. A. (2018). Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. *Clinics in Perinatology*, *45*(3), 377–392. https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.001

Egaña-Ugrinovic, G., Sanz-Cortes, M., Figueras, F., Bargalló, N., & Gratacós, E. (2013). Differences in cortical development assessed by fetal MRI in late-onset intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *209*(2), 126.e1-126.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.04.008

Egaña-Ugrinovic, G., Sanz-Cortes, M., Figueras, F., Couve-Perez, C., & Gratacós, E. (2014). Fetal MRI insular cortical morphometry and its association with neurobehavior in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *44*(3), 322–329. https://doi.org/10.1002/uog.13360

Egaña-Ugrinovic, G., Savchev, S., Bazán-Arcos, C., Puerto, B., Gratacós, E., & Sanz-Cortés, M. (2015). Neurosonographic Assessment of the Corpus Callosum as Imaging Biomarker of Abnormal Neurodevelopment in Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *37*(4), 281–288. https://doi.org/10.1159/000366160

Eger, S. H. W., Sommerfelt, K., Kiserud, T., & Markestad, T. (2013). Foetal umbilical artery *Doppler* in small preterms: (IQ) Neurocognitive outcome at 5 years of age. *Acta Paediatrica*, *102*(4), 403–409. https://doi.org/10.1111/apa.12164

Eixarch, E., Batalle, D., Illa, M., Muñoz-Moreno, E., Arbat-Plana, A., Amat-Roldan, I., Figueras, F., & Gratacos, E. (2012). Neonatal Neurobehavior and Diffusion MRI Changes in Brain Reorganization Due to Intrauterine Growth Restriction in a Rabbit Model. *PLoS ONE*, *7*(2), e31497. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031497

Eixarch, E., Muñoz-Moreno, E., Bargallo, N., Batalle, D., & Gratacos, E. (2016). Motor and cortico-striatal-thalamic connectivity alterations in intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *214*(6). https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.028

Español-Martín, G., Pagerols, M., Prat, R., Rivas, C., Sixto, L., Valero, S., Artigas, M. S., Ribasés, M., Ramos-Quiroga, J. A., Casas, M., & Bosch, R. (2021). Strengths and Difficulties Questionnaire: Psychometric Properties and Normative Data for Spanish 5- to 17-Year-Olds. *Assessment*, *28*(5), 1445–1458. https://doi.org/10.1177/1073191120918929

Esperidião-Antonio, V., Majeski-Colombo, M., Toledo-Monteverde, D., Moraes-Martins, G., Fernandes, J. J., Bauchiglioni de Assis, M., Montenegro, S., & Siqueira-Batista, R. (2017). Neurobiology of emotions: an update. *International Review of Psychiatry*, *29*(3), 293–307. https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1285983

Fern, R., & Möller, T. (2000). Rapid Ischemic Cell Death in Immature Oligodendrocytes: A Fatal Glutamate Release Feedback Loop. *The Journal of Neuroscience*, *20*(1), 34–42. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-01-00034.2000

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Ferrazzi, E., Bozzo, M., Rigano, S., Bellotti, M., Morabito, A., Pardi, G., Battaglia, F. C., & Galan, H. L. (2002). Temporal sequence of abnormal *Doppler* changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *19*(2), 140–146. https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2002.00627.x

Ferrazzi, E., Bulfamante, G., Mezzopane, R., Barbera, A., Ghidini, A., & Pardi, G. (1999). Uterine *Doppler* Velocimetry and Placental Hypoxic-ischemic Lesion in Pregnancies with Fetal Intrauterine Growth Restriction. *Placenta*, *20*(5–6), 389–394. https://doi.org/10.1053/plac.1999.0395

Fetal I+D. (n.d.). *http://medicinafetalbarcelona.org/calc/*.

Figueras, F., Benavides, A., Del Rio, M., Crispi, F., Eixarch, E., Martinez, J. M., Hernandez-Andrade, E., & Gratacós, E. (2009). Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *33*(1), 39–43. https://doi.org/10.1002/uog.6278

Figueras, F., Caradeux, J., Crispi, F., Eixarch, E., Peguero, A., & Gratacos, E. (2018). Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *218*(2), S790-S802.e1. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.003

Figueras, F., Cruz-Martinez, R., Sanz-Cortes, M., Arranz, A., Illa, M., Botet, F., Costas-Moragas, C., & Gratacos, E. (2011). Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *38*(3), 288–294. https://doi.org/10.1002/uog.9041

Figueras, F., & Gratacós, E. (2014). Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *36*(2), 86–98. https://doi.org/10.1159/000357592

Figueroa-Diesel, H., Hernandez-Andrade, E., Acosta-Rojas, R., Cabero, L., & Gratacos, E. (2007). *Doppler* changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *30*(3). https://doi.org/10.1002/uog.4084

Fincham, J. M., Carter, C. S., van Veen, V., Stenger, V. A., & Anderson, J. R. (2002). Neural mechanisms of planning: A computational analysis using event-related fMRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(5), 3346–3351. https://doi.org/10.1073/pnas.052703399

Fischi-Gómez, E., Vasung, L., Meskaldji, D.-E., Lazeyras, F., Borradori-Tolsa, C., Hagmann, P., Barisnikov, K., Thiran, J.-P., & Hüppi, P. S. (2015). Structural Brain Connectivity in School-Age Preterm Infants Provides Evidence for Impaired Networks Relevant for Higher Order Cognitive Skills and Social Cognition. *Cerebral Cortex*, *25*(9), 2793–2805. https://doi.org/10.1093/cercor/bhu073

Fotos, J., Olson, R., & Kanekar, S. (2011). Embryology of the Brain and Molecular Genetics of Central Nervous System Malformation. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, *32*(3), 159–166. https://doi.org/10.1053/j.sult.2011.02.011

Fouron, J.-C., Gosselin, J., Amiel-Tison, C., Infante-Rivard, C., Fouron, C., Skoll, A., & Veilleux, A. (2001). Correlation between prenatal velocity waveforms in the aortic isthmus and neurodevelopmental outcome between the ages of 2 and 4 years. *American Journal of*

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Obstetrics and Gynecology, *184*(4), 630–636. https://doi.org/10.1067/mob.2001.110696

Fouron, J.-C., Gosselin, J., Raboisson, M.-J., Lamoureux, J., Tison, C.-A., Fouron, C., & Hudon, L. (2005). The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *192*(2), 497–503. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.026

Franz, A. P., Bolat, G. U., Bolat, H., Matijasevich, A., Santos, I. S., Silveira, R. C., Procianoy, R. S., Rohde, L. A., & Moreira-Maia, C. R. (2018). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics*, *141*(1). https://doi.org/10.1542/peds.2017-1645

Gaiarsa, J.-L., & Porcher, C. (2013). Emerging neurotrophic role of GABAB receptors in neuronal circuit development. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *7*. https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00206

Gale, C. R., O'Callaghan, F. J., Bredow, M., & Martyn, C. N. (2006). The Influence of Head Growth in Fetal Life, Infancy, and Childhood on Intelligence at the Ages of 4 and 8 Years. *Pediatrics*, *118*(4), 1486–1492. https://doi.org/10.1542/peds.2005-2629

Ganzevoort, W., Thornton, J. G., Marlow, N., Thilaganathan, B., Arabin, B., Prefumo, F., Lees, C., Wolf, H., Van Bulck, B., Kalakoutis, G. M., Sak, P., Schneider, K. T. M., Karpathios, S. E., Major, T., Todros, T., Arduini, D., Flumini, C., Tenore, A. C., Roncaglia, N., … Valensise, H. (2020). Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *55*(1), 68–74. https://doi.org/10.1002/uog.20354

Garcia, K. E., Kroenke, C. D., & Bayly, P. V. (2018). Mechanics of cortical folding: stress, growth and stability. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *373*(1759), 20170321. https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0321

Gerber, R. J., Wilks, T., & Erdie-Lalena, C. (2010). Developmental Milestones: Motor Development. *Pediatrics in Review*, *31*(7), 267–277. https://doi.org/10.1542/pir.31-7-267

Geva, R., Eshel, R., Leitner, Y., Fattal-Valevski, A., & Harel, S. (2006). Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction. *Brain Research*, *1117*(1). https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.004

Geva, R., Eshel, R., Leitner, Y., Valevski, A. F., & Harel, S. (2006). Neuropsychological Outcome of Children With Intrauterine Growth Restriction: A 9-Year Prospective Study. *PEDIATRICS*, *118*(1). https://doi.org/10.1542/peds.2005-2343

Ghassabian, A., Sundaram, R., Bell, E., Bello, S. C., Kus, C., & Yeung, E. (2016). Gross Motor Milestones and Subsequent Development. *Pediatrics*, *138*(1). https://doi.org/10.1542/peds.2015-4372

Glascoe, F. P., & Byrne, K. E. (1993). The Usefulness of the Battelle Developmental Inventory Screening Test. *Clinical Pediatrics*, *32*(5), 273–280. https://doi.org/10.1177/000992289303200504

Goharpey, N., Crewther, D. P., & Crewther, S. G. (2013). Problem solving ability in children with intellectual disability as measured by the Raven's Colored Progressive Matrices. *Research in Developmental Disabilities*, *34*(12), 4366–4374. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.09.013

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Goldstein, I., Tamir, A., Reece, A. E., & Weiner, Z. (2011). Corpus callosum growth in normal and growth-restricted fetuses. *Prenatal Diagnosis*, n/a-n/a. https://doi.org/10.1002/pd.2840

González-Valenzuela, M. J., García-Fortea, P., Delgado-Ríos, M., Cazorla-Granados, O., Blasco-Alonso, M., & González-Mesa, E. (2014). Effects of oxytocin used during delivery on development: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *36*(7), 680–690. https://doi.org/10.1080/13803395.2014.926864

Goodman, A., Lamping, D. L., & Ploubidis, G. B. (2010). When to Use Broader Internalising and Externalising Subscales Instead of the Hypothesised Five Subscales on the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): Data from British Parents, Teachers and Children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *38*(8), 1179–1191. https://doi.org/10.1007/s10802-010-9434-x

Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *38*(5), 581–586. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x

Goodman, R. (1999). The Extended Version of the Strengths and Difficulties Questionnaire as a Guide to Child Psychiatric Caseness and Consequent Burden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *40*(5), 791–799. https://doi.org/10.1111/1469-7610.00494

Gordijn, S. J., Beune, I. M., Thilaganathan, B., Papageorghiou, A., Baschat, A. A., Baker, P. N., Silver, R. M., Wynia, K., & Ganzevoort, W. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *48*(3), 333–339. https://doi.org/10.1002/uog.15884

Gortner, L., van Husen, M., Thyen, U., Gembruch, U., Friedrich, H.-J., & Landmann, E. (2003). Outcome in preterm small for gestational age infants compared to appropriate for gestational age preterms at the age of 2 years: a prospective study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *110*. https://doi.org/10.1016/S0301-2115(03)00178-7

Grace, T., Oddy, W., Bulsara, M., & Hands, B. (2017). Breastfeeding and motor development: A longitudinal cohort study. *Human Movement Science*, *51*, 9–16. https://doi.org/10.1016/j.humov.2016.10.001

Guellec, I., Lapillonne, A., Renolleau, S., Charlaluk, M.-L., Roze, J.-C., Marret, S., Vieux, R., Monique, K., & Ancel, P.-Y. (2011). Neurologic Outcomes at School Age in Very Preterm Infants Born With Severe or Mild Growth Restriction. *Pediatrics*, *127*(4), e883–e891. https://doi.org/10.1542/peds.2010-2442

Gupta, M. K., Papay, R. S., Jurgens, C. W. D., Gaivin, R. J., Shi, T., Doze, V. A., & Perez, D. M. (2009). α_1-Adrenergic Receptors Regulate Neurogenesis and Gliogenesis. *Molecular Pharmacology*, *76*(2), 314–326. https://doi.org/10.1124/mol.109.057307

Hagoort, P. (2017). The core and beyond in the language-ready brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *81*, 194–204. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.048

Hagoort, P. (2019). The neurobiology of language beyond single-word processing. *Science*, *366*(6461), 55–58. https://doi.org/10.1126/science.aax0289

Haydar, T. F., Wang, F., Schwartz, M. L., & Rakic, P. (2000). Differential Modulation of

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Proliferation in the Neocortical Ventricular and Subventricular Zones. *The Journal of Neuroscience*, *20*(15), 5764–5774. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-15-05764.2000

Hecher, K., & Campbell, S. (1996). Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *7*(1), 68–83. https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1996.07010068.x

Heck, N., Kilb, W., Reiprich, P., Kubota, H., Furukawa, T., Fukuda, A., & Luhmann, H. J. (2006). GABA-A Receptors Regulate Neocortical Neuronal Migration In Vitro and In Vivo. *Cerebral Cortex*, *17*(1), 138–148. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj135

Herlenius, E., & Lagercrantz, H. (2001). Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Human Development*, *65*(1), 21–37. https://doi.org/10.1016/S0378-3782(01)00189-X

Hernández-Andrade, E., Cortés-Camberos, A. J., Díaz, N. F., Flores-Herrera, H., García-López, G., González-Jiménez, M., Santamaría, A., & Molina-Hernández, A. (2015). Altered levels of brain neurotransmitter from new born rabbits with intrauterine restriction. *Neuroscience Letters*, *584*, 60–65. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.09.051

Hernandez-Andrade, E., Figueroa-Diesel, H., Jansson, T., Rangel-Nava, H., & Gratacos, E. (2008). Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *32*(1), 71–76. https://doi.org/10.1002/uog.5377

Hirai, K., Yoshioka, H., Kihara, M., Hasegawa, K., Sakamoto, T., Sawada, T., & Fushiki, S. (1999). Inhibiting neuronal migration by blocking NMDA receptors in the embryonic rat cerebral cortex: a tissue culture study. *Developmental Brain Research*, *114*(1), 63–67. https://doi.org/10.1016/S0165-3806(99)00019-X

Hiramoto, T., Satoh, Y., Takishima, K., & Watanabe, Y. (2008). Induction of cell migration of neural progenitor cells in vitro by alpha-1 adrenergic receptor and dopamine D1 receptor stimulation. *NeuroReport*, *19*(8), 793–797. https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282fd1270

Huang, J., Vaughn, M. G., & Kremer, K. P. (2016). Breastfeeding and child development outcomes: an investigation of the nurturing hypothesis. *Maternal & Child Nutrition*, *12*(4), 757–767. https://doi.org/10.1111/mcn.12200

Iceta, A. (2009). Psychomotor development of the child and its evaluation in primary care. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, *25*(Suppl 2), 35–43. https://doi.org/10.23938/ASSN.0829

Indredavik, M. S. (2004). Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *89*(5), F445–F450. https://doi.org/10.1136/adc.2003.038943

Jakovcevski, I. (2009). Oligodendrocyte development and the onset of myelination in the human fetal brain. *Frontiers in Neuroanatomy*, *3*. https://doi.org/10.3389/neuro.05.005.2009

Jansson, L. C., & Åkerman, K. E. (2014). The role of glutamate and its receptors in the proliferation, migration, differentiation and survival of neural progenitor cells. *Journal of Neural Transmission*, *121*(8), 819–836. https://doi.org/10.1007/s00702-014-1174-6

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Jansson, L. C., Louhivuori, L., Wigren, H.-K., Nordström, T., Louhivuori, V., Castrén, M. L., & Åkerman, K. E. (2013). Effect of glutamate receptor antagonists on migrating neural progenitor cells. *European Journal of Neuroscience*, *37*(9), 1369–1382. https://doi.org/10.1111/ejn.12152

Jernigan, T. L., & Stiles, J. (2017). Construction of the human forebrain. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *8*(1–2), e1409. https://doi.org/10.1002/wcs.1409

Kar, P., Reynolds, J. E., Grohs, M. N., Bell, R. C., Jarman, M., Dewey, D., & Lebel, C. (2021). Association between breastfeeding during infancy and white matter microstructure in early childhood. *NeuroImage*, *236*, 118084. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118084

Kessler, J., Rasmussen, S., Godfrey, K., Hanson, M., & Kiserud, T. (2009). Fetal Growth Restriction Is Associated With Prioritization of Umbilical Blood Flow to the Left Hepatic Lobe at the Expense of the Right Lobe. *Pediatric Research*, *66*(1), 113–117. https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181a29077

Kihara, M., Yoshioka, H., Hirai, K., Hasegawa, K., Kizaki, Z., & Sawada, T. (2002). Stimulation of N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors inhibits neuronal migration in embryonic cerebral cortex: a tissue culture study. *Developmental Brain Research*, *138*(2), 195–198. https://doi.org/10.1016/S0165-3806(02)00490-X

Kirsten, G. F., van Zyl, J. I., van Zijl, F., Maritz, J. S., & Odendaal, H. J. (2001). Infants of Women With Severe Early Pre-Eclampsia: The Effect of Absent End-Diastolic Umbilical Artery *Doppler* Flow Velocities on Neurodevelopmental Outcome. *Obstetric and Gynecologic Survey*, *56*(3), 124–125. https://doi.org/10.1097/00006254-200103000-00002

Kiserud, T., Chedid, G., & Rasmussen, S. (2004). Foramen ovale changes in growth-restricted fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *24*(2), 141–146. https://doi.org/10.1002/uog.1079

Kiserud, T., Kessler, J., Ebbing, C., & Rasmussen, S. (2006). Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *28*(2), 143–149. https://doi.org/10.1002/uog.2784

Korzeniewski, S. J., Allred, E. N., Joseph, R. M., Heeren, T., Kuban, K. C. K., O'Shea, T. M., & Leviton, A. (2017). Neurodevelopment at Age 10 Years of Children Born <28 Weeks With Fetal Growth Restriction. *Pediatrics*, *140*(5). https://doi.org/10.1542/peds.2017-0697

Kostović, I., & Judaš, M. (2010). The development of the subplate and thalamocortical connections in the human foetal brain. *Acta Paediatrica*, *99*(8), 1119–1127. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01811.x

Kramer, M. S. (2008). Breastfeeding and Child Cognitive Development. *Archives of General Psychiatry*, *65*(5), 578. https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.578

Kulseng, S., Jennekens-Schinkel, A., Naess, P., Romundstad, P., Indredavik, M., Vik, T., & Brubakk, A.-M. (2007). Very-low-birthweight and term small-for-gestational-age adolescents: Attention revisited. *Acta Paediatrica*, *95*(2), 224–230. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02211.x

Larsen, W. J. (2020). *Embriologia Humana* (3.a ed.). ELSEVIER PUBLISHING CO.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Lees, C. C., Marlow, N., van Wassenaer-Leemhuis, A., Arabin, B., Bilardo, C. M., Brezinka, C., Calvert, S., Derks, J. B., Diemert, A., Duvekot, J. J., Ferrazzi, E., Frusca, T., Ganzevoort, W., Hecher, K., Martinelli, P., Ostermayer, E., Papageorghiou, A. T., Schlembach, D., Schneider, K. T. M., … Wolf, H. (2015). 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *The Lancet*, *385*(9983), 2162–2172. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62049-3

Lees, C., Marlow, N., Arabin, B., Bilardo, C. M., Brezinka, C., Derks, J. B., Duvekot, J., Frusca, T., Diemert, A., Ferrazzi, E., Ganzevoort, W., Hecher, K., Martinelli, P., Ostermayer, E., Papageorghiou, A. T., Schlembach, D., Schneider, K. T. M., Thilaganathan, B., Todros, T., … Wolf, H. (2013). Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *42*(4). https://doi.org/10.1002/uog.13190

Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(6), 718–729. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001

Leppänen, M., Ekholm, E., Palo, P., Maunu, J., Munck, P., Parkkola, R., Matomäki, J., Lapinleimu, H., Haataja, L., Lehtonen, L., & Rautava, P. (2009). Abnormal antenatal *Doppler* velocimetry and cognitive outcome in very-low-birth-weight infants at 2 years of age. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *36*(2), 178–185. https://doi.org/10.1002/uog.7694

Li, F., Ohtani, A., Senzaki, K., & Shiga, T. (2013). Receptor-dependent regulation of dendrite formation of noradrenaline and dopamine in non-gabaergic cerebral cortical neurons. *Developmental Neurobiology*, *73*(5), 370–383. https://doi.org/10.1002/dneu.22065

Lidow, M., & Rakic, P. (1994). Unique profiles of the alpha 1-, alpha 2-, and beta-adrenergic receptors in the developing cortical plate and transient embryonic zones of the rhesus monkey. *The Journal of Neuroscience*, *14*(7), 4064–4078. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-07-04064.1994

Lodygensky, G. A., Seghier, M. L., Warfield, S. K., Tolsa, C. B., Sizonenko, S., Lazeyras, F., & Hüppi, P. S. (2008). Intrauterine Growth Restriction Affects the Preterm Infant's Hippocampus. *Pediatric Research*, *63*(4), 438–443. https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318165c005

Low, L. K., & Cheng, H.-J. (2006). Axon pruning: an essential step underlying the developmental plasticity of neuronal connections. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *361*(1473), 1531–1544. https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1883

Luby, J. L., Belden, A., Harms, M. P., Tillman, R., & Barch, D. M. (2016). Preschool is a sensitive period for the influence of maternal support on the trajectory of hippocampal development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(20), 5742–5747. https://doi.org/10.1073/pnas.1601443113

Lúcio, P. S., Cogo-Moreira, H., Puglisi, M., Polanczyk, G. V., & Little, T. D. (2019). Psychometric Investigation of the Raven's Colored Progressive Matrices Test in a Sample of Preschool Children. *Assessment*, *26*(7), 1399–1408. https://doi.org/10.1177/1073191117740205

Lupien, S. J., Parent, S., Evans, A. C., Tremblay, R. E., Zelazo, P. D., Corbo, V., Pruessner, J. C., & Séguin, J. R. (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(34), 14324–14329. https://doi.org/10.1073/pnas.1105371108

Mäkikallio, K., Jouppila, P., & Räsänen, J. (2002). Retrograde net blood flow in the aortic isthmus in relation to human fetal arterial and venous circulations. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *19*(2), 147–152. https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00626.x

Malik, F., & Marwaha, R. (2022). *Developmental Stages of Social Emotional Development In Children*.

Mallard, C., Loeliger, M., Copolov, D., & Rees, S. (2000). Reduced number of neurons in the hippocampus and the cerebellum in the postnatal guinea-pig following intrauterine growth-restriction. *Neuroscience*, *100*(2), 327–333. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00271-2

Mari, G., Hanif, F., & Kruger, M. (2008). Sequence of cardiovascular changes in IUGR in pregnancies with and without preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*, *28*(5), 377–383. https://doi.org/10.1002/pd.1990

Maric, D., Liu, Q.-Y., Maric, I., Chaudry, S., Chang, Y.-H., Smith, S. V., Sieghart, W., Fritschy, J.-M., & Barker, J. L. (2001). GABA Expression Dominates Neuronal Lineage Progression in the Embryonic Rat Neocortex and Facilitates Neurite Outgrowth via $GABA_A$ Autoreceptor/Cl^- Channels. *The Journal of Neuroscience*, *21*(7), 2343–2360. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-07-02343.2001

Maunu, J., Ekholm, E., Parkkola, R., Palo, P., Rikalainen, H., Lapinleimu, H., Haataja, L., & Lehtonen, L. (2007). Antenatal *Doppler* Measurements and Early Brain Injury in Very Low Birth Weight Infants. *The Journal of Pediatrics*, *150*(1), 51-56.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.10.057

Mifsud, W., & Sebire, N. J. (2014). Placental Pathology in Early-Onset and Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *36*(2), 117–128. https://doi.org/10.1159/000359969

Miles, E. A., Childs, C. E., & Calder, P. C. (2021). Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. *Nutrients*, *13*(1), 247. https://doi.org/10.3390/nu13010247

Money, K. M., & Stanwood, G. D. (2013). Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *7*. https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00260

Monteith, C., Flood, K., Pinnamaneni, R., Levine, T. A., Alderdice, F. A., Unterscheider, J., McAuliffe, F. M., Dicker, P., Tully, E. C., Malone, F. D., & Foran, A. (2019). An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *221*(3). https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.026

Moraleda-Barreno, E., Romero-López, M., & Cayetano-Menéndez, M. J. (2011). La prueba de cribado del inventario de desarrollo de Battelle para la detección precoz de alteraciones del desarrollo en parálisis cerebral. *Anales de Pediatría*, *75*(6), 372–379. https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.06.004

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Morelli, G., Avila, A., Ravanidis, S., Aourz, N., Neve, R. L., Smolders, I., Harvey, R. J., Rigo, J.-M., Nguyen, L., & Brône, B. (2016). Cerebral Cortical Circuitry Formation Requires Functional Glycine Receptors. *Cerebral Cortex*, bhw025. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw025

Morsing, E., Åsard, M., Ley, D., Stjernqvist, K., & Maršál, K. (2011). Cognitive Function After Intrauterine Growth Restriction and Very Preterm Birth. *Pediatrics*, *127*(4), e874–e882. https://doi.org/10.1542/peds.2010-1821

Murray, E., Pearson, R., Fernandes, M., Santos, I. S., Barros, F. C., Victora, C. G., Stein, A., & Matijasevich, A. (2016). Are fetal growth impairment and preterm birth causally related to child attention problems and ADHD? Evidence from a comparison between high-income and middle-income cohorts. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *70*(7), 704–709. https://doi.org/10.1136/jech-2015-206222

Naveed, S., Saboor, S., & Zeshan, M. (2020). An Overview of Attachment Patterns: Psychology, Neurobiology, and Clinical Implications. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, *58*(8), 18–22. https://doi.org/10.3928/02793695-20200717-01

Nedergaard, M., Ransom, B., & Goldman, S. A. (2003). New roles for astrocytes: Redefining the functional architecture of the brain. *Trends in Neurosciences*, *26*(10), 523–530. https://doi.org/10.1016/j.tins.2003.08.008

Nelson, K. (2007). Development of extended memory. *Journal of Physiology-Paris*, *101*(4–6), 223–229. https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2007.11.004

Newborg, J., Guidubaldi, J., Wnek, L., Svinicki, J., Stock, J. R., de la Cruz López, M. V., & Criado, M. G. (2009). *Battelle.Inventario de Desarrollo*. Adaptación Española por Mª Victoria de la Cruz López y Marina González Criado. Cuarta edición. Ediciones Tea.

Nicolaides, K. H., Bilardo, C. M., Soothill, P. W., & Campbell, S. (1988). Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ*, *297*(6655), 1026–1027. https://doi.org/10.1136/bmj.297.6655.1026

Nitsos, I., & Rees, S. (1990). The effects of intrauterine growth retardation on the development of neuroglia in fetal guinea pigs. An immunohistochemical and an ultrastructural study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *8*(3), 233–239. https://doi.org/10.1016/0736-5748(90)90029-2

Ohashi, H., Nishikawa, K., Ayukawa, K., Hara, Y., Nishimoto, M., Kudo, Y., Abe, T., Aoki, S., & Wada, K. (2007). Alpha 1-adrenoceptor agonists protect against stress-induced death of neural progenitor cells. *European Journal of Pharmacology*, *573*(1–3), 20–28. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.06.060

Onis, M. (2007). WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatrica*, *95*, 86–95. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x

Oros, D., Figueras, F., Cruz-Martinez, R., Meler, E., Munmany, M., & Gratacos, E. (2011). Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral *Doppler* indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *37*(2), 191–195. https://doi.org/10.1002/uog.7738

Osorio, L., Teillet, M.-A., Palmeirim, I., & Catala, M. (2009). Neural crest ontogeny during secondary neurulation: a gene expression pattern study in the chick embryo. *The International Journal of Developmental Biology*, *53*(4), 641–648.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

https://doi.org/10.1387/ijdb.072517lo

Ottenbacher, K. J., Msall, M. E., Lyon, N., Duffy, L. C., Granger, C. V, & Braun, S. (2007). Measuring developmental and functional status in children with disabilities. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *41*(3), 186–194. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1999.tb00578.x

Pabbathi, V. K., Brennan, H., Muxworthy, A., Gill, L., Holmes, F. E., Vignes, M., & Haynes, L. W. (1997). Catecholaminergic regulation of proliferation and survival in rat forebrain paraventricular germinal cells. *Brain Research*, *760*(1–2), 22–33. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00272-2

Padilla, N., Falcón, C., Sanz-Cortés, M., Figueras, F., Bargallo, N., Crispi, F., Eixarch, E., Arranz, A., Botet, F., & Gratacós, E. (2011). Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: A magnetic resonance imaging study. *Brain Research*, *1382*, 98–108. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.032

Padilla, N., Junqué, C., Figueras, F., Sanz-Cortes, M., Bargalló, N., Arranz, A., Donaire, A., Figueras, J., & Gratacos, E. (2014). Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain Research*, *1545*, 1–11. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.12.007

Padilla, N., Perapoch, J., Carrascosa, A., Acosta-Rojas, R., Botet, F., & Gratacós, E. (2010). Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatrica*, *99*(10), 1498–1503. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01848.x

Paz, I., Gale, R., Laor, A., Danon, Y., Stevenson, D., & Seidman, D. (1995). The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstetrics & Gynecology*, *85*(3). https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00430-L

Paz, I., Laor, A., Gale, R., Harlap, S., Stevenson, D. K., & Seidman, D. S. (2001). Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence *score*s at age 17 years. *The Journal of Pediatrics*, *138*(1), 87–91. https://doi.org/10.1067/mpd.2001.110131

Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*, *35*(1), 73–89. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525

Piaget, J. (2015). *Psicología del niño.* (18th ed.). Morata. .

Popolo, M., McCarthy, D. M., & Bhide, P. G. (2004). Influence of Dopamine on Precursor Cell Proliferation and Differentiation in the Embryonic Mouse Telencephalon. *Developmental Neuroscience*, *26*(2–4), 229–244. https://doi.org/10.1159/000082140

Popovik, E., & Haynes, L. W. (2000). Survival and mitogenesis of neuroepithelial cells are influenced by noradrenergic but not cholinergic innervation in cultured embryonic rat neopallium. *Brain Research*, *853*(2), 227–235. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02242-8

Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2007). Research on Attention Networks as a Model for the Integration of Psychological Science. *Annual Review of Psychology*, *58*(1), 1–23. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085516

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Pueyo, R., Junqué, C., Vendrell, P., Narberhaus, A., & Segarra, D. (2008). Raven's Coloured Progressive Matrices as a measure of cognitive functioning in Cerebral Palsy. *Journal of Intellectual Disability Research*, *52*(5), 437–445. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2008.01045.x

Rakic, S., & Zecevic, N. (2000). Programmed cell death in the developing human telencephalon. *European Journal of Neuroscience*, *12*(8), 2721–2734. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00153.x

Raven, J., Cubero, N. S., & Court, J. H. (1996). *Raven.* . TEA Ediciones, S.A.

Raybaud, C., Ahmad, T., Rastegar, N., Shroff, M., & Al Nassar, M. (2013). The premature brain: developmental and lesional anatomy. *Neuroradiology*, *55*(S2), 23–40. https://doi.org/10.1007/s00234-013-1231-0

Richman, D. P., Stewart, R. M., Hutchinson, J., & Caviness, V. S. (1975). Mechanical Model of Brain Convolutional Development. *Science*, *189*(4196), 18–21. https://doi.org/10.1126/science.1135626

Richter, A. E., Salavati, S., Kooi, E. M. W., Heijer, A. E. den, Foreman, A. B., Schoots, M. H., Bilardo, C. M., Scherjon, S. A., Tanis, J. C., & Bos, A. F. (2020). Fetal Brain-Sparing, Postnatal Cerebral Oxygenation, and Neurodevelopment at 4 Years of Age Following Fetal Growth Restriction. *Frontiers in Pediatrics*, *8*. https://doi.org/10.3389/fped.2020.00225

Rigano, S., Bozzo, M., Ferrazzi, E., Bellotti, M., Battaglia, F. C., & Galan, H. L. (2001). Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: A longitudinal study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *185*(4), 834–838. https://doi.org/10.1067/mob.2001.117356

Rizzo, G., Capponi, A., Cavicchioni, O., Vendola, M., & Arduini, D. (2008). Low cardiac output to the placenta: an early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *32*(2), 155–159. https://doi.org/10.1002/uog.5389

Rizzo, G., Capponi, A., Vendola, M., Pietrolucci, M. E., & Arduini, D. (2008). Relationship between aortic isthmus and ductus venosus velocity waveforms in severe growth restricted fetuses. *Prenatal Diagnosis*, *28*(11), 1042–1047. https://doi.org/10.1002/pd.2121

Robert Goodman. (n.d.). *https://www.sdqinfo.org/a0.html*.

Root, C. M., Velazquez-Ulloa, N. A., Monsalve, G. C., Minakova, E., & Spitzer, N. C. (2008). Embryonically Expressed GABA and Glutamate Drive Electrical Activity Regulating Neurotransmitter Specification. *Journal of Neuroscience*, *28*(18), 4777–4784. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4873-07.2008

Sacchi, C., Marino, C., Nosarti, C., Vieno, A., Visentin, S., & Simonelli, A. (2020). Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes. *JAMA Pediatrics*, *174*(8), 772. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1097

Samuelsen, G. B., Pakkenberg, B., Bogdanović, N., Gundersen, H. J. G., Larsen, J. F., Græm, N., & Laursen, H. (2007). Severe cell reduction in the future brain cortex in human growth–restricted fetuses and infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *197*(1). https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.011

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Sanz-Cortes, M., Egaña-Ugrinovic, G., Simoes, R. V., Vazquez, L., Bargallo, N., & Gratacos, E. (2015). Association of brain metabolism with sulcation and corpus callosum development assessed by MRI in late-onset small fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *212*(6). https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.041

Sanz-Cortes, M., Simoes, R. V., Bargallo, N., Masoller, N., Figueras, F., & Gratacos, E. (2015). Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Assessment of Fetal Brain Metabolism in Late-Onset 'Small for Gestational Age'' versus "Intrauterine Growth Restriction'' Fetuses."' *Fetal Diagnosis and Therapy*, *37*(2), 108–116. https://doi.org/10.1159/000365102

Savchev, S., Sanz-Cortes, M., Cruz-Martinez, R., Arranz, A., Botet, F., Gratacos, E., & Figueras, F. (2013). Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *42*(2), 201–206. https://doi.org/10.1002/uog.12391

Scharf, R. J., Scharf, G. J., & Stroustrup, A. (2016). Developmental Milestones. *Pediatrics In Review*, *37*(1), 25–38. https://doi.org/10.1542/pir.2014-0103

Scherjon, S. A., Oosting, H., Smolders-DeHaas, H., Zondervan, H. A., & Kok, J. H. (1998). Neurodevelopmental outcome at three years of age after fetal `brain-sparing'. *Early Human Development*, *52*(1), 67–79. https://doi.org/10.1016/S0378-3782(98)00004-8

Scherjon, S. A., Smolders-DeHaas, H., Kok, J. H., & Zondervan, H. A. (1993). The "brain-sparing" effect: Antenatal cerebral *Doppler* findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *169*(1). https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90156-D

Scherjon, S., Briet, J., Oosting, H., & Kok, J. (2000). The Discrepancy Between Maturation of Visual-Evoked Potentials and Cognitive Outcome at Five Years in Very Preterm Infants With and Without Hemodynamic Signs of Fetal Brain-Sparing. *PEDIATRICS*, *105*(2). https://doi.org/10.1542/peds.105.2.385

Scherjon, S., Briët, J., Oosting, H., & Kok, J. (2000). The Discrepancy Between Maturation of Visual-Evoked Potentials and Cognitive Outcome at Five Years in Very Preterm Infants With and Without Hemodynamic Signs of Fetal Brain-Sparing. *Pediatrics*, *105*(2), 385–391. https://doi.org/10.1542/peds.105.2.385

Schneider, W., & Ornstein, P. A. (2019). Determinants of memory development in childhood and adolescence. *International Journal of Psychology*, *54*(3), 307–315. https://doi.org/10.1002/ijop.12503

Schreuder, A. M. (2002). Outcome at school age following antenatal detection of absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *86*(2), 108F – 114. https://doi.org/10.1136/fn.86.2.F108

Simões, R. V., Cruz-Lemini, M., Bargalló, N., Gratacós, E., & Sanz-Cortés, M. (2015). Brain metabolite differences in one-year-old infants born small at term and association with neurodevelopmental outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *213*(2), 210.e1-210.e11. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.011

Simões, R. V., Muñoz-Moreno, E., Carbajo, R. J., González-Tendero, A., Illa, M., Sanz-Cortés, M., Pineda-Lucena, A., & Gratacós, E. (2015). In Vivo Detection of Perinatal Brain Metabolite Changes in a Rabbit Model of Intrauterine Growth Restriction (IUGR). *PLOS ONE*, *10*(7),

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

e0131310. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131310

Simões, R. V., Muñoz-Moreno, E., Cruz-Lemini, M., Eixarch, E., Bargalló, N., Sanz-Cortés, M., & Gratacós, E. (2017). Brain metabolite alterations in infants born preterm with intrauterine growth restriction: association with structural changes and neurodevelopmental outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *216*(1), 62.e1-62.e14. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.089

Slomian, J., Honvo, G., Emonts, P., Reginster, J.-Y., & Bruyère, O. (2019). Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Women's Health*, *15*, 174550651984404. https://doi.org/10.1177/1745506519844044

Smart, I. H., & McSherry, G. M. (1986). Gyrus formation in the cerebral cortex of the ferret. II. Description of the internal histological changes. *Journal of Anatomy*, *147*, 27–43.

Sommerfelt, K. (2000). Cognitive development of term small for gestational age children at five years of age. *Archives of Disease in Childhood*, *83*(1), 25–30. https://doi.org/10.1136/adc.83.1.25

Soregaroli, M., Bonera, R., Danti, L., Dinolfo, D., Taddei, F., Valcamonico, A., & Frusca, T. (2002). Prognostic role of umbilical artery *Doppler* velocimetry in growth-restricted fetuses. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *11*(3), 199–203. https://doi.org/10.1080/jmf.11.3.199.203

Sowell, E. R., Trauner, D. A., Gamst, A., & Jernigan, T. L. (2002). Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *44*(01), 4. https://doi.org/10.1017/S0012162201001591

Spinillo, A., Gardella, B., Bariselli, S., Alfei, A., Silini, E., & Dal Bello, B. (2012). Placental histopathological correlates of umbilical artery *Doppler* velocimetry in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Prenatal Diagnosis*, *32*(13), 1263–1272. https://doi.org/10.1002/pd.3988

Spittle, A., Orton, J., Anderson, P. J., Boyd, R., & Doyle, L. W. (2015). Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2015*(11). https://doi.org/10.1002/14651858.CD005495.pub4

Squire, L. R., & Dede, A. J. O. (2015). Conscious and Unconscious Memory Systems. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*(3), a021667. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021667

Stampalija, T., Arabin, B., Wolf, H., Bilardo, C. M., Lees, C., Brezinka, C., Derks, J. B., Diemert, A., Duvekot, J. J., Ferrazzi, E., Frusca, T., Ganzevoort, W., Hecher, K., Kingdom, J., Marlow, N., Marsal, K., Martinelli, P., Ostermayer, E., Papageorghiou, A. T., … Zimmermann, A. (2017). Is middle cerebral artery *Doppler* related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *216*(5), 521.e1-521.e13. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.001

Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The Basics of Brain Development. *Neuropsychology Review*, *20*(4), 327–348. https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4

Striedter, G. F., Srinivasan, S., & Monuki, E. S. (2015). Cortical Folding: When, Where, How, and Why? *Annual Review of Neuroscience*, *38*(1), 291–307. https://doi.org/10.1146/annurev-

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

neuro-071714-034128

Tallinen, T., Chung, J. Y., Biggins, J. S., & Mahadevan, L. (2014). Gyrification from constrained cortical expansion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(35), 12667–12672. https://doi.org/10.1073/pnas.1406015111

The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. (2013).

Theodore, R. F., Thompson, J. M. D., Waldie, K. E., Becroft, D. M. O., Robinson, E., Wild, C. J., Clark, P. M., & Mitchell, E. A. (2009). Determinants of cognitive ability at 7 years: a longitudinal case–control study of children born small-for-gestational age at term. *European Journal of Pediatrics*, *168*(10), 1217–1224. https://doi.org/10.1007/s00431-008-0913-9

Thornton, J. G., Hornbuckle, J., Vail, A., Spiegelhalter, D. J., & Levene, M. (2004). Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *The Lancet*, *364*(9433), 513–520. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16809-8

Tolcos, M., Bateman, E., O'Dowd, R., Markwick, R., Vrijsen, K., Rehn, A., & Rees, S. (2011). Intrauterine growth restriction affects the maturation of myelin. *Experimental Neurology*, *232*(1). https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.08.002

Tolsa, C. B., Zimine, S., Warfield, S. K., Freschi, M., Rossignol, A. S., Lazeyras, F., Hanquinet, S., Pfizenmaier, M., & Hüppi, P. S. (2004). Early Alteration of Structural and Functional Brain Development in Premature Infants Born with Intrauterine Growth Restriction. *Pediatric Research*, *56*(1), 132–138. https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000128983.54614.7E

Torrance, H. L., Bloemen, M. C. T., Mulder, E. J. H., Nikkels, P. G. J., Derks, J. B., De Vries, L. S., & Visser, G. H. A. (2010). Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *36*(2), 171–177. https://doi.org/10.1002/uog.7627

Tremblay, M.-E., Stevens, B., Sierra, A., Wake, H., Bessis, A., & Nimmerjahn, A. (2011). The Role of Microglia in the Healthy Brain. *Journal of Neuroscience*, *31*(45), 16064–16069. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4158-11.2011

Turan, O. M., Turan, S., Berg, C., Gembruch, U., Nicolaides, K. H., Harman, C. R., & Baschat, A. A. (2011). Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *38*(3), 295–302. https://doi.org/10.1002/uog.9011

Turan, O. M., Turan, S., Gungor, S., Berg, C., Moyano, D., Gembruch, U., Nicolaides, K. H., Harman, C. R., & Baschat, A. A. (2008). Progression of *Doppler* abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *32*(2), 160–167. https://doi.org/10.1002/uog.5386

Ullebø, A. K., Posserud, M.-B., Heiervang, E., Gillberg, C., & Obel, C. (2011). Screening for the attention deficit hyperactivity disorder phenotype using the strength and difficulties questionnaire. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *20*(9), 451–458. https://doi.org/10.1007/s00787-011-0198-9

Unterrainer, J. M., & Owen, A. M. (2006). Planning and problem solving: From neuropsychology to functional neuroimaging. *Journal of Physiology-Paris*, *99*(4–6), 308–

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

317. https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.014

Unterscheider, J., Daly, S., Geary, M. P., Kennelly, M. M., McAuliffe, F. M., O'Donoghue, K., Hunter, A., Morrison, J. J., Burke, G., Dicker, P., Tully, E. C., & Malone, F. D. (2013). Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *208*(4), 290.e1-290.e6. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.007

Valcamonico, A., Accorsi, P., Battaglia, S., Soregaroli, M., Beretta, D., & Frusca, T. (2004). Absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: intellectual development at school age. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *114*(1), 23–28. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2003.09.033

Valcamonico, A., Danti, L., Frusca, T., Soregaroli, M., Zucca, S., Abrami, F., & Tiberti, A. (1994). Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: Risk of neonatal morbidity and brain damage. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *170*(3), 796–801. https://doi.org/10.1016/S0002-9378(94)70285-3

van den Broek, A. J. M., Kok, J. H., Houtzager, B. A., & Scherjon, S. A. (2010). Behavioural problems at the age of eleven years in preterm-born children with or without fetal brain sparing: A prospective cohort study. *Early Human Development*, *86*(6), 379–384. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.04.007

van Vliet, E., Eixarch, E., Illa, M., Arbat-Plana, A., González-Tendero, A., Hogberg, H. T., Zhao, L., Hartung, T., & Gratacos, E. (2013). Metabolomics Reveals Metabolic Alterations by Intrauterine Growth Restriction in the Fetal Rabbit Brain. *PLoS ONE*, *8*(5), e64545. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064545

van Wyk, L., Boers, K. E., van der Post, J. A. M., van Pampus, M. G., van Wassenaer, A. G., van Baar, A. L., Spaanderdam, M. E. A., Becker, J. H., Kwee, A., Duvekot, J. J., Bremer, H. A., Delemarre, F. M. C., Bloemenkamp, K. W. M., de Groot, C. J. M., Willekes, C., Roumen, F. J. M. E., van Lith, J. M. M., Mol, B. W. J., le Cessie, S., & Scherjon, S. A. (2012). Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *206*(5), 406.e1-406.e7. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.02.003

Villar, J., Ismail, L. C., Victora, C. G., Ohuma, E. O., Bertino, E., Altman, D. G., Lambert, A., Papageorghiou, A. T., Carvalho, M., Jaffer, Y. A., Gravett, M. G., Purwar, M., Frederick, I. O., Noble, A. J., Pang, R., Barros, F. C., Chumlea, C., Bhutta, Z. A., & Kennedy, S. H. (2014). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*, *384*(9946), 857–868. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6

Vintzileos, A. M., Fleming, A. D., Scorza, W. E., Wolf, E. J., Balducci, J., Campbell, W. A., & Rodis, J. F. (1991). Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *165*(3), 707–713. https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90314-H

Visser, G. H. A., Bilardo, C. M., Derks, J. B., Ferrazzi, E., Fratelli, N., Frusca, T., Ganzevoort, W., Lees, C. C., Napolitano, R., Todros, T., Wolf, H., & Hecher, K. (2017). Fetal monitoring indications for delivery and 2-year outcome in 310 infants with fetal growth restriction delivered before 32 weeks' gestation in the TRUFFLE study. *Ultrasound in Obstetrics &*

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Gynecology, *50*(3), 347–352. https://doi.org/10.1002/uog.17361

Vitalis, T., Cases, O., Passemard, S., Callebert, J., & Parnavelas, J. G. (2007). Embryonic depletion of serotonin affects cortical development. *European Journal of Neuroscience*, *26*(2), 331–344. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05661.x

Vitalis, T., & Parnavelas, J. G. (2003). The Role of Serotonin in Early Cortical Development. *Developmental Neuroscience*, *25*(2–4), 245–256. https://doi.org/10.1159/000072272

Volpe, J. J. (2000). Overview: Normal and abnormal human brain development. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *6*(1), 1–5. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2779(2000)6:1<1::AID-MRDD1>3.0.CO;2-J

Voßbeck, S., de Camargo, O. K., Grab, D., Bode, H., & Pohlandt, F. (2001). Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. *European Journal of Pediatrics*, *160*(2), 128–134. https://doi.org/10.1007/s004310000680

Walker, D.-M., Marlow, N., Upstone, L., Gross, H., Hornbuckle, J., Vail, A., Wolke, D., & Thornton, J. G. (2011). The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *204*(1), 34.e1-34.e9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.09.019

Wiles, N. J., Peters, T. J., Heron, J., Gunnell, D., Emond, A., & Lewis, G. (2006). Fetal Growth and Childhood Behavioral Problems: Results from the ALSPAC Cohort. *American Journal of Epidemiology*, *163*(9), 829–837. https://doi.org/10.1093/aje/kwj108

Wilks, T., Gerber, R. J., & Erdie-Lalena, C. (2010). Developmental Milestones: Cognitive Development. *Pediatrics in Review*, *31*(9), 364–367. https://doi.org/10.1542/pir.31-9-364

Xu, G., Knutsen, A. K., Dikranian, K., Kroenke, C. D., Bayly, P. V., & Taber, L. A. (2010). Axons Pull on the Brain, But Tension Does Not Drive Cortical Folding. *Journal of Biomechanical Engineering*, *132*(7). https://doi.org/10.1115/1.4001683

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

ANEXOS

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

1. Carta aceptación CEI Málaga

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 28/01/2021 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Mª José Benítez Marín, referido al Proyecto de Investigación: "Evaluación del neurodesarrollo en niños con restricción del crecimiento intrauterino ".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)
Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)
Dra. Begoña Jiménez Rodríguez (UGC Oncología)
Dra. Marta Blasco Alonso (Obst. y Ginecología)
Dr. Rafael Carvia Ponsaille (Anatomía Patológica)
Dª. Ana Díaz Ruíz (Licenciada en Derecho)
Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición)
Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI)
Dra. Begoña Jiménez Rodríguez (UGC Oncología)
Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)
Dra. Mª Dolores López Carmona (Medicina Interna)
Dr. Jesús López del Peral (Esp.Protec.Datos)
Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego)
Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)
Dra. Mª Angeles Rosado Souvirón (UGC Farmacia)
Dra. Leonor Ruíz Sicilia (UGC Salud Mental)
Dra. Mª Victoria de la Torre Prados (UMA)

Lo que firmo en Málaga, a 11 de febrero de 2021

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

2. Hoja Informativa para Padres

HOJA INFORMATIVA PARA PADRES

TÍTULO DEL ESTUDIO: Evaluación del Neurodesarrollo en niños con Restricción del Crecimiento intrauterino.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea puede llevar el documento, consultarlo con otras personas y tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Usted puede decidir no participar o, se acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con los profesionales sanitarios que le atienden ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

¿Cuál es la finalidad del estudio?

El objetivo de este estudio es describir el neurodesarrollo en los niños/as que han presentado durante la gestación un retraso de crecimiento intrauterino. Para ello evaluaremos los hitos del desarrollo que su hijo/a ha adquirido hasta la fecha y su desarrollo en el ámbito cognitivo (memoria, atención, lenguaje, inteligencia), emocional y psicomotriz.

También realizaremos una revisión de la historia clínica de la madre y del niño/a, para intentar determinar posibles factores predictores durante la gestación o factores protectores, que en un futuro puedan mejorar la calidad de asistencia clínica durante la gestación.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

¿Por qué se le invita a participar?

Se le invita a participar ya que su hijo/a presentó durante la gestación una restricción de crecimiento intrauterino.

¿En qué consiste la participación?

- Acceder a los datos personales y médicos de la historia clínica de usted y de su hijo/a.
- Realizar una encuesta familiar para la recopilación de datos sociodemográficos y médicos de la unidad familiar.
- Realizar una aproximación del desarrollo socioemocional mediante un cuestionario familiar. Se podrán aproximar sus dificultades en las relaciones sociales y comportamiento.
- Realizar una evaluación del neurodesarrollo de su hijo/a mediante pruebas específicas validadas para este fin. Esta evaluación está destinada a conocer los hitos del desarrollo alcanzados por su hijo/a y a realizar una aproximación de su nivel de inteligencia.
- Estas pruebas realizan una aproximación (screening) del desarrollo de su hijo/a, no siendo pruebas diagnósticas y en el caso de necesitar atención especializada, los padres consultarán con su pediatra o especialista del área.
- El tiempo de evaluación será aproximadamente de una hora.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?

Las molestias generadas por la dedicación de su tiempo en realizar la encuesta y el tiempo destinado a la evaluación de su hijo/a.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que usted o su hijo/a obtengan beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre el efecto que presenta la restricción del crecimiento sobre el desarrollo neurológico de estos niños/as y las repercusiones que pueden tener en el futuro. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio y de los resultados obtenidos por su hijo/a.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que permita la identificación de los participantes.

Información referente a sus datos:

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente.

Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados **mediante un número de historia clínica de usted y su hijo/a** de manera que serán totalmente **anónimos**.

Los datos serán incorporados a una base de datos destinada al análisis estadístico del estudio, pudiendo ser usados para otros estudios futuros.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

No existen intereses económicos en este estudio. Usted no será retribuido por participar ni se obtendrá ningún tipo de beneficio económico por este estudio.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Usted puede contactar con Mª José Benítez Marín mediante correo electrónico: ***neurodesarrollo.evolutivo@gmail.com***

Muchas gracias por su atención y participación.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

3. Consentimiento Informado

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio: Evaluación del Neurodesarrollo en niños con Restricción del Crecimiento intrauterino.

Yo,…… con DNI……y como representante legal de ……., menor de edad.

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: Mª José Benítez y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación y la de mi hijo/a es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin repercusiones.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Autorizo a que mis datos y los de mi hijo/a se incorporen a una base de datos anónima destinada a la realización del estudio y que podrían ser utilizados para estudios futuros.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.
- Accedo a que puedan realizar una evaluación neuropsicológica de mi hijo/a mediante test específicos validados para este fin.
- Entiendo que estas pruebas realizan una aproximación (screening) del desarrollo de mi hijo/a no siendo pruebas diagnósticas y en el caso de necesitar atención especializada, los padres consultarán con su pediatra o especialista del área.
- En caso de no autorizar la evaluación de mi hijo/a, acepto la revisión de las historias médicas.

Marque con una cruz lo que proceda:

☐ Autorizo la REVISIÓN DE LAS HISTORIAS MÉDICAS

☐ Autorizo la EVALUACIÓN DEL NEURODESARROLLO de mi hijo/a.

Fdo.: El/la participante y representante legal,	Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento
Nombre y Apellidos:	Nombre y Apellidos:
Fecha:	Fecha:

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

4. Hoja de Recogida de Datos

HOJA RECOGIDA DATOS

NÚMERO ORDEN: **NHC:**

VARIABLES GESTACIÓN Talla: Peso:

Edad Materna: Etnia: IMC:

AP maternos:

AGO:

Patología materna gestación: TRA: Sí No

BHCG mUI/ml (Moms): PAPP-A mUI/ml (Moms):

Ecografía primer trimestre: CRL: mm TN: mm (Percentil)

Marcadores secundarios primer trimestre: DV IT HN

SSD: AR (>1/250) BR (<1/250)

SSE: AR (>1/250) BR (<1/250)

Amniocentesis: Sí No Resultado:

Osullivan:

Ecografía morfológica: Normal Patológica. Hallazgos:

Ecocardiografía fetal: Sí No En caso afirmativo, hallazgos: Normal Patológico

TORCH:

Edad diagnóstica de RCIU: PEF: Percentil:

Estudio *Doppler* en el momento de la finalización:

IP AU: P: Diástole: Presente Ausente Reversa

IPACM: P: ICP: P:

IP Uterinas: P: DV(diástole): Presente Ausente Reversa

L.A: Normal Disminuido. Medición ILA: Col. Max:

Hipertensión: No Sí __HIE __Preeclampsia __Sdme HELLP

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

VARIABLES DEL PARTO

EG al parto: NST parto:

EGB: + / -

Inicio de parto: Espontáneo Inducido Motivo inducción:

Preinducción: Si / No Fármaco usado:

Tipo parto: Eutócico Instrumental Cesárea Indicación cesárea:

Administración Sulfato Magnesio: Sí No Administración Corticoides: Sí No

ABT intraparto: Tipo:

Meconio: Si / No

pH arterial: pH venoso:

AP PLACENTA:

VARIABLES PERINATALES **NHC NIÑO:**

FECHA NACIMIENTO:

Peso: Sexo: Apgar 1´: Apgar 5´: CC: Talla:

Percentil:

Días ingreso en UCI neonatal: Edad gestacional al alta:

Morbilidad mayor:
__ Distrés respiratorio severo (intubación y/o surfactante)
__ HIV (grado 3/4)
__Ductus arterioso persistente
__ Insuficiencia renal (oligoanuria o creatinina >1)
__ Enterocolitis necrotizante
__ Perforación intestinal
__Sepsis neonatal
__Retinopatía de la prematuridad
__ Displasia broncopulmonar
__ Leucomalacia ventricular
__ Muerte
__ Otros:

CMV ORINA:

OTROS DATOS DE INTERÉS:

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

5. Encuesta familiar

ENCUESTA FAMILIAR NHC MATERNA:

NHC NIÑO/A:

Datos Maternos:

¿Presenta alguna enfermedad de importante?:

Nivel educacional materno: Ninguno Primaria Secundaria Universidad

Profesión: Situación laboral Madre:

Edad madre:

Idioma materno:

Datos Paternos:

¿Presenta alguna enfermedad de importante?:

Nivel educacional paterno: Ninguno Primaria Secundaria Universidad

Profesión Situación laboral Padre:

Edad padre:

Idioma paterno

Padres Divorciados/Separados: Sí No

Tipo Familiar: Monoparental Biparental.

¿Cómo considera su nivel socioeconómico? Bajo Medio Alto.

Datos Maternos durante el embarazo y postparto:

¿Cómo se obtuvo el embarazo? Natural Reproducción Asistida: Inseminación Fecundación

¿Ha fumado usted durante el embarazo? No Sí Nº Cig/Día:

¿Ha bebido usted durante el embarazo? No Sí

¿Otros hábitos tóxicos durante el embarazo? No Sí

¿Presentó algún problema de salud importante durante el embarazo?:

¿Presentó algún problema de salud importante después del nacimiento?

¿Presentó algún episodio de depresión durante el embarazo o tras el nacimiento?: Sí No

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

¿Alguien de la unidad familiar fuma delante del niño/a? Sí No

¿Dio lactancia materna? Exclusiva Mixta No ¿Durante cuantos meses dio lactancia?:

Datos relacionados con el niño/a:

Peso y talla actuales:

¿Ha presentado algún problema de salud importante durante la infancia?:

Número de hermanos: Número de orden en los hermanos:

¿Recibió su hijo/a estimulación precoz? Sí No ¿Cuántos meses?

Tipo de Atención Especializada:

¿Asistió su hijo/a guardería? Sí No

¿Asistió su hijo/a educación preescolar/infantil? Sí No

¿Presenta algún problema de aprendizaje en la escuela actualmente?:

¿Tiene alguna preocupación acerca del comportamiento de su hijo?:

¿Cómo definiría la personalidad su hijo?:

¿Cuáles son sus preferencias a la hora de jugar? ¿Suele compartir el juego con otros niños?:

¿Le preocupa algún aspecto sobre el desarrollo de su hijo/a?

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

6. Listado de acrónimos

ACM: Arteria cerebral media.

AU: Arteria umbilical.

BDIST: Inventario de Desarrollo de Batelle. Prueba de screening.

CEI: Comité de Ética de Investigación.

CPAP: Presión positiva continua de las vías respiratorias.

DAP: Ductus arterioso persistente.

DBP: Displasia broncopulmonar.

DV: Ductus venoso.

ECN: Enterocolitis necrotizante.

GABA: Ácido gamma-aminobutírico.

HMG: Hemorragia matriz germinal

ICP: Índice cerebro-placentario.

IP: Índice de Pulsatilidad.

Moms: múltiplos de la mediana

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino.

ROP: Retinopatía de la prematuridad.

SDQ: Cuestionario de cualidades y dificultades.

SNC: Sistema nervioso central.

SO4Mg: Sulfato de magnesio.

SD: desviación estándar.

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

TDHA: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neontales.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

PUBLICACIONES AVALES

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Benítez-Marín MJ, Marín-Clavijo J, Blanco-Elena JA, Jiménez-López J, González-Mesa E. Brain Sparing Effect on Neurodevelopment in Children with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review. *Children (Basel). 2021 Aug 28;8(9):745. doi: 10.3390/children8090745.*

Base de datos 2021: JCR/ Factor de Impacto: 2.835 / Cuartil: Q2

Abstract: Background: Fetal growth restriction (FGR) is a pregnancy complication. Multiple studies have connected FGR to poor cognitive development, behavior disorders, and academic difficulties during childhood. Brain sparing has traditionally been defined as an adaptive phenomenon in which the brain obtains the blood flow that it needs. However, this adaptive phenomenon might not have a complete protective effect. This publication aims to systematically review the consequences of brain redistribution on neurodevelopment in children who presented with placental intrauterine growth restriction. Methods: We performed a systematic review according to PRISMA guidelines. It included studies on intrauterine growth restriction or small-for-gestational-age (SGA) fetuses, which middle cerebral artery was measured, and neurodevelopment assessed during childhood. PUBMED and EMBASE databases were searched for relevant published studies. Results: Of the 526 studies reviewed, only 12 were included. Brain sparing was associated with poor cognitive function and lower scores in IQ. Cerebral redistribution was related to better executive function and better behavior at 4 years old but not at 12 years old. Conclusions: We can assume that fetal brain sparing could not be a fully protective phenomenon. We could not find clinical differences in behavioral and executive functions because the results were heterogeneous. Some cognitive abilities could be affected in FGR brain sparing fetuses.

Keywords: brain sparing; intrauterine growth restriction; neurodevelopment; cognitive; behavior; motor; executive functions

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Benítez Marín, M.J.; Blanco Elena, J.A.; Marín Clavijo, J.; Jiménez López, J.; Lubián López, D.M.; González Mesa, E. Neurodevelopment Outcome in Children with Fetal Growth Restriction at Six Years of Age: A Retrospective Cohort Study. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 11043. https://doi.org/10.3390/ ijerph191711043.

Base de datos 2021: JCR/ Factor de Impacto: 4.614/ Cuartil: Q1

Abstract: Objective: This study aimed to describe neurodevelopment in fetal growth restriction children at the age of six. Secondly, we tried to demonstrate influencing factors that can improve or exacerbate this development, as well as predictive factors that might select a population at risk to assist with early childhood support. Method: It was a study of 70 children affected with FGR. FGR was based on these definitions: birth weight below the 3rd percentile or birth weight below the 10th percentile with an abnormal hemodynamic Doppler study. Neurodevelopment was assessed at 6 years old by means of Batelle Development Inventory. A global development quotient under a 100 score was considered a neurodevelopment delay. All variables regarding pregnancy care, delivery episode, postpartum, neonatal care, sociodemographic issues, and the need for support in the first years were studied. Results: The mean gestational age at diagnosis was 33.14 weeks (standard deviation (SD = 4.31), with 32.9% of early-onset diagnoses. The mean gestational age at delivery was 35.61 (SD = 3.21), and the cesarean rate was 64.3%. The average age of the children at the moment of the evaluation was 76.20-month-old (SD = 3.70). The mean global development quotient was 97.28 (SD = 13.97). We were able to record a 57.1% of global development delay. In the cases of cognition, only 17.1% of the children registered a delay. Motor and communication skills were the most frequently affected. We discovered that socioeconomic status was positively related to the global development quotient, as well as both gestational age at delivery and middle cerebral artery pulsatility index was positively related to the global development quotient. Conclusions: We found a higher neurodevelopment delay rate (57.1%). We could relate a higher gestational age at delivery and a higher MCA percentile with better global neurodevelopment quotients.

Keywords: fetal growth restriction; neurodevelopment; cognition; motor development; communicative development; development delay; brain sparing

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA