

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO: COMPLICACIONES INMEDIATAS UNIDAD NEONATAL, HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ DC.

María Claudia Murcia Páez. MD*, Helen Preciado Barrera MD**, Diego Andrés Blanco Fuentes MD***, Lourdes Erenia Rojas Garzón MD****, Luis Eduardo Noguera Leguía MD****, Jennifer Lucia Villar Zapata MD****

Resumen

Objetivo: identificar las complicaciones de los recién nacidos (RN) con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en un período de dos años y describir la mortalidad, características maternas y tiempo de inicio del aporte enteral. **Métodos:** estudio observacional descriptivo en todos los neonatos hospitalizados en la unidad de RN con RCIU en el Hospital de San José, Bogotá, DC, Colombia, entre abril 2009 y marzo 2011. **Resultados:** de 7.263 nacimientos, se identificaron 140 hospitalizados con RCIU, de estos 81 simétrico (57.8%) y 59 asimétrico (42.2%). Las complicaciones más frecuentes fueron dificultad respiratoria (50.7%), ictericia (48.5%) e hipoglicemia (17.8%). Se registraron cinco muertes (3.5%) y seis casos de enterocolitis necrosante (4.2%). El estrato socioeconómico bajo (56.4%) y la desnutrición (23.5%) fueron las características maternas más frecuentes. El inicio del aporte enteral fue más común en las primeras 24 horas de vida (77.1%), sin relación directa con el desarrollo de enterocolitis. **Conclusión:** es muy importante conocer los factores de riesgo que conducen a RCIU y sus complicaciones. La desnutrición materna y estrato socioeconómico pueden jugar un papel importante en su desarrollo y en el futuro el control puede ser la base para la prevención

Palabras clave: restricción de crecimiento intrauterino, retardo del crecimiento intrauterino, desenlaces, complicaciones, recién nacidos, neonatos, desnutrición gestacional.

Abreviaturas: RCIU, restricción del crecimiento intrauterino; RN, recién nacido.

IMMEDIATE COMPLICATIONS OF INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION NEONATAL UNIT - HOSPITAL DE SAN JOSÉ BOGOTÁ DC.

Abstract

Objective: to describe the immediate (neonatal) complications of intrauterine growth restriction (IUGR), alongside with mortality rates, maternal factors and the initiation time of enteric feeding, in a two-year period. **Methods:** an observational descriptive trial was conducted including the newborn babies with IUGR hospitalized in the neonatal unit at Hospital de San José, Bogotá, DC, Colombia, between April 2009 and March 2011. **Results:** out of 7,263 births 140 neonates were diagnosed with IUGR and were admitted to the neonatal unit, 81 were classified as symmetric

Fecha recibido: diciembre 12 de 2011 - Fecha aceptado: febrero 14 de 2012

*** Pediatra Hospital de San José.

* Pediatra Neonatóloga. Jefe del Servicio de Pediatría Hospital de San José Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

**** Residentes III de Pediatría. Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Bogotá DC. Colombia.

** Pediatra. Hospital de San José, Instructora Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC Colombia.

IURG (57.8%) and 59 as asymmetric IUGR (42.2%). The most common complications were respiratory distress syndrome (50.7%), jaundice (48.5%) and hypoglycemia (17.8%). Five deaths were registered (3.5%) and six cases of necrotizing enterocolitis (4.2%) were identified. The most significant maternal factors associated with IUGR were a low socioeconomic status (56.4%) and poor nutrition (23.5%). Enteric support was most often initiated during the first 24 hours after birth (77.1%), with no direct relation with the development of enterocolitis. *Conclusions:* it is extremely important to know the factors that can contribute to IUGR and subsequent complications. Maternal malnutrition and low socioeconomic status may play an important role in the development of IUGR. Adequate prenatal care may be the base for prevention in the future.

Key words: intrauterine growth restriction, intrauterine growth retardation, outcome, complications, newborns, neonates, gestational malnutrition.

Introducción

El patrón de crecimiento fetal se ve afectado por el potencial genético, la capacidad materna para proporcionar nutrientes y de la placenta para transportarlos, así como diferentes hormonas y factores de crecimiento. También depende de la localización geográfica, factores constitucionales maternos, paridad, nutrición de la madre, género fetal y gestaciones múltiples.¹

La RCIU consiste en la falta de crecimiento fetal normal que puede afectar todos o algunos segmentos corporales. Se define como pequeño para la edad gestacional (PEG) a aquel neonato con peso al nacer menor de dos desviaciones estándar (2DE) del promedio o por debajo del percentil diez (P10) para la edad gestacional en una población determinada.² Al respecto aun no hay consenso sobre si estos dos términos son diferentes: algunos autores enfatizan en que tienen distintas implicaciones¹⁻³ mientras otros los definen como equivalentes o intercambiables.⁴

Una vez realizado el diagnóstico, se puede clasificar en RCIU simétrica o proporcionada si el neonato tiene perímetro cefálico, talla y peso por debajo del P10 o < 2 DE; en cambio, si el peso está por debajo del P10 pero la talla y/o el perímetro cefálico son mayores, se llama RCIU asimétrica o desproporcionada.²

Entre las posibles etiologías de la primera se encuentran infecciones intrauterinas, anomalías cromosómicas, déficit de micronutrientes asociados con desnutrición materna y teratógenos; se ha descrito como el tipo

menos frecuente y se presenta desde el primer trimestre de la gestación o una etapa temprana (menor de 27 semanas). Por otro lado, la asimétrica se ha asociado con condiciones de la gestante como preeclampsia, hipertensión crónica y diabetes gestacional; es la forma más común y su inicio es propio del tercer trimestre.⁵

Para RCIU se registran prevalencias cercanas al 10% en países en desarrollo y es uno de los principales factores responsables de morbilidad y mortalidad infantil.² Se reporta en la literatura una incidencia 3 a 10% de los embarazos y en 20% de los óbitos²⁻⁴, incluso en nuestro país se informan frecuencias hasta de 17% de los nacidos vivos.⁶ Varios autores han demostrado altas tasas de mortalidad en RCIU convirtiéndose este en un caso de alto riesgo y mayor requerimiento de ser atendido en nuestras unidades de RN equiparable al de tratar un prematuro extremo,⁷ con un aumento entre cinco y seis veces en nacidos a término o pretérmino.⁸

Son muchas las causas maternas de RCIU, como consumo de alcohol y sustancias tóxicas, infecciones, desnutrición, trastornos hipertensivos y/o hipoxia, otras son útero-placentarias (insuficiencia placentaria), fetales (anomalías cromosómicas y malformaciones congénitas) o epidemiológicas (bajo estrato socioeconómico, estatura materna, raza, paridad y gestación múltiple).^{9,10} En los últimos años se ha estudiado la relación con el grado de polución ambiental.¹¹

En RCIU se han descrito múltiples entidades que aumentan la morbimortalidad, como policitemia, ictericia e hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, asfixia perinatal, dificultad respiratoria, hipotermia, mayor tasa de infec-

ción y menos común trombocitopenia e hipocalcemia.² También hay mayor riesgo de enterocolitis necrosante (ECN) e intolerancia a la vía oral sin que haya consenso sobre el momento de iniciar la alimentación enteral,⁹⁻¹² así como de displasia broncopulmonar y retinopatía, sobre todo en presencia de prematuridad sumada a bajo peso.¹³ Es controversial la asociación entre RCIU, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular.^{13,14}

Como repercusiones a largo plazo se han observado hipertensión en la niñez, síndrome metabólico, talla baja, trastornos de la pubertad y en el neurodesarrollo (incluyendo capacidad intelectual), debilidad motora de origen cerebral y trastornos del comportamiento tipo déficit de atención e hiperactividad DHA.^{7,15} Por todo lo anterior, el neonato con RCIU requiere un manejo multidisciplinario adecuado⁵ con el concurso de pediatría, neuropediatría, nutrición y endocrinología, según su evolución.

En ocasiones la RCIU pasa inadvertida y no se diagnostica; la cantidad de complicaciones, su frecuencia y el aumento en la mortalidad evidencian la necesidad del reconocimiento temprano. Se ha logrado mayor detección con medios y protocolos organizados. Aunque no hay un tratamiento *in útero*, la muerte fetal o un neonato pequeño por RCIU deben considerarse potencialmente evitables a través de una vigilancia pre y perinatal apropiadas.^{16,17} Más aún, sus complicaciones pueden prevenirse, si el manejo es y adecuado.

El objetivo de este estudio fue identificar las complicaciones en el período neonatal de los pacientes hospitalizados por RCIU y medir su frecuencia entre los nacidos vivos y todos los neonatos hospitalizados, diferenciando según tipo de RCIU y género, describiendo la mortalidad, las características maternas comunes y el tiempo de inicio del aporte enteral.

Métodos

Estudio de tipo observacional, cohorte descriptiva, de la población de RN hospitalizados en la unidad de RN del Hospital de San José, Bogotá DC, Colombia, de abril 2009 a marzo 2011 con diagnóstico de RCIU

gestacional por Ballard.² Se describen las complicaciones, las características maternas y el tiempo de inicio del aporte enteral. Se excluyeron los RN con malformación incompatible con la vida diagnosticada al nacimiento o por ecografía obstétrica prenatal.

Dentro de las características maternas se incluyeron: fumadora, aquella que lo hizo antes o durante el embarazo, incluyendo la pasiva; desnutrición, definida como índice de masa corporal antes del embarazo menor a veinte o con ganancia de peso menor de 11 kg durante la gestación; trastornos hipertensivos, como hipertensión crónica, preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP; consumo de alcohol y/o sustancias de abuso antes o durante el embarazo en cualquier

cantidad o frecuencia; presencia de STORCH en la madre (sífilis, citomegalovirus, toxoplasmosis, rubéola, herpes); ocurrencia de embarazo múltiple; y estrato socioeconómico bajo considerado como uno y dos en la escala de estratificación social siendo seis el más alto y uno el bajo.

Si el RN tenía perímetro cefálico, talla y peso por debajo de P10 para edad gestacional se catalogó como *RCIU simétrica*, mientras que con peso por debajo de P10 para edad gestacional, pero talla y/o perímetro cefálico por encima de P10, se rotuló *RCIU asimétrica*.²⁻³

Dentro de las complicaciones se incluyeron: *hipoglicemia*, niveles sanguíneos <47 mg/dl mediante glucometría, midiendo su duración en días; *poliictemia*, hematocrito >65%²; *enterocolitis necrosante* diagnosticada con criterios clínico y radiológico de la clasificación de Bell modificada¹⁸; *asfixia perinatal* por acidemia mixta o metabólica severa con pH < 7.0 en sangre arterial umbilical, APGAR de

0-3/10 por más de cinco minutos, secuela neurológica clínica en el período neonatal inmediato (convulsiones, hipotonía, coma) con evidencia de disfunción multiorgánica sistémica.²⁻¹⁰ También se tomaron en cuenta: *hiperbilirrubinemia* con ictericia que necesite fototerapia según días de vida y criterios de alto riesgo²; *dificultad respiratoria* con taquipnea, cianosis, quejido, retracción subcostal y grados de compromiso

de la oxigenación y ventilación alveolar, evaluados según escala de Silverman Anderson²; *intolerancia a la vía oral*, como no aceptación, rechazo a la vía oral, residuo patológico por sonda orogástrica (más del 40% o contenido sanguinolento u oscuro) o emesis en el RN. Se anotó el tiempo en horas de vida en el que se inició la alimentación enteral. Por último, se registró la mortalidad ocurrida durante la estancia en la unidad.

Para la recolección de datos se usó un instrumento donde se registraron datos maternos, sus antecedentes, medidas antropométricas del RN y complicaciones que se definieron para este estudio. Se tomaron las cifras del departamento de estadística sobre RN vivos mes a mes, para calcular sobre ese total la frecuencia de neonatos con RCIU hospitalizados entre los nacidos vivos y entre todos los hospitalizados. Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Para las variables cualitativas se reportan frecuencias absolutas y proporciones. Las complicaciones se presentan según género; las variables cuantitativas se muestran medidas de tendencia central y dispersión. La base de datos se construyó en *Microsoft Excel 2007*. El análisis de los datos se realizó en el *Software STATA 10*.

Resultados

De un total de 7.263 nacidos vivos en el período abril 2009-marzo 2011, fueron hospitalizados 1.948, dentro de los cuales se identificaron 140 que cumplían con los criterios de inclusión. Dentro de ese grupo 81 con RCIU simétrico (57.80%) y 59 asimétrico (42.20%),

Se registró la aparición de las complicaciones perinatales teniendo en cuenta el tiempo de aparición; algunos pacientes presentaron complicaciones simultáneas. Se evidenció que la principal fue el síndrome de dificultad respiratoria en 71 casos (50.7%), seguida por ictericia en 68 (48.5%), 25 cursaron con hipoglicemia (17.8%) y seis desarrollaron enterocolitis necrosante (6.3%) (**Tabla 1**). De 140 pacientes, 14 evidenciaron intolerancia a la vía oral. Murieron cuatro neonatos (2.3%) (**Tabla 1**). En el 96% de los que desarrollaron hipoglicemia la duración fue <24 horas, en uno (4%) fue de tres días y ninguno superó los siete días (**Tabla 2**).

Discriminando los resultados según género (**Tabla 3**), fue mayor la frecuencia de dificultad respiratoria e ictericia en el grupo femenino. De los cuatro fallecidos, todos tuvieron dificultad respiratoria al nacimiento, tres enfermedad por déficit de surfactante, dos peso extremadamente bajo al nacer (< 1000 g, uno de embarazo gemelar), y uno hemorragia pulmonar.

Las características maternas que presentaron mayor asociación con el desarrollo de RCIU fueron el bajo estrato socioeconómico en 79 casos (56.4%) y en segundo lugar la desnutrición materna en 33 (23.5%) (**Tabla 4**). El inicio de la nutrición enteral fue más frecuente en las primeras 24 horas de vida (85.7%) (**Tabla 5**).

Tabla 1. Frecuencia de complicaciones en RCIU

Complicaciones RCIU	Frecuencia n = 140	Porcentaje (%)
Dificultad respiratoria	71	50,7
Ictericia	68	48,5
Hipoglicemia	25	17,8
Intolerancia vía oral	15	10,7
Enterocolitis	6	4,3
Muerte	4	2,3
Asfixia perinatal	5	3,5
Policitemia	11	7,9

Tabla 2. Duración de hipoglicemia en RCIU

Duración de hipoglicemia	Frecuencia n= 25	Porcentaje (%)
1 día	24	96
2 - 7 días	1	4
Más de 7 días	0	0

Tabla 3. Complicaciones según género

Complicaciones	Masculino n=54 n(%)	Femenino n=86 n(%)	Total n=140 n(%)
Dificultad respiratoria	30(55)	41(47)	71(50.7)
Ictericia	26(48)	42(48)	68(48.5)
Hipoglicemia	14(25)	10(11.6)	24(17.8)
Enterocolitis	1(1.8)	5(5.8)	6(10.7)
Policitemia	5(9.2)	6(6.9)	11(7.9)
Asfixia perinatal	2(3.7)	3(3.4)	5(3.5)

Tabla 4. Características maternas en pacientes con RCIU

Características maternas	Frecuencia	Porcentaje (%)
Bajo estrato socioeconómico	79	56,4
Desnutrición	33	23,5
Trastornos hipertensivos	27	19,3
Consumo de alcohol y sustancias tóxicas	7	5,0
Madre fumadora	7	5,0
STORCH	3	2,1

Tabla 5. Edad de inicio de nutrición enteral en con RCIU

Inicio enteral	Frecuencia	Porcentaje (%)
0 - 12 h	108	77,1
13 - 24 h	12	8,5
25 - 48 h	13	9,2
49 - 72 h	5	3,5
73 o más	2	1,4

Discusión

En el estudio de esta población con RCIU encontramos una frecuencia de 7.1% en los pacientes hospitalizados y 1.92% con respecto al total de nacidos vivos en el hospital, cifra menor que lo informado en la literatura mundial donde la prevalencia es de 10%¹⁸, sin obtener diferencias entre simétricos o asimétricos.⁷⁻¹⁹

Observamos predominio de RCIU simétrico (57.8%), tendencia evidenciada desde el inicio de este estudio. Una limitación es la falta de homogeneidad en las definiciones pre y posnatal del RCIU y de feto normal con bajo peso por la edad gestacional. Los estudios existentes no evalúan poblaciones similares y las definiciones posnatales no coinciden con las obstétricas en el período prenatal.¹⁹

Las curvas de crecimiento fetal no son extrapolables de una población a otra, ya que factores genéticos, climáticos o socioeconómicos pueden establecer diferencias entre los rangos de normalidad. Se han propuesto curvas personalizadas, pero su utilización actual es mínima; la diferenciación etiopatogénica influye en las consecuencias fetales, neonatales tempranas o tardías, posnatales y en la edad adulta. En 60 a 70% de los casos de RCIU no se conoce el

agente causal y solo en 30 a 35% se puede establecer predominando las patologías de afectación genética (10-15%), las cuales no fueron motivo de análisis en el presente estudio.

Las limitaciones en el diagnóstico del RCIU son importantes. Se han postulado múltiples métodos de cribado gestacional del RCIU, todos ellos con baja sensibilidad intrínseca. Las medidas morfométricas maternas obtienen una sensibilidad de 30 a 40%.²⁰ La medida biométrica fetal por ecografía es el método más consensuado de presunción diagnóstica prenatal de la RCIU (en especial la circunferencia abdominal y el peso estimado fetal). Existen curvas de normalidad de dichas medidas, pero las tasas diagnósticas no superan el 50%.¹⁹ Las principales complicaciones en pacientes con RCIU que hicieron parte de este estudio fueron encabezadas por dificultad respiratoria (50.7%) e ictericia (48.57%) con un predominio significativo en el género femenino. Dentro de los datos más significativos encontramos que los factores de riesgo maternos tienen gran influencia en la presentación de RCIU en nuestra población. Entre estos tienen mayor peso el estrato socioeconómico bajo (56.4%) y el estado de desnutrición (23.57%), en contraposición con la literatura mundial donde lo descrito es el desarrollo de enfermedades del STORCH en el primer trimestre de la gestación^{7,20-22}, punto que nos lleva a pensar en la importancia de la teoría del déficit de micronutrientes en las gestantes; debido al tamaño de la población incluida en nuestro estudio aun no se puede afirmar una relación directa entre estos factores y el desarrollo del RCIU. El 77.1% de los pacientes inició vía oral en las primeras doce horas de vida y el 95% a las 48 h estaba recibiendo sin evidencia de aumento en la frecuencia de enterocolitis necrosante.

La discusión más importante que se genera a partir de los resultados del seguimiento y análisis de este grupo de pacientes es la gran influencia de los factores maternos en el desarrollo de RCIU como lo son la desnutrición (déficit de micronutrientes) y el estrato socioeconómico bajo, lo cual nos abre la puertas para ampliar investigaciones en este campo de acción, para buscar y desarrollar estrategias que disminuyan las complicaciones de nuestros pacientes hospitalizados y a su vez crear escalas propias de crecimiento según

la antropometría y genética de nuestra población, debido a que queda demostrado que el recién nacido que padece RCIU es de alto riesgo y el desconocimiento del adecuado tratamiento de la patología nos puede llevar a manejos errados y pobre pronóstico, no solo en la etapa neonatal sino incluso una alteración en el crecimiento y desarrollo general del paciente, afectando la capacidad intelectual y la habilidad motora.^{7,19,20}

Conclusiones

Los RN con RCIU conforman un grupo importante de pacientes a los cuales nos vemos enfrentados en nuestro actuar médico como pediatras. Es de suma importancia conocer y entender los posibles factores de riesgo que conducen a esta patología, así como las múltiples complicaciones ya sea en la etapa perinatal, infancia, adolescencia o adultez.

Durante el desarrollo de este estudio encontramos una prevalencia de RCIU similar a la descrita. Sin embargo, la forma simétrica de RCIU se presentó con más frecuencia en quienes requirieron hospitalización, situación que difiere, como ya expusimos, con la literatura. Dentro de las posibles causas que podrían estar asociadas con el desarrollo del RCIU simétrico encontradas durante la investigación están la desnutrición materna y el estrato socioeconómico bajo como factores de riesgo, aunque debido al tamaño de la población incluida no se puede afirmar una relación directa entre estos factores y el desarrollo del RCIU.

No contamos en Colombia con tablas de antropometría que hayan sido diseñadas basadas en las características de nuestra población, tanto para la madre como para el recién nacido, y la extrapolación de tablas puede llevarnos bien al sobre o al subdiagnóstico, lo cual expone a los de alto riesgo para el desarrollo de patologías secundarias al RCIU, quedando sin seguimiento e intervención adecuadas.

La RCIU es una patología compleja que no debemos ignorar. La sospecha nos debe alertar sobre la búsqueda y prevención de noxas que puedan llevar al aumento de la morbimortalidad para así lograr intervenciones adecuadas y exitosas. Es necesario la realización de estudios que aclaren cuáles son los verdaderos factores

de riesgo maternos, ambientales o fetales, que conduzcan a la restricción del crecimiento, así como al estudio de las complicaciones y su posible prevención. Todo lo que se haga en este ámbito nos permitirá a tener niños sanos y por consiguiente población colombiana con mejores condiciones y calidad de vida.

Referencias

1. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Jun;49(2):257-69.
2. Desay N. Intrauterine Growth Retardation (Small for Gestational Age Infant). In: Gomella TL, Eyal FG, Zenk K, editors. *Neonatology: Management, procedures, on-call problems, diseases and drugs*. 5th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2004.
3. Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK. Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician*. 1998 Aug; 58(2):453-7.
4. Lawrence EJ. Part 1: a matter of size: evaluating the growth-restricted neonate. *Adv Neonatal Care*. 2006 Dec;6(6):313-22.
5. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol* 2008 Jun;32(3):219-24.
6. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr*. 2003 May;133(5 Suppl 2):1592S-6S.
7. Rivka H, Regev, Brian Reichman, MB. Prematurity and intrauterine growth retardation—double jeopardy?. *Clin Perinatol*. 2004; 31: 453- 73.
8. Lackman F, Capewell V, Richardson B, dasilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Apr;184(5):946-53.
9. Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 Jan;90(1):F53-F59.
10. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr*. 2003 Aug;143(2):186-91.
11. Bassan. H., et al. "Intrauterine growth-restricted neonates born at term or preterm: how different?. *Pediatr Neurol*. 2011; 44(2) 122-30.
12. Kim OJ, Ha EH, Kim BM, Seo JH, Park HS, Jung WJ, et al. PM10 and pregnancy outcomes: a hospital-based cohort study of pregnant women in Seoul. *J Occup Environ Med*. 2007 Dec; 49(12):1394-402.
13. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Vefring H, Austgulen R. Umbilical cord plasma interleukin-6 and fetal growth restriction in preeclampsia: a prospective study in Norway. *Obstet Gynecol*. 2001. Aug; 98(2):289-94.
14. Robel-Tillig E, Vogtmann C, Faber R. Postnatal intestinal disturbances in small-for-gestational-age premature infants after prenatal haemodynamic disturbances. *Acta Paediatr*. 2000 Mar; 89(3):324-30.
15. Mittendorfer-Rutz E, Rasmussen F, Wasserman D. Restricted fetal growth and adverse maternal psychosocial and socioeconomic conditions as risk factors for suicidal behaviour of offspring: a cohort study. *Lancet*. 2004 Sep 25;364(9440):1135-40.
16. Simmons RA, Flozak AS, Ogata ES. The effect of insulin and insulin-like growth factor-I on glucose transport in normal and small for gestational age fetal rats. *Endocrinology*. 1993 Sep;133(3):1361-8.
17. Lundgren EM, Tuvemo T. Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;22(3):477-88.
18. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 2004 Sep 17;305(5691):1733-6.
19. Gómez Roig MD, García-Algar O. Restricted intrauterine growth: a problem of definition or content?. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(3):157-60.
20. Kady M, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Jun;18(3):397-410.
21. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med*. 2008; 36(4):277-81.
22. Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev*. 2005 Nov;81(11):889-900.