



---

**Estudio de la Relación entre bajo peso al nacer y riesgo cardiovascular en niños a través de evaluación arterial no invasiva. Revisión bibliográfica.**

**Autores:**

*Br. Federico Echevarría.*

*Br. Sebastián Quinteros.*

*Br. Luciano Sanchis.*

*Br. Alexis Efrain Umpiérrez.*

**N°de grupo: 13**

**Docente orientador:**

*Dra. Maite Arana*

**Ciclo Metodología Científica II - Año 2014**

## Índice

Resumen	Pág.3
Fundamentación de la propuesta	Pág.3
Introducción	Pág.4
Marco teórico	Pág.5
Objetivos	Pág.13
Metodología	Pág.14
Discusión	Pág.15
Conclusiones	Pág.24
Abreviaciones	Pág.25
Referencias bibliográficas	Pág.26
Anexo	Pág.29

## Resumen

Determinados factores ambientales tales como nutrientes y oxígeno, ejercen un rol en la embarazada y sobre el feto, determinando en este último una serie de respuestas adaptativas que a largo plazo podrían condicionar un riesgo mayor a padecer enfermedades crónicas no transmisibles en la edad adulta, tales como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, entre otras.

El objetivo de esta revisión es investigar la relación entre el bajo peso al nacer y el riesgo cardiovascular en niños a través de métodos de evaluación arterial no invasiva.

Actualmente, según la bibliografía disponible, la tendencia mundial es realizar una serie de evaluaciones de función y estructura arterial que se detallan: **Estudio arterial**: se emplean cuatro técnicas: ultrasonografía, tonometría de aplanamiento, mecanografía y oscilometría. El estudio arterial permite determinar: Diferencia del espesor intima-media; rigidez arterial (velocidad de la onda de pulso); rigidez arterial local; velocidad de onda de pulso para valorar la rigidez arterial: Índice tobillo brazo (ITB); evaluación de la función endotelial.

En conclusión, el bajo peso al nacer (BPN) se asocia con cambios estructurales y funcionales en el árbol vascular, cambios que tienen implicancias para la salud cardiovascular en la vida adulta, de ahí la importancia de analizar las diferentes herramientas no invasivas de valoración arterial, para así poder estatificar el riesgo, y en función de este, planificar estrategias de intervención y seguimiento, para así lograra prevención primaria y secundaria según el caso.

## Fundamentación de la propuesta

Este trabajo de investigación se enmarca en la currícula del Nuevo Plan de Estudios de la carrera de Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina, UdelaR. La propuesta surge como trabajo de monografía en conjunto con el Departamento de Pediatría (Clínica Pediátrica "C"), tomando como antecedente los trabajos sobre evaluación arterial no invasiva del grupo Cuidarte.

Surge la necesidad de conocer las investigaciones realizadas a nivel mundial, regional y local sobre la relación entre la malnutrición infantil, específicamente la mal nutrición fetal expresada a través del bajo peso al nacer y el riesgo de padecer Enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), en particular el riesgo cardiovascular.

Actualmente se desarrollan en Uruguay un proyecto de investigación llevado a cabo por el Departamento de pediatría del CHPR Clínica pediátrica “C” en conjunto con el grupo Cuidarte y el Servicio de Cardiología del CHPR. Los objetivos son evaluar la función arterial de manera no invasiva en niños, con la finalidad de aportar a la búsqueda de herramientas no-invasivas que permitan ser aplicadas para la detección precoz de alteraciones arteriales en niños, así como determinar los niveles de normalidad/referencia nacionales para parámetros de estructura y función arterial en niños y conocer las alteraciones de estructura y función arterial y su relación con la malnutrición infantil.

Esta monografía se plantea en el contexto de las siguientes preguntas:

**¿Qué utilidad mostró la evaluación arterial no invasiva para evidenciar la relación entre el BPN y el aumento del riesgo cardiovascular (RCV) en niños?**

**¿Cuáles de estos métodos son utilizados y que beneficios plantea uno sobre el otro?**

**¿Qué evidencia han demostrado los distintos métodos utilizados para evaluar la función arterial no invasiva para cuantificar el RCV?**

### **Introducción**

En 1980 el investigador David Barker propuso una hipótesis que relacionaba la incidencia de enfermedades crónicas del adulto con un ambiente uterino hostil.

Mediante estudios epidemiológicos concluyó que aquellos individuos con un bajo peso al nacer tienen un riesgo aumentado de padecer enfermedad cardiovascular y otras alteraciones asociadas (accidente cerebrovascular, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y síndrome metabólico) en la edad adulta, como resultado de la adaptación del feto a la malnutrición intrauterina.

El rol que ejercen factores ambientales tales como nutrientes y oxígeno, en la embarazada y sobre el feto, parecería que determinan en este último una serie de respuestas adaptativa que a largo plazo condicionan en la edad adulta a dichas enfermedades crónicas no transmisibles.

### Marco teórico

#### Teoría de Barker

Es también conocida como efecto programador intra-útero, esta teoría considera el bajo peso al nacer (BPN) como variable principal para demostrar la relación entre un ambiente intrauterino adverso y el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) en la edad adulta. La duración o lo permanente de los efectos de la desnutrición dependerán del periodo del desarrollo en el que se produce. Lucas, propuso el término "programación" para describir el proceso por el cual un evento adverso sucediendo en un largo período crítico del desarrollo, tiene importancia duradera o permanente(1). La programación genética fetal abrió campo para una amplia investigación sobre el origen fetal de enfermedades en adultos.

En el siglo pasado, un estudio llevado a cabo en Hertfordshire, Inglaterra, en el marco de un programa de investigación sobre la hipótesis de los orígenes fetales de la enfermedad coronaria, los accidentes cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y la hipertensión arterial (HTA), a las adaptaciones del feto a la malnutrición; se evidencio por primera vez que las personas con bajo peso al nacer tenían tasas más altas de DMT 2 que otras personas al llegar a adultos.

Dichas adaptaciones generarían cambios permanentes en la estructura y fisiología de órganos diana como páncreas, endotelio vascular, corazón, etc.

Recientemente otros estudios en Europa y los Estados Unidos confirmaron la asociación entre el BPN y el desarrollo de DMT2 o intolerancia a la glucosa.

En estos estudios se observó que los niños con BPN que se mantenían delgados eran proclives a desarrollar una resistencia a la insulina en su niñez y

adulthood and this, in turn, conditioned a higher risk of developing DMT 2.

In spite of the different points of view (including non-acceptance) on the Barker hypothesis, there is a series of experiments with animals that support the theory of Barker, for example, in the rat, a protein-restricted diet attenuates the action of the enzyme 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD 2), which catalyzes the conversion of cortisol and corticosterone to their inactive forms(2).

This effect in humans, could be one of the mechanisms by which maternal environmental factors hostile to fetal growth.

Independently of the weight that observations described by Barker and collaborators on the association between chronic adult diseases and BPN, currently there is a bet on primary prevention and thus to protect fetal development, and to reduce the incidence of chronic diseases in the adult, since it is known that the longer and more severe the period of fetal malnutrition, the worse the prognosis for the overall health of the child.

In light of these observations we mention as DETERMINANTS OF FETAL GROWTH: the nutritional status of the pregnant woman, placental function and the capacity of the fetus to use nutrients(3).

BPN, not only is associated with an increased risk of complications in the neonatal period, and an increase in perinatal mortality, but also, it is associated with a higher risk of the diseases previously mentioned in adult life.

Barker and Osmond(4) were able to demonstrate that the rates of mortality from coronary disease in certain areas of England and Wales coincided with those of the highest neonatal mortality in the first decades of the 20th century, in this way it was possible to affirm, with more forcefulness, the hypothesis that a poor intrauterine growth, manifested as BPN, was associated with a higher risk of developing coronary disease in the adult.

Cabe destacar que estos hallazgos son independientes de factores ambientales, clase social y consumo de tabaco o alcohol durante el embarazo.

### **Relación entre el crecimiento intrauterino e hipertensión arterial:**

Las condiciones intrauterinas adversas se relacionan con un aumento en la presión arterial fetal para poder mantener la perfusión placentaria, perpetuándose esta elevación tras el nacimiento, se vio que la presión arterial más elevada se daba en las personas que habían sido recién nacidos pequeños con placentas grandes, también se vio riesgo de hipertensión para el grupo de los recién nacidos de peso normal pero de longitud más corta.

Las diferencias en la presión arterial asociadas con el peso al nacimiento son pequeñas en la infancia, pero se magnifican a lo largo de la vida.

Debemos considerar también que en el recién nacido con restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU), existe una concentración de cortisol plasmático elevada, lo que podría inducir una hipertensión en la vida adulta por aumentar la sensibilidad vascular a la angiotensina II(5).

Los conceptos de Barker en base a lo encontrado en Inglaterra, así como los de Ravelli en Holanda, aplican a los resultados hallados en poblaciones tan distintas como en EE.UU., Suecia, Francia, Noruega y Finlandia(3).

En escenarios tan distintos, se encontró que la asociación entre el BPN y la DMT 2 era tan fuerte que incluso después de la corrección de muchos de los factores de riesgo, esta enfermedad era independiente del grado de obesidad y de la frecuencia e intensidad de la actividad física.

La evidencia epidemiológica de esta relación casual, gracias a el puntapié inicial de la hipótesis de Barker, se ha extendido a muchas otras enfermedades como, alto riesgo de cáncer de mama, la enfermedad renal terminal principalmente durante los primeros 14 años de vida, la osteoporosis , hipotiroidismo, asma, hipertrofia cardíaca, la depresión, problemas de salud reproductiva masculina, incluida la hipospadias, criptorquidia y el cáncer testicular, cirrosis, la esquizofrenia de adultos, la pérdida de audición, síndrome de ovario poli quístico y la pubertad precoz.

**El fenotipo que parece estar más fuertemente asociado a un mayor riesgo de enfermedades del adulto es el BPN seguido de un rápido crecimiento de recuperación (catch up)(6).**

Esto debe ser considerado adecuadamente en el futuro por las políticas de atención de la salud, así como programas de investigación pre y neonatal sobre desnutrición, se debe evitar la malnutrición materna/fetal para prevenir consecuencias perjudiciales a largo plazo, citando al mismísimo Barker:

**“Si protegemos la salud y la nutrición de niñas y jóvenes, podremos darle fin a las enfermedades cardíacas y la diabetes.”(7)**

### **Bajo peso al nacer:**

Definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como todo recién nacido que pese menos de 2500 gramos, más allá de la edad gestacional al nacer y de su clasificación según esta.

Muy bajo peso para los nacidos con 1500 gramos o menos.

Bajo peso extremo para los nacidos con 1000 gramos o menos.

Peso insuficiente para los nacidos que pesan entre 2500 y 3000 gramos.

El bajo peso al nacer se usa como indicador de las condiciones socio económicas de un país o una región porque se asocia con la pobreza la desnutrición y la falta de educación de la mujer y su medio en la etapa pre concepsional. Es un indicador importante para vigilar los progresos en salud materna, perinatal e infantil; en nuestro país se observan los siguientes datos evolutivos: en el año 2006, de un total de 47236 nacidos vivos (NV), 3974 fueron BPN, en el año 2007, de un total de 47322 NV, 3945 fueron BPN, en el año 2008 de un total de 47428 NV, 3942 fueron BPN, en el año 2009, de un total de 47152 NV, 3943 fueron BPN, en el año 2010 de un total de 47420 NV, 3895 fueron BPN, en el año 2011 de un total de 46699 NV, 3877 fueron BPN y en el año 2012 de un total de 48200 NV, 3883 fueron BPN.(8) Según estos resultados se puede ver que en estos últimos años la proporción de niños con BPN en Uruguay se ha mantenido estable.

En el crecimiento y desarrollo fetal se distinguen dos periodos: el periodo embrionario y el periodo fetal. El periodo embrionario se extiende desde la fertilización del óvulo hasta las ocho semanas y de ahí en adelante se denomina periodo fetal. Ya en la semana tres comienza el desarrollo de órganos y sistemas.

En el crecimiento intrauterino hay interacción entre el potencial genético y los factores ambientales dados por el útero, la placenta y las condiciones de la madre. Factores maternos tales como la ingesta de alimentos reducida, enfermedades sistémicas como HTA y la diabetes, la enfermedad periodontal, pueden estar relacionados con un suministro de sustrato insuficiente al feto durante el desarrollo. La función anormal de la placenta que puede dar lugar a un suministro sanguíneo útero-placentaria alterada o interrupción de la transferencia placentaria, desprendimiento, infarto o mal desarrollo de la placenta. La mayoría de estos factores pueden influir en el crecimiento durante el último trimestre de embarazo y el resultado predominantemente es RCIU que se refiere al escaso crecimiento de un niño durante el embarazo(9).

La madre responde a las demandas placentarias con adaptación de varios órganos y sistemas: el aparato cardiovascular es uno de los más exigidos, el flujo uterino aumenta unas diez veces. La placenta es un órgano dinámico y polifacético que funciona como interfase de la madre y el feto. Sus funciones incluyen inmunidad, nutrición, endocrino, metabólica.

Anomalías de la duración del embarazo: cuando el parto se produce fuera del límite considerado normal fisiológico para la duración de la gestación 37 a 41 semanas completas. Parto pre-termino antes de las 37 semana. Pre-termino moderado entre la semanas 36 y 32. Pre-termino severo antes de las semanas 32. Pre-termino extremo al menor de 28 semanas. Parto inmaduro entre las 27 semanas y las 20 semanas. Menor a 20 semanas aborto; Siendo sus etiologías más probables: stress psicosocial materno, infecciones ascendentes del tracto genito-urinario, hemorragias de la decidua uterina, embarazo múltiple y en el polihidramnios. Corto intervalo intergenesico menor a un año(8)(10).

Restricción del crecimiento fetal: la causa más común es la mal nutrición.

Para que ocurra la maduración fetal deben darse dos situaciones: una es la permanencia intrauterino del feto hasta el término y otra es haber recibido el aporte de nutrientes y energía necesarios para el crecimiento adecuado de los órganos.

Dos parámetros, edad gestacional y crecimiento (evaluado por talla, peso y perímetro craneano) son la base fisiopatológica de la clasificación del recién nacido propuesta por la Dra. Lubchenco en 1963. La cual genera la clasificación: Pequeño para la edad gestacional (PEG), adecuado para la edad gestacional (AEG) y grande para la edad gestacional (GEG).(8)

#### Enfermedades cardio-vasculares y riesgo cardio-vascular:

Actualmente las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,3 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria. Las muertes por ECV afectan por igual a ambos sexos, y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios(11).

En Uruguay hace varias décadas la ECV constituye la primera causa de muerte en términos de mortalidad proporcional en adultos. Conocer los FR para adquirirla es tarea fundamental para un país que aspira a un sistema de salud basado en la prevención.

En el año 2006, la División de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública publica la 1ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. En la misma, la prevalencia de adultos obesos fue 23.7%, de sedentarismo 35%, HTA 30%, colesterol elevado 29% y glicemia elevada 5.5%. En conclusión, se demostró una elevada prevalencia de factores de riesgo para ECNT.

El advenimiento del estudio epidemiológico conducido en Framingham, Massachusetts, desde el año 1949, marcó un hito en la historia de la ECV, ya que reveló los principales factores de riesgo a los cuales se asocia. A partir de entonces se promovió una intervención precoz sobre tales factores para reducir

las tasas de morbi-mortalidad asociada a la ECV. La mayoría de las ECV pueden prevenirse actuando sobre los factores de riesgo, como lo son: el consumo de tabaco, las dislipidemias y la obesidad, la inactividad física, la hipertensión arterial y la diabetes(12).

Se ha establecido que el riesgo de eventos cardiovasculares se incrementa cuando confluyen varios factores, ya que se potencian en sus efectos. Si bien la presencia de un solo factor específico ya determina riesgo, habitualmente se presentan varios asociados.

La progresión de la ECV y la gravedad que alcanza se relacionan con la presencia de estos factores de riesgo y con su persistencia a lo largo del tiempo. Sobre la base de datos de anatomía patológica se conoce que el proceso aterosclerótico se inicia desde la infancia y el grado de extensión de las lesiones en niños y jóvenes se correlaciona con la presencia de los mismos factores de riesgo que los identificados en adultos(13).

Se ha demostrado que los factores de riesgo cardiovascular se inician desde la niñez, aunque en mayoría de los casos no revelan consecuencias graves en esta etapa de la vida, pero sí que su persistencia conlleva a efectos deletéreos en la vida adulta, generando que los marcadores de agresión sean más severos(12).

### **Estudios arterial no invasivos**

#### *Diferencia del espesor íntima-media*

La medición por ultrasonido para evaluar el grosor íntima media carotídeo (GIM) y/o para detectar placas de ateroma carotídeas (PAC), como herramienta clínica para el diagnóstico y predicción del RCV.

En este tipo de estudio los territorios arteriales deben ser analizados utilizando un sistema de ultrasonido con un transductor lineal con una frecuencia igual o mayor a 7 MHz. habitualmente a una profundidad estándar de 4 cm. es suficiente para el estudio. La utilización del zoom para cuantificar el GIM es desaconsejada, pues podría reducir la resolución(5).

Las imágenes en modo-B se prefieren sobre las del modo-M, dado que si bien estas posibilitan una mayor resolución temporal, permiten evaluar el GIM en un único punto. Contrariamente, las imágenes en modo-B permiten evaluar el GIM en una región, considerando las diferencias que el parámetro presenta normalmente, de esta manera se aumenta la reproducibilidad de la medición. A su vez, la medición del GIM en una región (de aproximadamente 1 cm.) permite aumentar la precisión de la medición(5).

Se recomienda que la medición del GIM se realice en la carótida común, en la pared posterior y no en la anterior, ya que habitualmente no presenta una definición adecuada para la medición precisa del GIM y en el sector ubicado aproximadamente 1 cm. proximal al bulbo, esta región presenta características que posibilitan un registro ecográfico adecuado y reproducible (por ejemplo dimensiones apropiadas, fácil visualización de manera horizontal).

#### Rigidez arterial (velocidad de la onda de pulso)

La velocidad de la onda del pulso carótido-femoral (VOPcf) se considera la forma más simple, directa, no-invasiva, y reproducible de evaluar la rigidez aórtica, constituyendo el gold standar.

Se realiza mediante la tonometría de aplanamiento arterial: colocando un tonómetro manual (sensor de presión) sobre la arteria y aplicando una leve presión para aplanar parcialmente la arteria, la presión de la arteria se trasmite entonces del vaso al sensor y se registra digitalmente.

La velocidad de la onda del pulso es determinada por:

El módulo elástico de la pared arterial (pasible de ser considerado sinónimo de rigidez arterial); el espesor de la pared arterial; el diámetro arterial y la densidad sanguínea(14).

#### Rigidez arterial local:

Se utiliza la señal de diámetro, esta es obtenida a partir del registro del ultrasonido (ecografía Modo-B). La señal de presión se obtiene mediante (mecanografía, tonometría de aplanamiento) en el mismo sitio que la de diámetro.

Dada la dificultad para medir simultáneamente presión y diámetro, el registro se hace de manera secuencial, siendo necesarias condiciones hemodinámicas estables y la minimización del tiempo entre mediciones.

### Velocidad de onda de pulso para valorar la rigidez arterial: Índice tobillo brazo (ITB)

El ITB se define como la relación entre la mayor de las presiones sistólicas de las dos arterias de cada miembro inferior (tibial posterior o pedía) y la mayor de las dos presiones sistólicas de los miembros superiores, tomadas a nivel de la arteria humeral.

A medida que la onda del pulso viaja hacia la periferia se incrementan los valores de presión sistólica y la presión de pulso. Este fenómeno fisiológico de amplificación del pulso, es determinado principalmente por el incremento en la rigidez arteria hacia la periferia, y por la sumatoria de las reflexiones en la fase sistólica. Al relacionar la presión arterial sistólica de los miembros inferiores (por ejemplo medida en el tobillo) con la de los miembros superiores (por ejemplo medida en el brazo), es posible obtener el ITB que permite valorar la amplificación centro-periférica(5).

### Objetivos

**Objetivo general:** Realizar una revisión bibliográfica para determinar la evidencia científica disponible y su validez, sobre la relación entre el bajo peso al nacer y el riesgo cardiovascular en niños por evaluación arterial no invasiva.

#### **Objetivos específicos:**

- Determinar criterios de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión de la bibliografía a analizar.
- Evaluar la relación entre el bajo peso al nacer y el aumento del riesgo cardiovascular en niños basados en la teoría de Barker.
- Conocer estudios realizados a nivel mundial, regional y local sobre el tema en estudio.
- A partir de los resultados de la búsqueda bibliográfica, analizar y elaborar conclusiones.

## Metodología

### **Características de la selección de artículos y criterios de búsqueda:**

Se realiza búsqueda bibliográfica sistematizada cuya finalidad será la localización recuperación y el análisis de información relevante en bases de datos para cumplir con nuestros objetivos planteados; se realizo en el mes de junio del 2014 distintas búsquedas en Pubmed y Timbó, utilizando como palabras claves de búsqueda: “noninvasive arterial evaluation and children”, “barker theory”, “lbw and arterial disease”, “lbw and vascular disease” y “relationship between carotid intima media thickness in children”. Los registros obtenidos en un total de cinco búsquedas oscilaron entre 14 y 120 artículos por busqueda. Tambien se realizo una búsqueda en Google académico, usando como palabras claves: “relationship between low birth weight and cardiovascular risk in children by non invasive arterial evaluation”.

### **Criterios de inclusión y exclusión:**

**Criterios temporales:** Periodo de tiempo definido entre el año 2000 y 2014.

**Criterios geográficos:** Mundiales, regionales y locales.

**Grupo de estudio:** Niños y adolescentes de ambos sexos de entre 4 y 17años, sin patología cardiovascular congénita que presentaron bajo peso al nacer.

**Tipos de estudios científicos:** ensayo clínico, metanálisis y revisiones bibliográficas.

Con la totalidad de los artículos encontrados realizo un primer análisis en el cual se excluyeron aquellos artículos que no cumplieron estrictamente con los criterios de inclusión y exclusión pre establecidos; obteniendo como resultado un total de 15 articulos.

Se realizo la lectura crítica de los artículos seleccionados, se extrajeron datos de interés y se agruparon en una tabla (*ver anexo*) y posteriormente se realizó la discusión sobre los aspectos relevantes con la finalidad de elaborar una conclusión sobre la relación entre el bajo peso al nacer y el riesgo cardiovascular a través de la evaluación arterial no invasiva.

## *Discusión y Resultados*

En esta revisión bibliográfica se analizaron 15 artículos, 5 fueron revisiones bibliográficas y 10 fueron artículos científicos.

Con respecto al uso de métodos no invasivos para evaluar la función arterial, se midieron los siguientes parámetros: valoración de la rigidez arterial local, evaluación de la función endotelial, medida del GIM, registro de la onda de pulso (para valoración de la rigidez arterial).

### *Valoración de la rigidez arterial local:*

Actualmente se sabe que la presión arterial sistólica y la presión de pulso elevadas, juegan un papel fundamental en los resultados cardiovasculares tales como hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia ventricular, y el proceso aterosclerótico. Además, la hipertensión sistólica es un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria, accidentes cerebro-vascular y la mortalidad total cardiovascular(15).

El rol de la rigidez arterial es cada vez más importante en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular; por lo tanto el aumento de la rigidez es un factor que predispone a la elevación de la presión arterial sistólica y la presión de pulso; por lo cual, no es de extrañar que las medidas de la rigidez arterial también sirvan para predecir en el futuro el riesgo cardiovascular en adultos.

El índice de rigidez arterial (IRA) mide las propiedades mecánicas de la pared arterial; elevaciones del IRA de la arteria aorta y carótida están asociados con la gravedad de la aterosclerosis coronaria(16).

Mediante métodos no invasivos diseñados específicamente basados en mediciones ultrasónicas y en la grabación de la presión de pulso elevada (PP), se observó que en el quinto día de vida, la compliance corporal total (CCT) y el coeficiente de distensibilidad aórtico (CDA) fueron más bajos en los recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (MBPN) que en los controles(16). Además, CCT y la CDA se mantuvo sin cambios en los niños prematuros con bajo peso al nacer, 7 semanas después del nacimiento. Por lo cual se vio que, los niños con MBPN se caracterizan ya en el quinto día de vida

por rigidez arterial alta, que persiste cuando llegan a su edad de término teórica(16)(17).

Los investigadores Kira y Yoshiyuki (17)llevaron a cabo un estudio utilizando un método de seguimiento hecho en base a mediciones de ultrasonido de los diámetros aórticos y la PA sistólica y diastólica, encontrando que tanto CCT y la distensibilidad de la aorta abdominal, al contrario de la PP, se mantuvo más baja en pre-términos con BPN aun 7 semanas después del nacimiento que en los niños del grupo control (niños con la misma edad gestacional corregida). Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis planteada por Martyn y Greenwald que afirma que un fracaso temprano para sintetizar cantidades adecuadas de elastina durante un periodo crítico en la vida fetal, sería imposible de compensar más tarde y podría desencadenar la persistencia de una baja distensibilidad arterial(17).

El área de la sección transversal de la aorta abdominal tendió a ser menor en los niños MBPN pretérmino que en los niños del grupo control con la misma edad gestacional corregida(17).

La tonometría de aplanamiento es una técnica que se utiliza con poca frecuencia en los niños, es el registro de la onda del pulso en las arterias periféricas, sirve luego para calcular las presiones aórticas y formas de onda de pulso. Esta técnica, introducida por O'Rourke hace varios años, es altamente reproducible en comparación con mediciones directas aórticas centrales(18). El método aun no ha sido validado específicamente para los niños, ya que no hay datos disponibles que apoyen la validez de la técnica en niños y adolescentes.

Una de las desventajas que se plantea es que las propiedades vasculares de los vasos de las extremidades superiores varían poco con la edad, en contraste con los cambios observado en los vasos del tronco y de las extremidades inferiores. En contraste a la arteria carótida, la arteria radial es muy accesible y tiene la ventaja de estar sobre tejido óseo (radio), por lo que la aplanación es óptima y más fácil de lograr(16). La desventaja de usar el pulso radial es que el contorno de presión cambia apreciablemente a medida que viaja desde la aorta a sitios más periféricos(18).

En otro de los artículos analizados, se evaluó la relación entre el peso al nacer y la elasticidad arterial en 472 niños de entre 5 y 8 años de edad a través del índice de elasticidad de arterias grandes (IEAG), índice de elasticidad de arterias pequeñas (IEAP) y PA(19).

Se aplicaron dos modelos de regresión lineal para investigar la relación entre los resultados IEAG e IEAP, y las siguientes variables: peso al nacer y la edad gestacional, la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD).

IEAG se asoció positivamente con el peso al nacer y la PAS.

IEAP fue positiva en la asociación con el peso al nacer, y se asocia negativamente con la PP.

Además se observó que la elasticidad arterial se redujo en niños sanos que tenían un peso al nacer más bajo, lo que indica una susceptibilidad a la aterogénesis anterior a las enfermedades cardiovasculares en la adolescencia y la vida adulta. Las posibles explicaciones para los resultados incluyen cambios en la angiogénesis durante las fases críticas de la vida intrauterina causada por períodos de inhibición en el crecimiento fetal y anomalías hemodinámicas locales como una forma de adaptación a la presión y flujo anormal(19).

La rigidez arterial se evaluó mediante la velocidad de la onda del pulso y la función endotelial por dilatación braquial mediada por flujo en 135 niños sanos de entre 0 y 18 años de edad(20).

Usando la ecografía de muy alta resolución (25-55 MHz) se estudió la relación entre la estructura arterial, la presión arterial y la función arterial en la infancia.

Hubo asociaciones significativas entre el diámetro luminal, el grosor íntima-media, la masa del ventrículo izquierdo, y el espesor de la adventicia con el sexo, edad, superficie corporal y la presión arterial sistólica.

La tensión de la pared arterial se asocia con el diámetro de la luz y el GIM; la relación entre espesor de capa de la pared arterial, la rigidez y la función endotelial fue limitada(20).

En conclusión se evidencio que en niños sanos, la evolución de la estructura arterial se relaciona principalmente con la antropometría y la presión arterial.(20)

#### **Evaluación de la rigidez arterial mediante el registro de la onda de pulso:**

El tiempo de aparición de la reflexión de la onda de pulso depende de su velocidad, que a su vez se relaciona directamente con las propiedades elásticas de los grandes vasos, menos a la resistencia periférica.

Este método de estudio ofrece una mayor comprensión de los mecanismos implicados en la asociación entre el peso al nacer y aumento de la PAS y PP, pero no la presión arterial diastólica. El mayor hallazgo es el aumento en el índice de rigidez(21)(18).

Solo en uno de los trabajos científicos analizados, el cual fue realizado en India, se encontró que no hubo diferencias significativas en las velocidades de la onda de pulso entre aquellos sujetos con y sin enfermedad coronaria(15).

Las velocidades de las ondas de pulso tendieron a ser mayores en hombres y mujeres con mayor peso al nacer.

Este hallazgo evidencio que el BPN no está relacionado con la PA, la distensibilidad arterial o de la masa del ventrículo izquierdo; por lo que se sugiere que en esta población de India al menos, este aumento del riesgo cardiovascular está mediado por otros mecanismos(15).

En los demás estudios que usaron este método de forma independiente de otros factores determinantes en el IRA, tales como la altura, la frecuencia cardíaca y el género, los niños con BPN tuvieron valores de IRA más elevados.

Esto indica un retorno precoz de la onda de pulso, dada por una temprana reducción en las propiedades elásticas de las arterias en niños con BPN, lo que potencialmente generaría un aumento del riesgo de padecer HTA en la edad adulta(21).

#### **Evaluación de la función endotelial:**

El ultrasonido de alta resolución se puede utilizar para evaluar la función endotelial de forma no invasiva en las arterias de conducción de la circulación sistémica en sujetos jóvenes ya desde la primera década de la vida. Con esta herramienta podemos medir la respuesta de dilatación en una arteria al aumentar el flujo, proceso dependiente del endotelio que es atenuado por la presencia de factores de riesgo clásicos de la enfermedad vascular aterosclerótica tales como tabaquismo, la hipercolesterolemia y la diabetes.

El peso al nacer se asocia positivamente con la dilatación mediada por el flujo dependiente del endotelio, esto se observó en un estudio de 333 niños de 9 a 11 años(22).

Implementando el sistema de laser doppler en conjunción con la provocación “micro farmacología” (mediante Acetilcolina y óxido nítrico (NO) tópicos) se midieron los cambios en la perfusión en el dorso de la mano(23).

La perfusión basal fue igual en los dos grupos (BPN y no BPN), en cuanto a la dilatación mediante Ach, esta fue menor en los BPN, siendo igual para NO(23).

Con respecto a los valores de PA, los BPN tenían proporcionalmente menores valores de PA sistólicos y diastólicos que el grupo control no BPN.

Las propiedades dinámicas de las grandes arterias fueron estudiadas por la medición de la aorta abdominal (3 a 4 cm por encima de su bifurcación) y la arteria carótida común izquierda (de 1 a 2 cm proximal a su bifurcación) se utilizaron para detectar y medir los movimientos pulsátiles de las paredes de los vasos, un sistema de ultrasonido en modo B en tiempo real(23).

En 315 adultos (165 mujeres, 150 hombres, con edades entre 20 a 28 años). La ecografía de alta resolución se utilizó para determinar las respuestas vasculares endotelio-dependientes e independientes en la arteria braquial(6).

Dichas medidas vasculares fueron relacionadas con los factores clásicos de riesgo cardiovascular (antecedentes de tabaquismo, perfil lipídico, la presión arterial, concentración de insulina en ayunas, la capacidad de ejercicio, índice de masa corporal y la puntuación de riesgo combinado) y el peso al nacer.(6)

Recientemente, se ha demostrado que existe una relación entre el BPN y la dilatación mediada por el flujo dependiente del endotelio (FDE) en niños en la primera década de la vida antes de la adquisición de una carga de factores de riesgo significativo; pero no así con la dilatación independiente del endotelio(6).

### **Medida del grosor de la íntima media:**

Grosor íntima-media (GIM) es un índice de la estructura arterial. El aumento del GIM carotideo se asocia con el riesgo futuro de infarto de miocardio y accidente cerebro-vascular en los adultos(24)(25).

La distensibilidad carotidea se asocia con el riesgo de enfermedad cardiovascular y el accidente cerebro-vascular isquémico(25).

El IRA mide las propiedades mecánicas de la pared arterial; elevaciones del IRA de la arteria aorta y carótida están asociados con la gravedad de aterosclerosis coronaria(16)(25).

Velocidad de la onda de pulso (VOP) es una medida de la rigidez arterial; el aumento de la VOP se asocia con un mayor riesgo de la enfermedad coronaria, accidente cerebro-vascular y muerte cardiovascular en poblaciones de edad avanzada(25).

Se evidencio que la medida de GIM, VOP e IRA son los más fiables(26).

La distensibilidad carotidea, complacencia y la presión arterial braquial eran menos fiables(26).

Las evaluaciones no invasivas de la salud vascular en niños de edad preescolar tienen una fiabilidad sustancial y demuestran un coeficiente de variación similar a cuando estas mismas evaluaciones se hacen en poblaciones adultas.

El GIM es un poderoso predictor de enfermedades cardiovasculares en la edad adulta, demostraron una fiabilidad casi perfecta(22).

Se evaluó el GIM con ecografía de alta resolución en modo B, aplicando esta como una de las herramientas más poderosas para la evaluación de la aterosclerosis sub-clínica.

Sistemas de ultrasonido más nuevos con transductores de alta frecuencia permiten una fácil identificación del lumen íntima-interfaz y la interfaz íntima-adventicia y por lo tanto medición fácil y fiable del GIM(14).

**Con respecto al bajo peso al nacer y su relación con el aumento de riesgo cardio-vascular:**

La relación entre el peso al nacer y la dilatación mediada por flujo no se vio afectada por el ajuste de la estructura corporal de la niñez, la paridad, los factores de riesgo cardiovascular, la clase social o etnia.

El bajo peso al nacer está asociado con el deterioro de la función endotelial en la infancia, un evento temprano clave en la aterogénesis(22).

Eventos adversos durante el crecimiento intrauterino pueden estar asociados a cambios a largo plazo en la función vascular que se manifiestan en la primera década de la vida y que pueden influir en el riesgo a largo plazo para la enfermedad cardiovascular(22).

Además, el bajo peso al nacer y otras medidas de crecimiento en el útero han sido relacionados con los efectos desfavorables sobre la presión arterial, tolerancia a la glucosa, los lípidos en sangre, y factores de coagulación en niños y adultos.

Las enfermedades vasculares que se han relacionado con bajo peso al nacer se caracterizan por disfunción del endotelio, pérdida de biodisponibilidad de óxido nítrico, elemento que juega un papel central en su patogénesis.

Los BPN tenían un índice mayor rigidez que los nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) y que los niños de control (niños adecuados para la edad gestacional); el índice de rigidez de la carótida está correlacionado con peso al nacer(22).

En un estudio en 21 escolares de 9 años se demostró que el BPN se correlaciona con trastornos de la vaso-regulación aortica ya en la edad escolar(23).

La medida de la elasticidad aortica y braquial en niños con retraso del crecimiento intrauterino fue normal, pero se observó que los escolares con bajo peso tienen una vasodilatación deteriorada tanto en las grandes como en las pequeñas arterias y que la dilatación dependiente de la función endotelial, mecanismos y propiedades mecánicas de las paredes de las grandes arterias están involucrados(23).

La comparación entre los niños con BPN y los no BPN, no mostró diferencias significativas en cuanto al diámetro arterial, amplitud del diámetro de pulso, la vasodilatación periférica, ni en el endurecimiento prematuro de la arteria carótida(23).

También se llegó a concluir que existe un deterioro de la capacidad de la vaso dilatación dependiente del endotelio, y que también existe una pérdida de elasticidad de la arteria carótida, todos estos hallazgos suelen estar relacionados en la vida adulta a hipertensión, diabetes, y aterosclerosis, incluyendo enfermedad coronaria(23).

El hallazgo que predomina es que la restricción del crecimiento fetal, como se refleja en el BPN a término, es asociado con la disfunción endotelial duradera en los seres humanos.

En los adultos el efecto del BPN sobre el endotelio vascular puede ser del mismo orden de magnitud que la inducida por el tabaquismo(27).

Una revisión sistemática publicada en 2008 por Whincup y colaboradores reportó que en la mayoría de las poblaciones estudiadas que el peso al nacer era inversamente relacionado con el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial(27).

Es importante destacar que tanto el bajo peso al nacer, como el parto prematuro, inducen cambios en el desarrollo vascular, debido a la inmadurez de varios sistemas biológicos que son modulados por el medio ambiente intrauterino y extrauterino.

La mayor prevalencia de enfermedad coronaria en los hombres y mujeres de la India con bajo peso al nacer, que se muestra en un estudio anterior de la

misma cohorte, no se puede explicar por los cambios en la presión arterial, la distensibilidad arterial, y la masa ventricular izquierda(15).

La presión arterial sistólica tiende a aumentar con el aumento de peso al nacer.

Se evidenció que complacencia arterial corporal total y la rigidez de la aorta abdominal en lactantes prematuros con MBPN se incrementa ya en el quinto día de la vida y esta rigidez aumenta hasta que estos niños prematuros MBPN se acercan a su término teórico(17)(28).

La desnutrición durante la vida neonatal juega un papel fundamental, más allá del desarrollo prenatal, a largo plazo en la programación de la salud y la enfermedad(17).

También se examinó la variación en la asociación entre el peso al nacer y la función endotelial en diferentes niveles de riesgo, dividiendo una muestra poblacional en 3 estratos. La interacción entre el peso al nacer, factores de riesgo, y la función vascular se añadió a un modelo de regresión, dando como resultado que estas asociaciones fueron significativas(6).

### **Con respecto a los factores de riesgo cardio-vascular:**

La asociación observada entre el peso al nacer y la dilatación mediada por el flujo es independiente de la clase social, región y grupo étnico(22).

Otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, se sabe que afecta la función vascular, su presencia se ha relacionado con el peso al nacer en otros estudios, de hecho en esta revisión se observó que el bajo peso se asoció a una mayor presión sistólica(22).

En cuanto a la influencia de antecedentes familiares, se destaca que, la función endotelial en las grandes arterias así como la presión arterial, fueron similares tanto en niños con antecedentes familiares (de 2º grado) como los que no los tenían(23).

La exposición excesiva de glucocorticoides fetales puede aumentar el riesgo de desarrollo de trastornos hipertensivos, confiriendo mayor riesgo de comorbilidad cardiovascular del Adulto(27).

Se encontró una asociación constante entre peso al nacer y la función endotelial en la tercera década de la vida; sin embargo esta asociación, pierde peso progresivamente frente a la presencia de un perfil de riesgo cardiovascular mayor, como por ejemplo la presencia de factores de riesgo cardiovasculares clásicos en la edad adulta (tabaquismo, dislipemia y sedentarismo)(6).

El bajo peso al nacer puede influir negativamente en la función endotelial y en la patogénesis de la aterosclerosis en sujetos con perfiles de bajo riesgo a un grado similar a los efectos de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos reconocidos, tales como fumar(22).

### **Conclusiones y perspectivas**

En esta revisión bibliográfica se analizaron 15 artículos, 5 fueron revisiones bibliográficas y 10 fueron artículos científicos, en cuanto a los métodos de medida planteados en los mismos, se concluye que los que mostraron un mayor rendimiento para evaluar de manera no invasiva la función vascular son la ecografía de muy alta resolución en modo B (utilizándose desde 7MHz a 55MHz) para medir el parámetro GIM, parámetro que demostró ser el más fiable para predecir la enfermedad vascular en la edad adulta.

Esta herramienta, junto con la tonometría de aplanamiento, utilizada para medir la rigidez arterial, demostraron ser los métodos con mejores resultados a la hora de evaluar el árbol vascular; así como también la velocidad de la onda de pulso constituyendo esta última el gold estándar para evaluar la rigidez arterial.

Con respecto a la asociación entre el bajo peso al nacer y el aumento del riesgo cardiovascular, se evidenciaron cambios en la estructura y función arterial en los niños con BPN ya desde los primeros días de vida, alteraciones tales como el aumento de la rigidez arterial, un mayor GIM, aumento de la onda de pulso, etc. las cuales persisten aumentadas a lo largo de la vida, determinando así un aumento del riesgo cardiovascular.

En suma, el BPN se asocia con cambios estructurales y funcionales en el árbol vascular, que tienen implicancias para la salud cardiovascular en la vida adulta, de ahí la importancia de analizar las diferentes herramientas no invasivas de valoración arterial, para así poder estatificar el riesgo.

Estratificando el riesgo, se podrán planificar políticas de intervención en salud apuntando a la prevención del BPN como meta fundamental, reforzando políticas de planificación de embarazo, control apropiado del mismo, programas específicos de apoyo a embarazadas en riesgo. Una vez nacido un bebe con BPN generar acuerdos de seguimiento específico incorporando especial atención a políticas de alimentación saludable, ejercicio físico, involucrando a la sociedad en su conjunto (escuelas, instituciones educativas en general, comunidad, instituciones de salud, entre otras).

Esta población debería estar en la mira de las intervenciones con mayor dedicación y esfuerzo, dado que su condición de riesgo ha quedado demostrada.

#### **Abreviaciones:**

**CHPR**: Centro Hospitalario Pereira Rosell; **BPN**: bajo peso al nacer; **MBPN**: muy bajo peso al nacer; **RCV**: riesgo cardiovascular; **Cuidarte**; **ECV**: enfermedad cardiovascular; **PA**: presión arterial; **PAS**: presión arterial sistólica; **PAD**: presión arterial diastólica; **DMT2**: diabetes mellitus tipo 2; **RCIU**: retraso del crecimiento intra uterino; **OMS**: Organización Mundial para la Salud; **GIM**: grosor de intima media; **PAC**: placa de ateroma carotídea; **ITB**: índice tobillo brazo; **IRA**: índice de rigidez arterial; **PP**: presión de pulso; **CCT**: complacencia corporal total; **IEAG**: índice de elasticidad de arterias grandes; **IEAP**: índice de elasticidad de arterias pequeñas; **NO**: óxido nítrico; **ACh**: acetilcolina; **VOP**: velocidad de onda de pulso.

### Referencias:

1. Negrato C, Gomes M. Low birth weight: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*; 2013 Jan [cited 2014 Sep 13];5(1):49. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3765917&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Evangelina González. Origen fetal de enfermedades expresadas en la edad adulta. *Actual en Nutr.* Vol.11-Nº4.
3. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2011 Jul;41(6):158–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3434434&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Villares J, Serra J. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿Algo más que una hipótesis. *Acta Pediatr Esp* [Internet]. 2001 [cited 2014 Sep 11];573–81. Available from: <http://www.gastroinf.es/sites/default/files/files/SecciNutri/ALTERACIONES.pdf>
5. Bia DD, Zócalo Y, Torrado BJ, Farro I, Florio DL, Negreira C, et al. Estudio integral no invasivo de la estructura y función arterial Discusión de aspectos teóricos y prácticos del abordaje. 2010;638:101–34.
6. Leeson CPM, Kattenhorn M, Morley R, Lucas a., Deanfield JE. Impact of Low Birth Weight and Cardiovascular Risk Factors on Endothelial Function in Early Adult Life. *Circulation* [Internet]. 2001 Mar 6 [cited 2014 Aug 23];103(9):1264–8. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.103.9.1264>
7. David J. P. Barker, M.D. P. Nutrition in the Womb No Title. *Bark Found.* 2008;
8. Prof. Dr. Walter Pérez González; Dra. Alicia García Pesamosca. *Semiología pediátrica.* Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR;
9. Schwarcz; Ricardo Leopoldo; Duverges, Carlos. Alberto; Díaz AG. *OBSTETRICIA.* 5ta edició. Montevideo: Editora EIAtereo; 1995.
10. MSP DG de la SDEU de IN en S. *Mortalidad Infantil Uruguay 2012.* Programa Salud la Niñez. 2013;1–31.
11. WHO WHO. *Global status report on noncommunicable diseases 2010* [Internet]. Description of the Global Burden of NCDs Their Risk Factors and Determinants Geneva World Health Organization. 2011 p. 176. Available from: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/)

12. Epidemiología S de, Nutrición C de. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. *Obesidad. Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2005 [cited 2014 Sep 11];103(3):262–81. Available from: [http://www3.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2005/arch05\\_3/A3.262-281.pdf](http://www3.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2005/arch05_3/A3.262-281.pdf)
13. LESIÓN E DE. FACTORES DE RIESGO. *Prevención Lesiones en el Deport ...* [Internet]. 2010 [cited 2014 Sep 14]; Available from: [http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=kGP1MHmq9PwC&oi=fnd&pg=PA103&dq=Factores+de+riesgo&ots=Q-BuTKk-kl&sig=5ygmXSHbsrz\\_oX\\_eDLeyVaW66Oo](http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=kGP1MHmq9PwC&oi=fnd&pg=PA103&dq=Factores+de+riesgo&ots=Q-BuTKk-kl&sig=5ygmXSHbsrz_oX_eDLeyVaW66Oo)
14. Urbina E, Williams R, Alpert B. Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific. ... [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 Sep 11];54(5):919–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19729599>
15. Kumaran K, Fall CH, Martyn CN, Vijayakumar M, Stein C, Shier R. Blood pressure, arterial compliance, and left ventricular mass: no relation to small size at birth in south Indian adults. *Heart*. 2000;83(3):272–7.
16. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: A systematic review. *Acta Paediatr Int J Paediatr* [Internet]. 2008 Sep [cited 2014 Jul 29];97(9):1165–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554273>
17. Tauzin L, Rossi P, Giusano B, Gaudart J, Boussuges a, Fraisse a, et al. Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants. *PediatrRes* [Internet]. 2006 Nov [cited 2014 Sep 3];60(0031-3998 (Print)):592–6. Available from: C:\Papers\Children\tauazin.pdf
18. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redón J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension* [Internet]. 2003 Mar [cited 2014 Sep 3];41(3 II):646–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623973>
19. Rondó PHC, Lemos JO, Pereira J a, Oliveira JM, Innocente LR. Relationship between birthweight and arterial elasticity in childhood. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Sep 3];115(10):317–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18393941>
20. Sarkola T, Manhiot C, Slorach C, Bradley TJ, Hui W, Mertens L, et al. Evolution of the arterial structure and function from infancy to adolescence is related to anthropometric and blood pressure changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Sep 3];32(10):2516–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22837471>

21. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Pardun E, Hart C, Gabbert DD, et al. Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Aug 29];14:77. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3514112&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Leeson C, Whincup P, Cook D. Flow-Mediated Dilation in 9-to 11-Year-Old Children The Influence of Intrauterine and Childhood Factors. *Circulation* [Internet]. 1997 [cited 2014 Sep 13];96(7):2233–8. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/96/7/2233.short>
23. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* [Internet]. 2000 Nov 28 [cited 2014 Aug 23];102(22):2739–44. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.102.22.2739>
24. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, et al. Increased Aortic Intima-Media Thickness: A Marker of Preclinical Atherosclerosis in High-Risk Children. *Circulation* [Internet]. 2001 Dec 11 [cited 2014 Aug 28];104(24):2943–7. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/hc4901.100522>
25. De Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* [Internet]. 2008 May [cited 2014 Sep 11];5(5):280–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332891>
26. Currie KD, Proudfoot N a, Timmons BW, MacDonald MJ. Noninvasive measures of vascular health are reliable in preschool-aged children. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Sep 3];35(4):512–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20725118>
27. Ramírez FR. Programación fetal de la hipertensión arterial del adulto: mecanismos celulares y moleculares. 2013 [cited 2014 Sep 11];20(1):23–32. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Programación+fetal+de+la+hipertensión+arterial+del+adulto+:+mecanismos+celulares+y+moleculares#0>
28. Hovi P, Turanlahti M, Strang-Karlsson S, Wehkalampi K, Järvenpää A-L, Eriksson JG, et al. Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the Helsinki study of very low birth weight adults. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Sep 3];127(2):e304–e311. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262880>

### Anexo:

Nombre del estudio	Autores	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Método/s de valoración arterial no invasiva	Se concluye asociación entre el BPN y el aumento de riesgo cardiovascular SI/NO
<i>Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight.</i>	Martin, H Hu, J Gennser, G Norman, M	2000	Suecia	Ensayo clínico.	44 (edades 9 +/- 1.3 años)	Estudio de la reactividad vascular, mediante el uso de Doppler-laser y estimulación endotelial con sistema micro-farmacológico	SI
<i>Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants</i>	Tauzin, L Rossi, P Giusano, B Gaudart, J Boussuges, A Fraisse, A Simeoni, U	2006	Francia	Ensayo clínico.	24 niños (neonatos de 5 días)	Complacencia arterial corporal total(WBAC); Coeficiente de distensibilidad aortica,	SI
<i>Relationship between birthweight and arterial elasticity in childhood.</i>	Rondó, Patricia H C Lemos, Jesuana O Pereira, Joilane a Oliveira, Julicristie M Innocente, Luiz Roberto	2008	Brasil	Estudio prospectivo de cohortes.	427 niños entre 5 y 8 años	Indice de elasticidad de grandes y pequeñas arterias y presión arterial.	SI
<i>Blood pressure, arterial compliance, and left ventricular mass: no relation to small size at birth in south Indian adults.</i>	Kumaran, K Fall, C H Martyn, C N Vijayakumar, M Stein, C Shier, R	2000	India	Estudio de cohortes retrospectivo (corte histórica).	435 hombres y mujeres (40 a 61 años al momento del estudio)	PAS y PAD, velocidad de onda de pulso y masa del ventrículo izquierdo.	NO
<i>Low birth weight: causes and consequences.</i>	Negrato, Carlos Gomes, MB	2013	Brasil	Revisión	No aplica	No aplica	SI
<i>Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents</i>	Lurbe, Empar Torro, Maria Isabel Carvajal, Eva Alvarez, Vicente Redón, Josep	2003	España	Análisis de regresión múltiple.	219 niños entre 7 y 18 años (media: 11,3 años)	Medida de la presión aórtica central y reflexión de la onda de pulso.	SI
<i>Impact of Low Birth Weight and Cardiovascular Risk Factors on Endothelial Function in Early Adult Life</i>	Leeson, C. P. M. Kattenhorn, M. Morley, R. Lucas, A. Deanfield, J. E.	2001	Reino Unido	Estudio de cohorte histórica.	315 adultos (165 mujeres; 150 hombres) de 20 a 28 años.	Medida de la reactividad vascular en la arteria braquial.	SI
<i>Evolution of the arterial structure and function from infancy to adolescence is</i>	Sarkola, Taisto Manhiot, Cedric Slorach,	2012	USA	Estudio transversal.	135 niños entre 0 y 18 años (niños sanos)	Estudio de la rigidez arterial mediante la velocidad de la onda del	SI

<i>related to anthropometric and blood pressure changes.</i>	Cameron Bradley, Timothy J Hui, Wei Mertens, Luc Redington, Andrew Jaeggi, Edgar					pulso y la función endotelial de la arteria braquial por dilatación mediada por flujo.	
<i>Flow-Mediated Dilatation in 9-to 11-Year-Old Children The Influence of Intrauterine and Childhood Factors</i>	Leeson, CPM Whincup, PH Cook, DG	2000	Reino Unido	Estudio de cohortes.	333 niños entre 9 y 11 años.	Función endotelial de la arteria braquial por dilatación mediada por flujo.	SI
<i>Very Low Birth Weight Adults Intima-Media Thickness and Flow-Mediated Dilatation in the Helsinki Study of</i>	Petteri Hovi, Maila Turanlahti, Sonja Strang-Karlsson, Karoliina Wehkalampi, Anna-Liisa Järvenpää, Johan G. Eriksson, Eero Kajantie and Sture Andersson	2001	Finlandia	Caso control	150 adultos de los que 92 fueron MBPN y 68 peso adecuado	Se midió la rigidez y GIM de la arteria carótida derecha y la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial derecha.	SI
<i>Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review</i>	Mikael Norman	2008	Suecia	Revision	No aplica	No aplica	SI
<i>Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents: From the American Heart Association</i>	Elaine M. Urbina, Richard V. Williams, Bruce S. Alpert, Ronnie T. Collins, Stephen R. Daniels Laura Hayman, Marc Jacobson, Larry Mahoney, Michele Mietus-Snyder, Albert Rocchini, Julia Steinberger and Brian McCrindle	2009	USA	Revision	No aplica	No aplica	SI
<i>Noninvasive measures of vascular health are reliable in preschool-aged children</i>	Katharine D. Currie, Nicole A. Proudfoot, Brian W. Timmons, and Maureen J. MacDonald	2010	Canada	Estudio observacional	20 niños de 2 a 6 años de edad.	La PA, diámetros, GIM, complacencia, distensibilidad, VOP y el IR de la arteria carótida.	SI
<i>Orígenes fetales</i>							

<b>de las enfermedades del adulto.</b>	Gabriela Vargas Serna	2012	Perú	Revisión	No aplica	No aplica	SI
<b>Programación fetal de la hipertensión arterial del adulto: mecanismos celulares y moleculares</b>	Robinson Ramirez	2013	Colombia	Revisión	No aplica	No aplica	SI