

Morbilidad y mortalidad de los recién nacidos según el patrón de crecimiento intrauterino

E. Doménech Martínez, P. Fuster Jorge, C. León Quintana, C. Cortabarría Bayona, J.R. Castro Conde y A. Méndez Pérez

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

Objetivo

Analizar la influencia del patrón de crecimiento intrauterino sobre la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos vivos en un hospital regional terciario.

Pacientes y métodos

Se revisaron de forma retrospectiva, mediante un estudio de cohortes, a 12.311 recién nacidos vivos nacidos en nuestro hospital (entre enero de 1999 y diciembre de 2003), para analizar la morbilidad y la mortalidad neonatal, según fueran adecuados (AEG), pequeños (PEG) o grandes (GEG) para la edad gestacional.

Las variables recogidas desde su nacimiento hasta el momento de su alta hospitalaria fueron: patología gestacional, sexo, tipo de parto, valoración de Apgar, existencia de dificultad respiratoria, traumatismo obstétrico (incluyendo cefalohematoma), malformaciones congénitas, hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, cardiopatía y el tipo de alta hospitalaria. La incidencia de estas variables en los tres grupos se comparó aplicando el test de la ji cuadrado (χ^2).

Resultados

De los 12.311 recién nacidos vivos recogidos en la base de datos, el 90,8% (n = 11.182) fueron AEG, el 6,1% (n = 743) GEG y el 3,1% (n = 386) fueron PEG. El 52,58% era niños y el 47,42% niñas. Fueron macrosómicos (peso al nacer ≥ 4.000 g) el 5,5% de los recién nacidos. Fallecieron el 0,39% de los recién nacidos vivos. Del total de recién nacidos vivos 1.215 fueron pretérmino, lo que supone el 9,89% del total y fallecieron el 2,63% (PEG el 25% y AEG el 75%). Existió un predominio de niños en el grupo de GEG y de niñas en el grupo de PEG (p = 0,000). La existencia de diabetes materna (pregestacional o gestacional) fue significativamente más alta (p = 0,000) en el grupo de GEG y los antecedentes de hipertensión materna, madre fumadora o drogadicta en el grupo de PEG (p = 0,000).

La existencia de trauma obstétrico fue significativamente mayor en los GEG (p = 0,000). La tasa de malformaciones congénitas, hipocalcemia e hipoglucemia (p = 0,000) fue más elevada en los PEG respecto a los otros grupos. La mortalidad neonatal fue significativamente mayor en los PEG y en los prematuros (p = 0,000).

Conclusiones

Existe una peor evolución de los recién nacidos que presentan una desviación del patrón de crecimiento intrauterino, teniendo un peor pronóstico los PEG y en menor cuantía los GEG, respecto a los AEG.

Palabras clave:

Recién nacido. Mortalidad neonatal. Morbilidad. Crecimiento intrauterino. AEG. PEG. GEG.

NEONATAL MORBIDITY AND MORTALITY ACCORDING TO INTRAUTERINE GROWTH PATTERN

Objective

To evaluate the influence of intrauterine growth on neonatal morbidity and mortality in live neonates born in a regional tertiary care center.

Patients and methods

A retrospective cohort study was performed. Data from 12,311 live neonates (LN) born in our hospital (from January 1999 to December 2003) were reviewed to analyze neonatal morbidity and mortality according to whether the LN were appropriate (AGA), small (SGA) or large (LGA) for gestational age.

The variables collected from birth to hospital discharge were: gestational abnormalities, gender, delivery type, Apgar score, respiratory distress, presentation of obstetric trauma (including cephalohematomas), hypoglycemia,

Correspondencia: Prof. E. Doménech Martínez.

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Ofra, s/n. La Cuesta. 38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: edomenec@ull.es

Recibido en febrero de 2005.

Aceptado para su publicación en julio de 2005.

hypocalcemia, hyperbilirubinemia, congenital malformations, heart disease, and type of hospital discharge. Differences were examined among groups. We used the chi-squared test to compare the frequency of these variables in each group.

Results

Data from 12,311 LN were entered into the database; 11,182 (90.8%) were AGA, 743 (6.1%) were LGA and 386 (3.1%) were SGA. There were 52.58% boys and 47.42% girls, and 5.5% of LN had macrosomia (birth weight > 4,000 g). A total of 0.39% of LN died before hospital discharge. Among LN, there were 1,215 preterm infants, representing 9.89% of all LN and 2.63% died (SGA 25% and AGA 75%). There was a prevalence of boys in the LGA group and of girls in the SGA group ($p = 0.000$). The presence of maternal diabetes (pregestational or gestational) was significantly higher ($p = 0.000$) in the LGA group. Maternal hypertension, smoking and drug addiction were significantly higher in the SGA group. The finding of obstetric trauma was significantly higher in the LGA group ($p = 0.000$). The proportion of congenital malformations, hypocalcemia and hypoglycemia was higher in the SGA group than in the AGA and LGA groups ($p = 0.000$). Neonatal mortality was significantly higher ($p = 0.000$) in the SGA group and preterm infants.

Conclusions

Neonates with deviations in the pattern of intra-uterine growth had worse outcome. Prognosis was worse in SGA neonates, followed by LGA neonates, than in AGA neonates.

Key words:

Neonate. Mortality. Morbidity. Intrauterine growth. AGA. SGA. LGA.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento intrauterino depende de la interacción entre factores maternos, placentarios y fetales. Cuando la función placentaria y los factores ambientales maternos son normales, el genoma fetal es el controlador principal del crecimiento. Diversas hormonas y factores de crecimiento influyen en el crecimiento fetal. Los más relevantes son: la insulina, el sistema denominado *insulin-like growth factors* (IGF), las adipocitocinas, la adiponectina, la grelina, el lactógeno placentario, etc.¹⁻⁵.

El crecimiento neonatal se valora habitualmente usando las medidas antropométricas del recién nacido obtenidas inmediatamente después de nacer y con relación a su edad gestacional⁶⁻⁹. Siguiendo las recomendaciones de Styne¹⁰, los recién nacidos con un peso al nacer entre los percentiles 10 y 90 de las curvas de crecimiento intrauterino se consideran adecuados para la edad gestacional (AEG), los que se sitúan por encima del percentil 90 son grandes para la edad gestacional (GEG) y los que están por debajo del percentil 10 son pequeños para la edad gestacional (PEG). El crecimiento intrauterino normal se ve afectado por la raza, sexo, altitud, índice de masa corporal (IMC) materno, ganancia materna de peso durante

la gestación, tabaquismo materno y otros factores socio-demográficos¹¹⁻¹³.

Esta clasificación de los recién nacidos según el crecimiento intrauterino es de gran utilidad porque permite identificar no sólo a los recién nacidos con mayor morbilidad y mortalidad en el período neonatal^{14,15}, sino también a aquellos con mayor riesgo de desarrollar en la edad adulta enfermedades metabólicas y cardiovasculares¹⁶⁻¹⁹, e incluso puede tener repercusiones en la siguiente generación²⁰.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar la influencia del crecimiento intrauterino sobre la morbilidad y la mortalidad neonatal de los recién nacidos en nuestro hospital, dado que en los últimos 5 años son escasas las publicaciones que analicen la influencia de la prematuridad²¹ o el padecimiento de enfermedades específicas²².

SUJETOS Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo de unas cohortes de los recién nacidos vivos en nuestro hospital (de referencia y nivel terciario) entre enero de 1999 y diciembre de 2003, para analizar la morbilidad de diferentes enfermedades y la mortalidad neonatal (0 a 28 días), según fueran AEG, GEG o PEG.

Las medidas de peso de los recién nacidos se realizaron tras su traslado al servicio de neonatología con una balanza mecánica Secca[®] que tiene un rango de lectura de 0,1 a 15 kg y un margen de error de 10 g. La edad gestacional se calculó utilizando la fecha del último período menstrual en las mujeres con ciclos regulares y/o mediante examen ecográfico realizado antes de la semana 20 del embarazo y que estuviese en concordancia con la fecha de la última regla con variación de ± 1 semana, y en caso de discordancia se aplicaba la valoración la edad gestacional según la escala de Ballard²³. Las curvas de crecimiento intrauterino utilizadas por nosotros fueron las de la Child Growth Foundation²⁴, por ser curvas percentiladas diferenciadas según el sexo.

Las variables recogidas desde su nacimiento hasta el momento de su alta hospitalaria fueron: peso, edad gestacional, sexo, tipo de parto, Apgar y la presentación de dificultad respiratoria (Silverman > 3), traumatismo obstétrico (incluyendo cefalohematoma), malformaciones congénitas, hipoglucemia (glucemia < 40 mg/dl), hipocalcemia (calcemia sérica < 7 mg/dl), hiperbilirrubinemia (bilirrubina sérica total > 12,9 mg/dl), cardiopatía, sepsis y el tipo de alta hospitalaria.

Se consideraron prematuros los nacidos entre las 24 y 37 semanas (36 semanas y 6 días). Los recién nacidos que pesaron 4.000 g o más se consideraron macrosómicos. Como malformaciones congénitas se incluyeron tanto las mayores (aquellas que tienen repercusiones estéticas importantes y/o que por su implicación patológica sobre el individuo precisan tratamiento quirúrgico y/o médico, ya sea de forma inmediata o retrasada) como las menores

TABLA 1 Características de la muestra. Patología gestacional posiblemente relacionada con el crecimiento intrauterino y sexo de los recién nacidos

	AEG (n.º RN) (%)	GEG (n.º RN) (%)	PEG (n.º RN) (%)	Total (n.º RN) (%)	Significación	Diferencias entre grupos
N.º RN (%)	11.182 (90,8)	743 (6,1)	386 (3,1)	12.311 (100)		
Sexo masculino	5.803 (51,9)	496 (66,7)	174 (45,1)	6.473 (52,6)	$\chi^2 = 20,59$ $p = 0,000$	AEG frente a PEG GEG frente a AEG y PEG
Diabetes materna (pregestacional o gestacional)	421 (3,7)	123 (16,3)	5 (1,3)	549 (4,5)	$\chi^2 = 229,33$ $p = 0,000$	GEG frente a AEG y PEG AEG frente a PEG
Hipertensión materna	604 (5,4)	50 (6,7)	81 (20,9)	735 (5,9)	$\chi^2 = 162,20$ $p = 0,000$	PEG frente a GEG y AEG
Madre fumadora (> 9 cigarrillos/día)	389 (3,5)	20 (2,7)	58 (15,0)	467 (3,8)	$\chi^2 = 138,95$ $p = 0,000$	PEG frente a GEG y AEG
Drogadicción materna	69 (0,6)	1 (0,1)	10 (2,6)	70 (0,56)	$\chi^2 = 27,90$ $p = 0,000$	PEG frente a GEG y AEG
Parto postérmino (> 41 semanas de gestación)	359 (3,2)	43 (5,8)	4 (1,0)	406 (3,3)	$\chi^2 = 20,89$ $p = 0,000$	GEG frente a PEG y AEG AEG frente a PEG
Parto por cesárea	2.226 (19,9)	199 (26,8)	147 (38,1)	2.572 (20,9)	$\chi^2 = 53,61$ $p = 0,000$	PEG frente a AEG y GEG AEG frente a GEG

AEG: peso adecuado para la edad gestacional; GEG: peso grande para la edad gestacional; PEG: peso pequeño para la edad gestacional; RN: recién nacido.

(aquellas que por su escasa repercusión clínica no requieren una obligada atención médica o quirúrgica, y que están presentes en menos del 4% de los recién nacidos de un mismo grupo racial)²⁵. Se ha considerado que un neonato presentaba sepsis cuando tenía síntomas indicativos y alteraciones en el hemograma con elevación de la proteína C reactiva (> 12 mg/l) y/o el hemocultivo era positivo, incluyéndose tanto las sepsis precoces (inicio antes de las 72 h de vida) como las tardías.

Se recogieron también los antecedentes obstétricos de diabetes (pregestacional o gestacional), hipertensión materna, consumo de tabaco (≥ 10 cigarrillos al día) o drogas durante el embarazo, por estar relacionados con el patrón de crecimiento intrauterino.

Análisis estadístico

Los datos de las variables neonatales se recogieron en una base de datos en Access 97, utilizando para los diagnósticos la codificación de la novena edición de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-9). Las variables analizadas fueron posteriormente exportadas al paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows. Se han comparado las frecuencias de estas variables en los tres grupos en relación con el conjunto de la muestra, aplicando para ello el test de la ji cuadrado (χ^2). Se aceptó una $p < 0,05$ como indicativa de significación estadística.

RESULTADOS

Durante dicho período nacieron en nuestra maternidad 12.311 recién nacidos vivos, de los que el 90,8% fueron AEG, el 6,1% GEG y el 3,1% PEG. El 5,5% fueron macrosómicos. La distribución por sexos fue: 52,58% ni-

ños y 47,42% niñas. Según su crecimiento intrauterino y sexo fueron niños el 51,89% de los AEG, el 66,75% de los GEG y el 45,08% de los PEG. Fallecieron el 0,39% de los recién nacidos, de los cuales eran niños el 59,18%, no siendo estadísticamente significativas las diferencias entre las tasas de mortalidad por sexo ($\chi^2 = 0,615$).

En la tabla 1 se recogen las características de la muestra, enfermedad gestacional relacionada con el crecimiento intrauterino y resultados del estudio estadístico. En los hijos de madre diabética existió un incremento significativo de GEG en relación con el conjunto de la muestra y, por el contrario, existió una mayor tasa de recién nacidos PEG cuando existían antecedentes maternos de hipertensión, tabaquismo o drogadicción que cuando no había dichos antecedentes.

De los 11.096 recién nacidos no prematuros, nacieron con más de 41 semanas de gestación el 3,89% de los que pesaron menos de 4.000 g y el 6,5% de los macrosómicos ($\chi^2 = 9,32$; $p = 0,002$).

En la tabla 2 se refieren los datos de morbilidad y mortalidad neonatal, así como los resultados del estudio estadístico y las diferencias entre los grupos según el patrón de crecimiento intrauterino. En los recién nacidos GEG se observa un incremento significativo de la incidencia de traumatismos obstétricos, hipoglucemia e hipocalcemia en relación a los AEG y PEG. Por el contrario, en los PEG la tasa de malformaciones congénitas, cardiopatías congénitas y mortalidad neonatal fue significativamente más elevada.

Nacieron con una edad gestacional entre 24 y 37 semanas 1.215 recién nacidos pretérmino, lo que representa el 9,89% de todos los recién nacidos en nuestro hospital, siendo niños el 56,6% de los prematuros. Eran AEG

TABLA 2. Morbilidad y mortalidad de los recién nacidos

	AEG (n.º RN) (%)	GEG (n.º RN) (%)	PEG (n.º RN) (%)	Total (n.º RN) (%)	Significación	Diferencias entre grupos
N.º RN (%)	11.182 (90,8)	743 (6,1)	386 (3,1)	12.311 (100)		
Apgar < 7 al min 1	722 (6,5)	69 (9,3)	50 (12,9)	841 (6,8)	$\chi^2 = 26,90$ p = 0,000	AEG frente a GEG y PEG
Apgar < 7 al min 5	130 (1,16)	7 (0,94)	9 (2,33)	146 (1,17)	$\chi^2 = 4,75$ No significativo	
Trauma obstétrico (incluyendo 238 cefalohematomas)	338 (2,9)	43 (5,6)	6 (1,5)	387 (3,1)	$\chi^2 = 19,17$ p = 0,000	GEG frente a AEG y PEG
Malformaciones (mayores y menores)	711 (6,4)	64 (8,6)	43 (11,1)	818 (6,6)	$\chi^2 = 15,85$ p = 0,000	AEG frente a GEG y PEG
Hipoglucemia (glucemia < 40 mg/dl)	584 (5,2)	86 (11,6)	89 (23,1)	759 (6,2)	$\chi^2 = 192,09$ p = 0,000	AEG frente a GEG y PEG GEG frente a PEG
Hipocalcemia (< 7 mg/dl)	114 (1)	2 (0,3)	19 (4,9)	135 (1,1)	$\chi^2 = 54,33$ p = 0,000	PEG frente a GEG y AEG
Hiperbilirrubinemia (≥ 13 mg/dl)	696 (6,2)	34 (4,6)	21 (5,4)	751 (6,2)	$\chi^2 = 3,23$ No significativo	
Dificultad respiratoria (Silverman > 3)	207 (1,8)	8 (1,1)	8 (2,1)	223 (1,8)	$\chi^2 = 2,42$ No significativo	
Cardiopatías	82 (0,7)	4 (0,5)	9 (2,3)	95 (0,9)	$\chi^2 = 12,62$ p = 0,001	PEG frente a AEG y GEG
Sepsis	404 (3,6)	33 (4,5)	18 (4,8)	455 (3,7)	$\chi^2 = 2,39$ No significativo	
Mortalidad neonatal	40 (0,36)	1 (0,13)	8 (2,07)	49 (0,39)	$\chi^2 = 28,38$ p = 0,000	PEG frente a AEG y GEG

AEG: peso adecuado para la edad gestacional; GEG: peso grande para la edad gestacional; PEG: peso pequeño para la edad gestacional; RN: recién nacido.

el 93,3% y PEG el 6,7%. Fallecieron el 2,63% de los recién nacidos pretérminos y de ellos fueron PEG el 25% y AEG el 75%. De los pretérminos fallecidos eran niños el 59,4%, no existiendo diferencias estadísticamente significativas respecto a las tasas de mortalidad por sexo ($\chi^2 = 0,016$).

Analizando por separado la mortalidad de los recién nacidos a término (0,15%) y la de los pretérminos (2,6%), fue significativamente más alta en los pretérminos ($\chi^2 = 163,769$; p = 0,000). No existieron diferencias estadísticamente significativas, según fueran pretérminos o no, para la mortalidad por sexo ($\chi^2 = 0,071$) y patrón de crecimiento intrauterino ($\chi^2 = 0,052$).

DISCUSIÓN

Al comparar la mortalidad neonatal en nuestro hospital con la referida por otros autores en nuestro país^{26,27}, se observa una cifra más alta (3,9/1.000 recién nacidos vivos) que en La Rioja el año 1998 (3,68/10.000 recién nacidos vivos), la Comunidad de Valencia en el año 2000 (2,5/1.000 recién nacidos vivos), Madrid en el año 2000 (3,1/1.000) y el País Vasco y Navarra en el año 2000 (2,1/1.000), lo cual se explicaría porque en todos estos casos se trataba de valores globales de comunidades en las que se integran los resultados obtenidos por hospitales de diferente nivel asistencial, y en nuestro caso se trata de un solo hospital de re-

ferencia para Tenerife y La Palma, que asiste a un número elevado de embarazos de riesgo. Esto explica también nuestro mayor número de recién nacidos pretérmino (9,89% de todos los recién nacidos frente a 9% en la Comunidad de Valencia en el año 2002)²⁸.

En nuestro hospital la mortalidad de los recién nacidos pretérmino fue 17 veces mayor que la de los nacidos a término. Al comparar nuestros datos con los de la Comunidad de Valencia²⁸, de nuevo se observa que es ligeramente superior a la referida para los pretérminos (24,9‰), siendo válidas para explicar dichas diferencias las razones dadas anteriormente. Nuestros datos de mortalidad neonatal de los recién nacidos pretérmino tampoco se pueden comparar con otras publicaciones españolas referidas a los recién nacidos de menos de 1.500 g²¹, por ser mayor el riesgo y la mortalidad en estos recién nacidos de muy bajo peso (188‰).

A continuación analizamos nuestros datos relacionados con el patrón de crecimiento intrauterino (tablas 1 y 2). Hemos encontrado un predominio de sexo masculino en el grupo de GEG respecto a los AEG y los PEG, y un predominio de niñas en el grupo de PEG. También en otros estudios se ha encontrado el predominio del sexo masculino en los niños GEG y en los macrosómicos¹².

Nuestra tasa de recién nacidos macrosómicos (5,5%) es superponible a la referida en la encuesta de Mortalidad

Perinatal de España¹², que señala una disminución de su frecuencia desde el 8,2 al 5,8% en el período estudiado (1980-1992). Por el contrario, en un estudio efectuado en Montreal²⁹, se observó un incremento en la media del peso al nacer de los recién nacidos y del porcentaje de recién nacidos a término GEG desde el 8 al 11,5% entre los años 1978 y 1996, pero esta tendencia no se observó en los pretérmino de 34 a 36 semanas de gestación. La tendencia al incremento de peso guardaba relación con la elevación del IMC materno previo al embarazo, la mayor ganancia de peso durante la gestación, la tasa de diabetes gestacional y porcentaje de neonatos posmaduros, la reducción sustancial del número de madres fumadoras y otros cambios en los factores sociodemográficos²⁹. Posiblemente el elevado número de recién nacidos pretérmino en nuestra muestra y las diferencias en los factores sociodemográficos podrían explicar nuestra menor incidencia de GEG, aunque también en la Comunidad de Valencia se ha encontrado que sólo el 4,6% de los recién nacidos vivos pesaron más de 3.999 g²⁸.

Respecto a la tasa de PEG, existen grandes variaciones geográficas y las diferencias también pueden deberse a los diversos criterios utilizados para su definición: peso inferior al percentil 10, 5 o 3 de las curvas de crecimiento, peso al nacer por debajo de 1 o 2 desviaciones estándar (DE) del valor de la media, tipo de curvas utilizadas, etc. En cualquier caso, se ha observado una tendencia a disminuir la tasa de recién nacidos PEG^{29,30}. La incidencia de PEG en Estados Unidos era del 9% entre los nacidos a término en el año 2000³⁰ y del 2,3% si el criterio era estar por debajo de 2 DE respecto al peso medio al nacer³¹; en Canadá eran PEG el 7,5% de los recién nacidos durante el período 1994-1996²⁹, en Suecia eran PEG el 2,2% de los recién nacidos a término y el 3,8% de los posmaduros³² y en nuestro hospital eran PEG el 2,75% de los recién nacidos entre 37 y 42 semanas y el 6,7% de los pretérmino.

La existencia de diabetes materna (pregestacional o gestacional) fue significativamente más alta en el grupo de recién nacidos GEG respecto a los otros dos grupos. En Estados Unidos el 0,2-0,3% de los embarazos están complicados por diabetes pregestacional y además presentan diabetes gestacional el 1-5%³³, cifras similares a las encontradas por nosotros de 4,5% para el conjunto de nuestros recién nacidos, pero inferiores al 10% encontrado por otros autores en nuestro país²², lo cual podría deberse a que en nuestro hospital el registro de la diabetes materna gestacional se realiza cuando ésta ha precisado algún tratamiento o seguimiento especial.

También fue significativamente más alto el porcentaje de recién nacidos GEG entre los nacidos con más de 41 semanas de gestación (tabla 1), dato también referido en otros trabajos²⁹. Por el contrario, la tasa de recién nacidos PEG fue significativamente mayor cuando existían antecedentes maternos de hipertensión, consumo de ta-

baco o drogas, que son factores bien conocidos que influyen de forma negativa sobre el crecimiento fetal.

La proporción de recién nacidos con un test de Apgar al minuto inferior a 7 fue significativamente mayor en los PEG y también fue mayor en los GEG respecto a los AEG, hecho también señalado por otros autores para los macrosómicos³⁴, y que coincide también con el mayor porcentaje de nacimientos por cesárea en dichos grupos. Diversos estudios observan también una mayor incidencia del padecimiento de asfixia neonatal en los recién nacidos PEG^{15,35}. En nuestra serie, si bien el Apgar a los 5 min inferior a 7 se encontró con mayor frecuencia en los recién nacidos PEG, las diferencias no fueron estadísticamente significativas respecto a los otros grupos.

La existencia de traumatismo obstétrico fue significativamente mayor en el grupo de neonatos GEG respecto a los otros grupos. Se ha señalado que en los recién nacidos macrosómicos existe casi tres veces mayor incidencia de traumatismo obstétrico³⁴ que en los AEG, siendo muy frecuente la distocia de hombros en los macrosómicos cuando el parto es por vía vaginal.

También fue más elevada la tasa de malformaciones congénitas e hipoglucemia en los recién nacidos PEG y GEG que en los AEG. Alrededor del 30% de los hijos de madre diabética presentaron hipoglucemia neonatal³⁶ debido al hiperinsulinismo fetal y se ha encontrado un 20% de hipoglucemias en los recién nacidos GEG que no son hijos de madre diabética³⁷. En los PEG la hipoglucemia es una complicación frecuente³⁸ y algunos estudios refieren que es del 25%³⁹, cifra muy similar a la hallada por nosotros. En un estudio retrospectivo de 31.897 recién nacidos con malformaciones congénitas, de los cuales 800 fueron GEG (5,8%), se ha encontrado una asociación entre un mayor peso al nacer y cinco anomalías congénitas: pies calcáneo *valgus*, hidrocefalia, angiomatosis, subluxación de caderas y nevos pigmentados no marroñáceos⁴⁰. En los recién nacidos hijos de madre diabética el riesgo de malformaciones congénitas es 2-8 veces mayor que en la población de recién nacidos en general^{33,34,41,42} y está especialmente relacionada con la agenesia del sacro y el síndrome de regresión caudal (agenesia o hipoplasia del fémur y agenesia del sacro). La anencefalia, el meningocele, la holoprosencefalia y los defectos cardíacos⁴² también son más frecuentes en los hijos de madre diabética que en la población neonatal en general. En cuanto a la mayor frecuencia de malformaciones congénitas en los PEG, es un dato referido en otras publicaciones^{38,43}.

En nuestra serie la existencia de hipocalcemia y cardiopatía congénita fue significativamente más alta en el grupo de recién nacidos PEG que en los otros grupos. Se ha señalado que la hipocalcemia era más frecuente en los GEG⁴⁴, puesto que aproximadamente el 35-50% de los hijos de madre diabética dependiente de insulina desarrollan hipocalcemia. Respecto a las cardiopatías, si

bien la miocardiopatía hipertrófica es más frecuente en los hijos de madre diabética (10-20%)⁴⁵, las cardiopatías en general (defectos de los cojinetes endocárdicos, coartación aórtica, etc.) son más frecuentes en los recién nacidos PEG^{43,46}.

La tasa de mortalidad neonatal fue significativamente mayor en los recién nacidos PEG (5,75 veces más que en los AEG). En Suecia, la tasa de mortalidad de los PEG nacidos a término fue 7,5 veces mayor que la de los AEG³⁰ y en Dallas era tres veces mayor para los PEG respecto a la de los AEG situados entre los percentiles 10 y 25, mientras que fue 10 veces mayor respecto a los recién nacidos a término situados entre los percentiles 25 y 75¹⁵. En Israel, la mortalidad de los pretérminos PEG fue 4,5 mayor que la de los AEG⁴⁷. Estos trabajos coinciden en señalar que el peso al nacer por debajo del percentil 3 sería el dato que sirve para identificar a los recién nacidos de mayor riesgo y peor pronóstico.

Como conclusiones de nuestro estudio, se puede afirmar que tras haber analizado una amplia muestra de 12.311 recién nacidos hemos observado que muestran una peor evolución los recién nacidos que presentan una desviación del patrón de crecimiento intrauterino, teniendo un peor pronóstico los PEG y en menor cuantía los GEG respecto a los recién nacidos AEG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med.* 1997; 336:633-40.
2. Doménech E, Díaz-Gómez NM, Barroso F, Cortabarría C. Zinc and perinatal growth. *Early Human Development.* 2001;65 Suppl:111-7.
3. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, et al. Cord plasma concentration of adiponectin and leptin in healthy term neonates: Positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol.* 2004;61:88-93.
4. Farquhar J, Mark H, Wörg ACK, Wach R, Chessex P, Chanoine JP. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 4324-7.
5. McIntyre HD, Serek R, Crane DI, Veveris-Lowe T, Parry A, Johnson S, et al. Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor in normal, growth retarded, and diabetic pregnancies: Correlations with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1143-50.
6. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics.* 1966;37: 403-8.
7. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:163-8.
8. Delgado P, Melchor JC, Rodríguez-Alarcón J, Linares A, Fernández-Llebrez L, Barbazán MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). I. Peso. *An Esp Pediatr.* 1996;44:55-9.
9. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997-2002). *An Pediatr (Barc).* 2004;60:406-16.
10. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol.* 1998;25:917-38.
11. Doménech E. Macrosomía: Neonatal aspects. En: Kurraj A, editor. *Textbook of Perinatal Medicine.* Vol. 2. London: Parthenon; 1998. p. 1296-306.
12. Fabre E, González de Agüero J, De Agustin L, Ezquerro A. Macrosomía: Concept and epidemiology. En: Kurraj A, editor. *Textbook of Perinatal Medicine.* Vol. 2. London: Parthenon; 1998. p. 1273-80.
13. Johnston LB, Dahlgren J, Leger J, Gelande L, Savage MO, Czernichow P, et al. Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphisms, circulating IGF-I, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4805-10.
14. Wilcox A, Skjaerven R, Buekens P, Kiely J. Birth weight and perinatal mortality: A comparison of the United States and Norway. *JAMA.* 1995;273:709-11.
15. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *NEJM.* 1999;340:1234-8.
16. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341:938-41.
17. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71 Suppl 5:1344-52.
18. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: Two cohorts after randomized trials. *Lancet.* 2001;357:413-9.
19. Sayer AA, Cooper C, Barker DJ. Is lifespan determined in utero? *Arch Dis Child.* 1997;77:162-4.
20. Barker DJ, Shiell AW, Barker ME, Law CM. Growth in utero and blood pressure levels in the next generation. *J Hypertens.* 2000;18:843-6.
21. Valls i Soler A, Páramo Andrés S, Centeno Monterubio C, Ansó Oliván S, Gortázar Arias P, López de Heredia I, et al. Morbimortalidad en recién nacidos de muy bajo peso en el control de la calidad de la asistencia perinatal. *An Pediatr (Barc).* 2003;58:464-70.
22. Jordán García I, Quintillá Martínez JM, Alcover Bloch E, González Luis G, Rodríguez-Miguel JM, Figueras Aloy J. Morbilidad del recién nacido hijo de madre diabética en relación con la macrosomía. *An Esp Pediatr.* 1999;50:275-8.
23. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991;119:417-23.
24. Cole TJ. Birthweight and head circumference centiles. En: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Textbook of Neonatology.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 1404-7.
25. Miguel Mitre I, Castro Conde JR, Sánchez Estévez C, Doménech Martínez E, Casabona Monteverde C, Méndez Pérez. Malformaciones menores y variantes de la normalidad al nacimiento. I: Anormalidades menores craneofaciales. *An Esp Pediatr.* 1988;29:320-6.
26. Llanos de la Torre Quirarte M, Garijo Ayestarán MC, Poch Olivé ML. Evolución de la mortalidad infantil de La Rioja (1980-1998). *An Esp Pediatr.* 2001;55:413-20.
27. Arizcun J, Morcillo F, Valls A. Comisión de Mortalidad y grupos GEN de la Sociedad Española de Neonatología. Mortalidad comparada de los grupos GENMA, GEN-VN y GEN-CV en el año 2000. 2 páginas. Disponible en: http://www.se-neonatal.es/default_principal.asp?cidioma=2
28. Morcillo F. Comisión de Mortalidad y grupos GEN de la Sociedad Española de Neonatología. Informe del Grupo de Estudios Neonatales de la Comunidad Valenciana (GEN-CV) sobre mor-

- alidad perinatal en el año 2002. 2004. 2 páginas. Disponible en: http://www.se-neonatal.es/default_principal.asp?cidio-ma=2
29. Kramer MS, Morin I, Yang H, Platt RW, Usher R, McNamara H, et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr.* 2002;141:538-42.
 30. Ananth CV, Balasubramanian B, Demissie K, Kinzler WL. Small-for-gestational-age births in the United States: An age-period-cohort analysis. *Epidemiology.* 2004;15:28-35.
 31. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: Management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003;111:1253-61.
 32. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: The role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol.* 1999;94:758-62.
 33. Centers for Disease Control: Perinatal mortality and congenital malformations in infants born to women with insulin-dependent diabetic mellitus-United States, Canada and Europe 1940-1988. *JAMA.* 1990;264:437-41.
 34. Grassi AE, Giuliano MA. The neonate with macrosomia. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43:340-8.
 35. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG.* 2001;108:830-4.
 36. Anderson O, Hertel J, Schmolker L, Kuhl C. Influence of the maternal plasma glucose concentration at delivery on the risk of hypoglycaemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Acta Paed Scand.* 1985;74:268-73.
 37. Balaguer JA, Garbayo J, Bofarull JM, Fernández JD, Escribano J, Soler L. Hipoglucemias en recién nacidos a término macrosomáticos no proporcionados. Valor del índice ponderal para predecir el riesgo de hipoglucemia neonatal. *An Esp Pediatr.* 1995;43:124-7.
 38. Robertson NCR. Care of the normal small baby and the convalescing NICU graduate. En: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Textbook of Neonatology.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 389-99.
 39. Bhat MA, Kumar P, Bhansali A, Majumdar S, Narang A. Hypoglycemia in small for gestational age babies. *Indian J Pediatr.* 2000;67:423-7.
 40. Lapunzina P, López Carmelo JS, Rittler M, Castilla EE. Risk of congenital anomalies in large for gestational age infants. *J Pediatr.* 2002;140:200-4.
 41. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: A population based case-control study. *Pediatrics.* 1990;85:1-9.
 42. Reece EA, Hobbins JC. Diabetic embryopathy: Pathogenesis, perinatal diagnosis and prevention. *Obstet Gynecol Surv.* 1986;41:325-35.
 43. Ho J, Malaysian Very Low Birth Weight Study Group. Mortality and morbidity of the small for gestational age (SGA) very low birth weight (VLBW) Malaysian infant. *Singapore Med J.* 2001;42:355-9.
 44. Mimouni F, Tsang RC, Hertzberg VS, Miodovnik M. Polycythemia, hypomagnesemia and hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child.* 1986;140:798-800.
 45. Mehta S, Nuamah I, Kalhan S. Altered diastolic function in infants of mothers with gestational diabetes: No relation to macrosomia. *Pediatr Cardiol.* 1995;1:24-7.
 46. Robertson NCR. Fetal growth, intrauterine retardation and small for gestational age babies. En: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Textbook of Neonatology.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 133-41.
 47. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Israel Neonatal Network. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: A population-based study. *J Pediatr.* 2003;143:186-91.