



ORIGINAL

Resultados perinatales y disfunción cardiovascular en prematuros con restricción del crecimiento intrauterino en relación con la gravedad de la insuficiencia placentaria



Júlia Candel Pau^{a,*}, Félix Castillo Salinas^{b,f}, Josep Perapoch López^{b,e}, Antonio Carrascosa Lezcano^{d,f,g}, Olga Sánchez García^{a,e} y Elisa Llurba Olivé^{c,e,f}

^a Fundación Institut de Recerca de la Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España

^b Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (RED SAMID), Barcelona, España

^f Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^g CIBERER, Barcelona, España

Recibido el 4 de febrero de 2015; aceptado el 27 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Restricción del crecimiento intrauterino; Morbilidad neonatal; Prematuridad; Doppler fetal; Biomarcadores cardiovasculares

Resumen

Introducción: La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y la prematuridad se han asociado con una mayor morbilidad perinatal, así como con una reprogramación fetal a nivel cardiovascular. Sin embargo, son escasos los estudios sobre el impacto de la RCIU de causa placentaria en los resultados perinatales y en biomarcadores cardiovasculares de recién nacidos prematuros.

Objetivos: Determinar las diferencias en morbilidad neonatal y biomarcadores de disfunción cardiovascular en sangre de cordón entre prematuros con RCIU de origen placentario y sin RCIU, así como estudiar su relación con la gravedad de la RCIU según el estudio Doppler fetal. **Material y métodos:** Estudio prospectivo de cohortes: prematuros con RCIU de causa placentaria y prematuros sin RCIU adecuadamente apareados. Clasificación de la gravedad de la RCIU según el Doppler. Análisis comparativo de resultados perinatales, de morbilidad neonatal y de niveles en sangre de cordón de biomarcadores de disfunción cardiovascular.

Resultados: Los prematuros con RCIU presentan un menor peso, longitud, perímetro craneal y Apgar al nacimiento, así como un aumento de la morbilidad neonatal y de los niveles de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julicpvs@hotmail.com (J. Candel Pau).

biomarcadores de disfunción cardiovascular, comparado con los prematuros sin RCIU. Estas diferencias aumentan con la gravedad de la RCIU determinada por el estudio hemodinámico Doppler prenatal.

Conclusiones: Los prematuros afectados de RCIU de causa placentaria presentan un incremento de la morbimortalidad neonatal independiente de la prematuridad, que aumenta de forma estadísticamente significativa con la gravedad de la RCIU. La afectación placentaria y su gravedad también determinan la alteración de biomarcadores de disfunción cardiovascular al nacimiento. © 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Intrauterine growth restriction;
Neonatal morbidity;
Prematurity;
Fetal Doppler;
Cardiovascular biomarkers

Perinatal outcome and cardiac dysfunction in preterm growth-restricted neonates in relation to placental impairment severity

Abstract

Introduction: Intrauterine growth restriction (IUGR) and prematurity have been associated with increased perinatal morbidity and mortality and also with cardiovascular foetal programming. However, there are few studies on the impact of placenta-related IUGR on perinatal outcomes and cardiovascular biomarkers in pre-term infants.

Objectives: To determine differences in neonatal morbidity, mortality and cord blood biomarkers of cardiovascular dysfunction between pre-term placenta-related IUGR and non-IUGR new-borns, and to analyse their relationship with the severity of IUGR according to foetal Doppler evaluation.

Material and methods: Prospective cohort study: pre-term infants with placenta-related IUGR and matched pre-term infants without IUGR. A Doppler scan was performed, and placenta-IUGR was classified according to severity. Comparative analysis of perinatal outcomes, neonatal morbidity and mortality, and cord blood levels of biomarkers of cardiovascular dysfunction was performed.

Results: IUGR new-borns present lower weight, length, head circumference, and Apgar score at birth, as well as increased neonatal and cardiovascular dysfunction biomarker levels, compared with pre-term new-borns without IUGR. These differences increase with the severity of IUGR determined by prenatal umbilical artery Doppler scan.

Conclusions: Placenta-related-IUGR pre-term infants, irrespective of gestational age, present increased neonatal morbidity and mortality that is significantly proportional to the severity of IUGR. Placental impairment and severity also determine levels of cardiovascular dysfunction biomarkers at birth.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prematuridad y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) representan, junto con las malformaciones congénitas, las infecciones y la anoxia, los problemas más importantes de la medicina fetal y son los principales responsables de la morbimortalidad perinatal. Se estima que la incidencia de RCIU grave es del 3-5% de los embarazos¹.

Varios estudios describen un aumento de la morbimortalidad perinatal y neonatal en recién nacidos con RCIU o bajo peso, así como un aumento de la morbilidad cardiovascular en la vida adulta, conocido como programación fetal de enfermedades del adulto²⁻²³. La morbimortalidad neonatal descrita en estos pacientes incluye complicaciones relacionadas con la prematuridad (distrés respiratorio, broncodisplasia pulmonar, enterocolitis necrosante, sepsis, test de Apgar bajo a los 5 min, alteración de la termorregulación, retinopatía de la prematuridad [ROP], hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y muerte neonatal)

y complicaciones tanto hematológicas como metabólicas (trombocitopenia, coagulopatía, leucopenia, hipoglucemia inicial, hiperglucemia posterior, alteraciones lipídicas en sangre de cordón, colestasis e ictericia)²⁻²³.

Tanto el aumento de la morbimortalidad neonatal como los fenómenos de reprogramación fetal pueden ser debidos a la hipoxia-isquemia que presentan estos pacientes afectados de RCIU intraútero. La hipoxia-isquemia determina un fenómeno de adaptación hemodinámica que afecta a la maduración de los órganos, preservando prioritariamente cerebro, corazón y suprarrenales^{11,14,16,24}. Aun así, algunos estudios parecen demostrar que esta redistribución hemodinámica no impide que los órganos más preservados presenten también consecuencias de la hipoxia-isquemia y déficit de nutrientes²⁵⁻³². Se han descrito alteraciones cardiovasculares tanto a nivel de ecocardiografía fetal como de biomarcadores de disfunción cardiovascular en sangre de cordón en pacientes RCIU, concretamente un aumento de los niveles de péptido natriurético B (BNP)²⁵⁻²⁷. Estas alteraciones podrían

guardar relación con los mecanismos de reprogramación fetal de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

En cuanto a la relación de la morbilidad neonatal con la gravedad de la RCIU, disponemos de escasos estudios en la literatura. En el estudio de Damodaram et al. se ha descrito un aumento tanto del riesgo de muerte intraútero y neonatal, como de hemorragia intraventricular, en los fetos y recién nacidos afectados de RCIU que presentan alteración del Doppler arterial y venoso respecto a los que presentan tan solo alteración del Doppler arterial³.

El principal problema de la literatura actual es que la mayoría de los estudios de morbilidad neonatal en relación con la RCIU están realizados en recién nacidos con «bajo peso para la edad gestacional», sin identificar claramente las verdaderas RCIU de causa placentaria, que son las que están sometidas a fenómenos de hipoxia-isquemia. Otro problema es que la mayoría de estos estudios son retrospectivos y cuentan con una cohorte control de peso adecuado poco seleccionada (a menudo, sin excluir fetos con anomalías congénitas o aneuploidías, ni corioamnionitis)^{4,8-13}. Y por último, apenas disponemos de estudios sobre marcadores plasmáticos precoces de disfunción cardiovascular en los pacientes afectados de RCIU, y tampoco sobre el impacto de la gravedad de la RCIU tanto en los resultados perinatales como en el grado de alteración de los biomarcadores de disfunción cardiovascular.

Objetivos

Los objetivos de nuestro estudio fueron: determinar las diferencias en la morbilidad neonatal y en los niveles de biomarcadores metabólico-cardiovasculares en sangre de cordón entre 2 cohortes bien definidas de prematuros con y sin RCIU, así como estudiar la relación de dichas variables con la gravedad de la RCIU según el estudio Doppler fetal.

Material y métodos

Estudio prospectivo de cohortes: cohorte de prematuros RCIU de causa placentaria y cohorte de prematuros no RCIU apareados por edad gestacional y género. La cohorte RCIU está formada por niños prematuros con diagnóstico clínico prenatal de RCIU de causa placentaria según curvas de peso de referencia y estudio Doppler fetal^{33,34} (peso fetal estimado [PFE] inferior al percentil 3 y/o en percentil 3-10 con alteración del Doppler), monitorizados y nacidos en el Hospital Vall d'Hebron entre 2007 y 2010. La cohorte no RCIU está formada por niños prematuros sin RCIU (PFE y al nacer superior al percentil 10 pero inferior al percentil 90 según curvas de referencia³³, sin alteración del estudio Doppler y sin preeclampsia), debidamente apareados y nacidos en el mismo centro entre 2007 y 2010.

Los criterios de exclusión para ambas cohortes fueron: negación de los padres a participar, enfermedades que afectan al potencial de crecimiento (embriopatías, infecciones congénitas, cromosopatías, enfermedades genéticas, malformaciones fetales), determinadas patologías maternas (diabetes mellitus tipo 1, neuropatía, drogodependencia, virus de la inmunodeficiencia humana), corioamnionitis, gestaciones múltiples monocoriales, gestaciones no

monitorizadas o sin estudio ecográfico-Doppler en el Hospital Vall d'Hebron.

De todos los pacientes incluidos en el estudio (129 prematuros: 72 RCIU, 57 no RCIU), se recogieron datos maternos, obstétricos, de estudio Doppler, perinatales y de morbilidad neonatal. Se definió la variable morbilidad neonatal grave por la presencia de una o varias de las siguientes complicaciones: distrés respiratorio grave (definido por el que requiere de intubación), hemorragia intraventricular grados 3-4, persistencia del conducto arterioso tratada, disfunción renal, enterocolitis necrosante, perforación intestinal, sepsis vertical, sepsis nosocomial, retinopatía de la prematuridad (ROP) tratada con láser, displasia broncopulmonar, leucomalacia periventricular, administración de corticoides posnatales, administración de drogas inotrópicas y/o muerte.

Se clasificaron las RCIU según la gravedad del estudio Doppler, considerando RCIU graves las que presentan en el Doppler al final de la gestación una o varias de las siguientes alteraciones: arteria umbilical con diástole ausente/reversa y/o ductus venoso alterado por aumento del índice de pulsatilidad o diástole ausente/reversa.

También en los casos en que fue posible se realizó recogida de sangre de cordón para análisis de biomarcadores lipídicos (colesterol y triglicéridos) y de disfunción cardiovascular (N-terminal pro péptido natriurético tipo B [NT-pro-BNP], isoforma cardiaca de la troponina T [cTnT], «heart-type fatty acid binding protein» [hFABP]), previa firma por parte de la madre del consentimiento informado (ver anexo). Todos los datos se introdujeron en una ficha única para cada paciente y posteriormente en una base de datos Excell diseñada para el estudio. Se realizó un análisis estadístico comparando todas las variables entre ambas cohortes y en función de la gravedad en la cohorte RCIU, con el soporte de la Unidad de Soporte en Metodología para la Investigación Biomédica, y mediante el programa STATAv.11

Resultados

Características materno-fetales de las cohortes

En la [tabla 1](#) se aprecia que ambas cohortes son comparables en función de edad gestacional y género. Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en todas las variables de antecedentes maternos y obstétricos previos relacionados con RCIU y/o preeclampsia, así como en algunas variables maternas y obstétricas de la gestación actual relacionadas con la prematuridad (tasa superior en la cohorte no RCIU de gestación múltiple, reproducción asistida, rotura prematura y prolongada de membranas y amenaza de parto prematuro) y con la RCIU (tasa superior en la cohorte RCIU de hipertensión arterial gestacional, hipertensión arterial crónica, preeclampsia, síndrome de Hellp, parto por cesárea y administración prenatal de sulfato de magnesio).

En la cohorte RCIU un 56% de los pacientes fueron considerados graves en función del estudio Doppler. En la [figura 1](#) se detallan las características del Doppler fetal de la cohorte RCIU al final de la gestación, donde se refleja que un 19,4% presentaba afectación hemodinámica muy grave por alteración diastólica del ductus venoso.

Tabla 1 Características perinatales y materno-obstétricas de ambas cohortes

	No RCIU (n = 57)	RCIU (n = 72)	p valor
Semanas de gestación	32,2 (30,6-34) ^c	31,3 (29,05-34,1) ^c	NS ^a
Género (masculino)	29/57 (50,88%)	39/72 (54,17%)	NS ^b
Antecedentes previos obstétricos: HTAg, PE, RCIU y/o BPEG	1/57 (1,75%)	12/72 (16,67%)	0,005 ^b
Patología materna crónica: DM2, HTAc y/o obesidad	0/57 (0%)	5/72 (6,94%)	0,042 ^b
Trombofilia materna	2/57 (3,51%)	8/72 (11,11%)	< 0,001 ^b
Edad materna	33 (30-36) ^c	32 (28,5-36) ^c	NS ^a
IMC materno inicial	21,74 (21,1-23,8) ^c	22,58 (20,4-25,9) ^c	NS ^a
Etnia caucásica	23/25 (92%)	41/48 (85,42%)	NS ^b
Tabaco en la gestación	5/57 (8,77%)	13/72 (18,06%)	NS ^b
Gestación múltiple	31/57 (54,39%)	7/72 (9,72%)	< 0,001 ^b
Reproducción asistida (FIV o IA)	12/57 (21,05%)	5/72 (6,95%)	0,016 ^b
RPM	11/57 (19,3%)	1/72 (1,39%)	0,001 ^b
APP	28/57 (49,12%)	5/72 (6,95%)	< 0,001 ^b
Administración prenatal de corticoides	45/57 (78,95%)	58/72 (80,56%)	NS ^b
Parto por cesárea	28/57 (49,13%)	66/72 (91,66%)	< 0,001 ^b
HTAg/cr, PE, Hellp	0/57 (0%)	38/72 (52,78%)	< 0,001 ^b
Sulfato de Mg	0/57 (0%)	27/72 (61,36%)	< 0,001 ^b

APP: amenaza de parto prematuro; BPEG: bajo peso para la edad gestacional; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FIV: fecundación «in vitro»; Hellp: síndrome de Hellp; HTAc: hipertensión arterial crónica; HTAg/cr: hipertensión arterial gestacional/crónica; HTAg: hipertensión arterial gestacional; IA: inseminación artificial; IMC: índice de masa corporal; Mg: magnesio; PE: preeclampsia; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; RPM: rotura prematura de membranas.

^a U de Mann-Whitney.

^b Chi al cuadrado/Fisher.

^c Mediana (intervalo intercuartílico).

La **figura 2** muestra que la causa más frecuente de finalización de la gestación en la cohorte RCIU fue de origen fetal (alteración del Doppler o del registro cardiotocográfico fetal [NST]), seguido por causa materna (preeclampsia grave o síndrome de Hellp) y por causa placentaria (desprendimiento de placenta). En la cohorte no RCIU la causa más frecuente de finalización de la gestación fue la amenaza de parto prematuro no frenable (59,65% de los casos), seguida de la alteración del otro feto en gestaciones múltiples (12,28% de los casos) y de la gestación triple (8,77% de los casos). El resto de las causas suponen ≤ 5% cada una: placenta previa sangrante, NST alterado, riesgo de rotura uterina y desprendimiento de placenta.

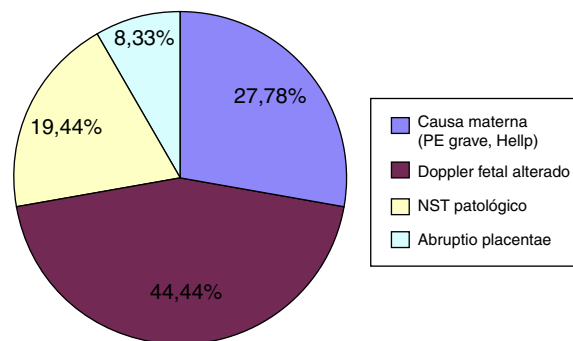


Figura 2 Causa de finalización de la gestación en la cohorte RCIU.

PE: preeclampsia; NST: «non-stress-test».

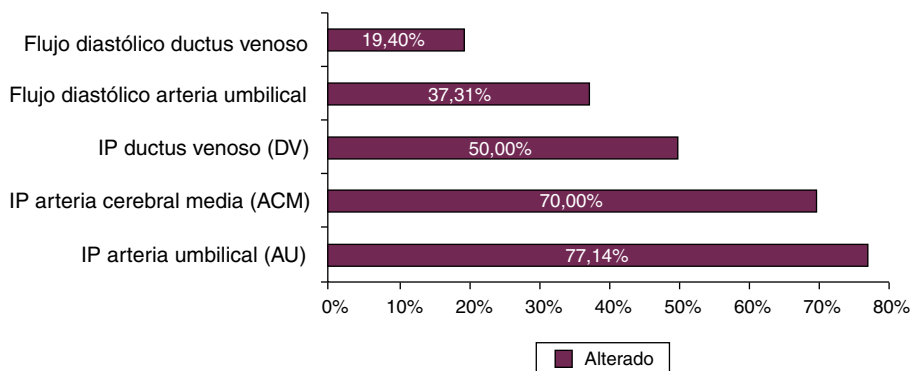


Figura 1 Doppler al final de la gestación de la cohorte RCIU.

IP: índice de pulsatilidad.

Tabla 2 Morbimortalidad neonatal en ambas cohortes

	No RCIU (n = 57)	RCIU (n = 72)	p valor
DE de peso al nacer	-0,25 (-0,68;0,29) ^c	-2,24 (-2,62; -1,75) ^c	< 0,001 ^a
DE de longitud al nacer	-0,20 (-0,69;0,56) ^c	-2,54 (-3,61; -1,69) ^c	< 0,001 ^a
DE de COF al nacer	0,01 (-0,64;0,44) ^c	-1,50 (-1,84; -1,07) ^c	< 0,001 ^a
pH cordón (arteria)	7,30 (7,22-7,32) ^c	7,28 (7,21-7,3) ^c	NS ^a
pH cordón (vena)	7,35 (7,3-7,41) ^c	7,33 (7,29-7,35) ^c	NS ^a
pH ingreso	7,28 (7,25-7,32) ^c	7,30 (7,22-7,36) ^c	NS ^a
Apgar 1 min	8 (7-9) ^c	7 (5,5-8) ^c	0,030 ^a
Apgar 5 min	9 (8-10) ^c	9 (8-10) ^c	NS ^a
DR	36/57 (63,13%)	41/72 (56,94%)	NS ^b
DR grave	9/57 (15,79%)	23/72 (31,94%)	0,0349 ^b
HIV	4/57 (7,02%)	12/72 (16,67%)	NS ^b
HIV grados 3-4	0/57 (0%)	3/72 (4,17%)	NS ^b
PCA tratado	8/57 (14,04%)	12/72 (16,22%)	NS ^b
Disfunción renal	3/57 (5,26%)	5/72 (7,04%)	NS ^b
ECN	2/57 (3,51%)	5/72 (6,94%)	NS ^b
Perforación intestinal	0/57 (0%)	1/72 (1,82%)	NS ^b
Sepsis vertical	1/57 (1,75%)	6/72 (8,33%)	NS ^b
Sepsis nosocomial	7/57 (12,28%)	28/72 (38,89%)	0,001 ^b
Hipoglucemia	10/57 (17,54%)	41/72 (56,94%)	< 0,001 ^b
Hiper glucemia	1/57 (1,75%)	14/72 (19,44%)	0,002 ^b
Tratamiento con insulina	1/57 (1,75%)	9/72 (12,5%)	0,023 ^b
Leucopenia	3/57 (5,26%)	35/72 (48,61%)	< 0,001 ^b
Trombocitopenia	6/57 (10,53%)	41/72 (56,94%)	<0,001 ^b
Coagulopatía	1/57 (1,75%)	7/72 (9,72%)	NS ^b
Tratamiento con fototerapia	31/57 (54,39%)	54/72 (75%)	0,014 ^b
Colestasis	0/57 (0%)	4/72 (5,56%)	NS ^b
Drogas inotrópicas	2/57 (3,51%)	3/72 (4,17%)	NS ^b
Corticoides postnatales	0/57 (0%)	2/72 (2,78%)	NS ^b
ROP	0/57 (0%)	2/72 (2,78%) láser 12/72 (16,67%) sí	0,004 ^b
DBP	0/57 (0%)	17/72 (23,94%)	< 0,001 ^b
LMPV	3/57 (5,26%)	5/72 (6,94%)	NS ^b
Muerte	1/57 (1,75%)	3/72 (4,17%)	NS ^b
SG al alta	36,14 (35,6-37) ^c	38,14 (37-40,2) ^c	< 0,001 ^b
Peso al alta	2.270 (2.150-2.590) ^c	2.060 (1.895-2.260) ^c	< 0,001 ^b
Longitud al alta	45,5 (44-47) ^c	44 (41-45) ^c	< 0,001 ^b
COF al alta	32 (31-33) ^c	32 (31,5-33,5) ^c	NS ^b
Morbilidad grave	18/57 (31,58%)	42/72 (58,33%)	0,002 ^b

COF: circunferencia occipito-frontal; DE: desviación estándar; DBP: displasia broncopulmonar; DR: distrés respiratorio; ECN: enterocolitis necrosante; HIV: hemorragia intraventricular; LMPV: leucomalacia periventricular; PCA: persistencia del conducto arterioso; ROP: retinopatía de la prematuridad; SG: semanas de gestación.

^a U de Mann-Whitney.

^b Chi al cuadrado/Fisher.

^c Mediana (intervalo intercuartílico).

Diferencias en la morbilidad neonatal y niveles de biomarcadores de disfunción cardiovascular y metabólica en sangre de cordón entre las cohortes de pacientes prematuros con y sin retraso de crecimiento intrauterino

En la [tabla 2](#) se detallan las diferencias existentes en la antropometría al nacer y en la morbilidad neonatal entre ambas cohortes. La cohorte RCIU presenta de forma estadísticamente significativa una menor desviación

estándar de peso, longitud y perímetro craneal al nacer, así como una mayor edad gestacional corregida al alta (mayor estancia hospitalaria), y un peso y longitud menores al alta.

Asimismo, la cohorte RCIU presenta de forma estadísticamente significativa una tasa de morbilidad neonatal grave superior, un test de Apgar al minuto inferior y un aumento de la frecuencia de las siguientes complicaciones neonatales: distrés respiratorio grave, sepsis nosocomial, hipoglucemia, hiper glucemia, necesidad de tratamiento con insulina, leucopenia, trombocitopenia, ictericia, necesidad

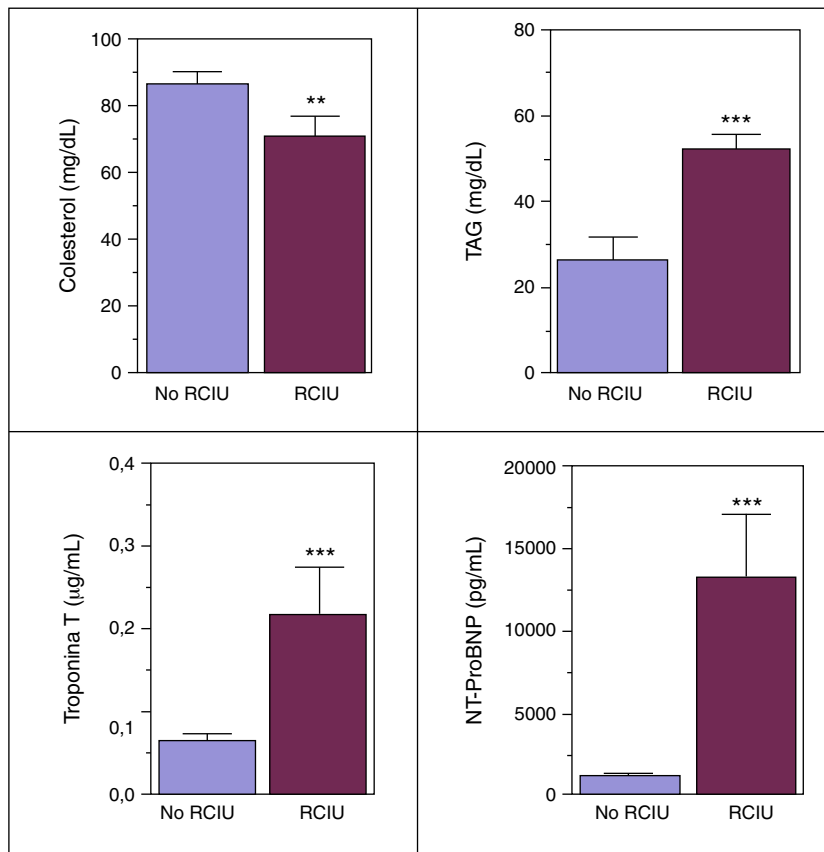


Figura 3 Colesterol total, TAG, troponina T y NT-pro-BNP en sangre de cordón (n = no RCIU 11/RCIU 34). Media + error estándar (SE); U de Mann-Whitney.

TAG: triglicéridos.

** p < 0,01.

*** p < 0,001.

de tratamiento con fototerapia, ROP y displasia broncopulmonar (tabla 2).

La figura 3 muestra que, a nivel de sangre de cordón, detectamos en la cohorte RCIU niveles superiores estadísticamente significativos de los biomarcadores *triglicéridos*, *cTnT* y *NT-pro-BNP*; así como niveles inferiores estadísticamente significativos de *colesterol total*.

Relación de la morbilidad neonatal y niveles de biomarcadores de disfunción cardiovascular en sangre de cordón con la gravedad de la restricción del crecimiento intrauterino

En la tabla 3 se describen las diferencias estadísticamente significativas en la tasa de determinadas morbilidades

Tabla 3 Morbimortalidad neonatal según la gravedad del RCIU (n = 69)

	RCIU grave (n = 30)	RCIU no grave (n = 39)	p valor
Distrés respiratorio	94,87% (37/39)	83,33% (25/30)	< 0,001 ^a
PCA	35,9% (14/39)	3,33% (1/30)	0,001 ^a
Disfunción renal	12,82% (5/39)	0% (0/30)	0,042 ^a
Sepsis nosocomial	48,72% (19/39)	23,33% (7/30)	0,031 ^a
Hiperglicemia	30,77% (12/39)	0% (0/30)	0,001 ^a
Tratamiento con insulina	20,51% (8/39)	0% (0/30)	0,008 ^a
Leucopenia	66,67% (26/39)	30% (9/30)	0,003 ^a
Trombocitopenia	71,79% (28/39)	36,67% (11/30)	0,004 ^a
Tratamiento con fototerapia	84,62% (33/39)	60% (18/30)	0,021 ^a
DBP	33,33% (13/39)	10% (3/30)	0,023 ^a
Morbilidad grave	74,36% (29/39)	36,67% (11/30)	0,020 ^a

DBP: displasia broncopulmonar; PCA: persistencia del conducto arterioso.

^a Chi al cuadrado/Fisher.

Tabla 4 Diferencias en la morbimortalidad neonatal según el Doppler final

Doppler arteria umbilical				
Flujo diastólico	Presente	Ausente	Reverso	p valor
Morbilidad grave	20/44 (45,45%)	9/12 (75%)	10/13 (76,92%)	0,048 ^a
DR	17/44 (38,64%)	10/12 (83,33%)	12/13 (92,31%)	< 0,001 ^a
HIV	3/44 (6,82%)	3/12 (25%)	5/13 (38,46%)	0,015 ^a
HIV 3-4	0/44 (0%)	0/12 (0%)	3/13 (23,08%)	0,001 ^a
Disfunción renal	1/44 (2,27%)	0/12 (0%)	3/13 (23,08%)	0,012 ^a
Sepsis vertical	1/44 (2,27%)	2/12 (16,67%)	3/13 (23,08%)	0,036 ^a
DBP	5/44 (11,36%)	8/12 (66,67%)	4/13 (30,77%)	< 0,001 ^a
Hipoglucemia	21/44 (47,73%)	8/12 (66,67%)	11/13 (84,62%)	0,048 ^a
Hiper glucemia	4/44 (9,09%)	4/12 (33,33%)	5/13 (38,46%)	0,022 ^a
Leucopenia	15/44 (34,09%)	8/12 (66,67%)	10/13 (76,92%)	0,009 ^a
Trombocitopenia	18/44 (40,91%)	9/12 (75%)	11/13 (84,62%)	0,006 ^a
Coagulopatía	2/44 (4,55%)	1/12 (8,33%)	4/13 (30,77%)	0,022 ^a
Doppler ductus venoso				
Flujo diastólico	Presente	Ausente	Reverso	p-valor
Morbilidad grave	28/56 (50%)	7/8 (87,5%)	5/5 (100%)	0,019 ^a
DR	28/56 (50%)	7/8 (87,5%)	5/5 (100%)	0,019 ^a
Disfunción renal	1/56 (1,79%)	1/8 (12,5%)	3/5 (60%)	< 0,001 ^a
Sepsis vertical	3/56 (5,36%)	1/8 (12,5%)	2/5 (40%)	0,029 ^a
Hiper glucemia	9/56 (16,07%)	1/8 (12,5%)	3/5 (60%)	0,049 ^a
Tratamiento con insulina	5/56 (8,93%)	1/8 (12,5%)	3/5 (60%)	0,005 ^a
Coagulopatía	3/56 (5,36%)	2/8 (25%)	2/5 (40%)	0,016 ^a
Corticoides posnatales	0/56 (0%)	1/8 (12,5%)	1/5 (20%)	0,009 ^a
Índice de pulsatilidad	Normal	Aumentado		p valor
Morbilidad grave	14/35 (40%)	25/34 (73,53%)		0,013 ^a
DR	15/35 (42,86%)	24/34 (70,59%)		0,046 ^a
DR grave	5/15 (33,33%)	17/24 (70,83%)		0,039 ^a
ECN	1/35 (2,86%)	3/34 (8,82%)		0,001 ^a
Leucopenia	11/35 (31,43%)	22/34 (64,71%)		0,013 ^a
Trombocitopenia	14/35 (40%)	24/34 (70,59%)		0,025 ^a
Colestasis	1/35 (2,86%)	2/34 (5,88%)		< 0,001 ^a

DBP: displasia broncopulmonar; DR: distrés respiratorio; ECN: enterocolitis necrosante; HIV: hemorragia intraventricular.
^a Chi al cuadrado/Fisher.

neonatales entre RCIU graves y no graves. Los prematuros con RCIU grave presentan un aumento de: morbilidad grave, distrés respiratorio, displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso, disfunción renal, sepsis nosocomial, hiperglicemia, insulina, leucopenia, trombocitopenia, ictericia y necesidad de fototerapia. También observamos, tal y como se describe en la [tabla 4](#), una relación entre una mayor alteración de cada parámetro del Doppler fetal al final de la gestación con el aumento estadísticamente significativo de diversos resultados neonatales adversos.

En la [figura 4](#) se muestran los resultados del análisis de biomarcadores cardiovasculares en sangre de cordón en relación con la gravedad de la RCIU, observando unos niveles más elevados estadísticamente significativos de *cTnT*, *NT-pro-BNP* y *h-FABP* en las RCIU más graves respecto al resto.

Discusión

En este estudio los prematuros con RCIU de causa placentaria han presentado un aumento de la morbimortalidad

neonatal, así como una somatometría inferior y una mayor estancia hospitalaria (edad gestacional corregida al alta superior), respecto a los prematuros sin RCIU.

La tendencia a presentar una mayor morbimortalidad neonatal en los prematuros RCIU es consistente con la mayoría de estudios publicados en la literatura²⁻¹⁴. Concretamente, la cohorte RCIU presenta una mayor frecuencia de morbilidad grave y de determinadas morbilidades íntimamente relacionadas con la prematuridad: Apgar menor al minuto de vida^{3,9} y mayor incidencia de sepsis nosocomial^{3,11,14}, de complicaciones respiratorias^{2-4,8-10} y retinopatía de la prematuridad (o ROP)^{2,4}. Sin embargo, a diferencia de lo descrito en la literatura^{3,4,9,10}, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad neonatal ni en la tasa de enterocolitis necrosante^{2-4,8,9,11}. En cuanto a la hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular, los datos de la literatura son contradictorios. En este estudio, no se han detectado diferencias entre RCIU y no RCIU, de forma consistente con parte de lo descrito en la literatura^{3,8,15}.

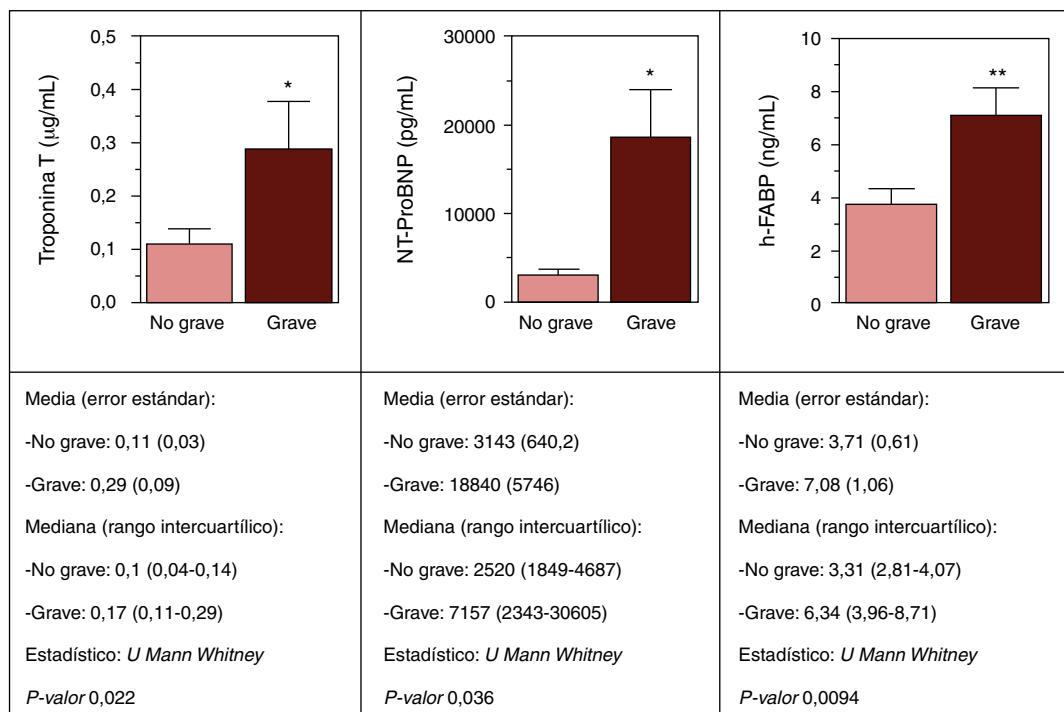


Figura 4 Troponina T, NT-pro-BNP y h-FABP en sangre de cordón según la gravedad del RCIU (n = 34). Datos del gráfico: media + error estándar (SE); U de Mann Whitney.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

En cuanto a las complicaciones neonatales de tipo metabólico y hematológico, varios estudios refieren, al igual que el nuestro, un aumento de las mismas en los pacientes RCIU, concretamente: mayor incidencia de hipoglucemia, hiperglucemia, tratamiento con insulina, leucopenia, trombocitopenia e ictericia tratada con fototerapia^{2,14,16-18}.

Sin embargo, como ya hemos comentado en la introducción, la mayoría de los estudios existentes en la literatura actual son retrospectivos y no definen de forma estricta el grupo RCIU. Y aquí radica una de las principales ventajas del presente estudio, puesto que se trata de un estudio prospectivo y que incluye exclusivamente RCIU de causa placentaria. Además, ambas cohortes están bien definidas con criterios restrictivos y son comparables por edad gestacional y género. Las diferencias detectadas en las características maternas y obstétricas entre ambas cohortes son inherentes a las propias patologías de cada cohorte (RCIU y otras causas de prematuridad) y consistentes con lo descrito en la literatura y, por lo tanto, no deberían ser una limitación para el estudio^{1,5,35-37}. También son consistentes con lo descrito en la literatura las características en la cohorte RCIU del estudio Doppler y de la causa fetal como causa más frecuente de finalización de la gestación^{7,36,37}.

Sin embargo, una limitación de este estudio es el tamaño muestral final, en relación en gran parte con los criterios restrictivos utilizados para la selección de ambas cohortes.

Otra aportación importante del presente estudio es la detección en sangre de cordón de diferencias en biomarcadores metabólicos y de disfunción cardiovascular precoz

entre prematuros RCIU y no RCIU. Estas alteraciones podrían guardar relación con los mecanismos de reprogramación fetal de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Hay pocos estudios en este mismo sentido, pero las diferencias del metabolismo lipídico observadas en sangre de cordón en los recién nacidos con RCIU de este estudio concuerdan con lo descrito en la literatura. Así, en sangre de cordón los recién nacidos con RCIU presentan una proporción más alta de triglicéridos con unos niveles más bajos de colesterol^{16,17}. Del mismo modo, también la alteración de los biomarcadores de disfunción cardiovascular cTnT y NT-pro-BNP en los recién nacidos RCIU de este estudio concuerda con lo descrito en la literatura. Concretamente, los pacientes con RCIU al nacer presentan niveles aumentados de péptido natriurético y de cTnT respecto a recién nacidos sin RCIU³⁸⁻⁴⁰. La confirmación de la alteración de estos biomarcadores es relevante, puesto que avalaría la presencia de una afectación cardiovascular precoz en las RCIU, que podría estar en relación con los mecanismos de reprogramación fetal de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Sería interesante estudiar la relación de estas alteraciones plasmáticas con la evolución de los pacientes con RCIU a largo plazo.

Por último, es importante señalar que se ha observado una relación directa tanto de la morbimortalidad neonatal, como de los niveles de biomarcadores cardiovasculares en sangre de cordón, con la gravedad de la alteración hemodinámica Doppler de los pacientes con RCIU.

Estos peores resultados perinatales y de biomarcadores de disfunción cardiovascular en las RCIU graves, se pueden

justificar por su mayor hipoxia-isquemia, reflejada por una mayor alteración del estudio Doppler fetal. Esta hipoxia-isquemia más grave condicionaría una mayor afectación de los órganos intraútero que incrementaría su disfunción y el consecuente aumento del riesgo de morbilidades relacionadas, tanto en el periodo neonatal como en la edad adulta^{2,14,16-18}.

A pesar de la escasez de estudios sobre esta relación, Damodaram et al. ya describen un aumento del riesgo de determinadas morbilidades en aquellos pacientes RCIU con mayor alteración del Doppler prenatal³.

En cuanto a los biomarcadores de sangre de cordón, los resultados del presente estudio concuerdan con el único estudio que valora biomarcadores cardiovasculares en sangre de cordón en función de la gravedad de la RCIU definida por Doppler³⁸. En este caso, además de detectar niveles superiores de NT-pro-BNP (péptido natriurético), también se ha observado un aumento de los biomarcadores de disfunción cardiovascular cTnT y h-FABP en sangre de cordón en los pacientes con RCIU más graves. Este hallazgo es significativo y novedoso, a pesar de que la muestra es pequeña, puesto que podría poner de manifiesto la utilidad de estos biomarcadores no solamente en relación con la gravedad de la RCIU y su repercusión perinatal, sino también en relación con la posible afectación cardiovascular de estos pacientes presente y futura.

Finalmente, y como conclusión, las principales aportaciones de este estudio son: la confirmación del aumento de morbimortalidad neonatal en los prematuros con RCIU de causa placentaria, la detección de alteraciones de

biomarcadores lipídicos y cardiovasculares en sangre de cordón en estos pacientes y la existencia de una relación directa entre mayor riesgo de morbimortalidad neonatal y alteración de biomarcadores en sangre de cordón con la gravedad de la RCIU definida por el Doppler. De este modo, el presente estudio confirma la utilidad de la evaluación hemodinámica Doppler en el manejo y la estadificación de los casos con RCIU, y pone de manifiesto la necesidad de estudios prospectivos con mayor número de pacientes con una adecuada caracterización de la función placentaria prenatal y su correlación con la morbimortalidad a corto y a largo plazo.

Financiación

- Estudio enmarcado en el proyecto FIS PI07/1095 (2007-2010) financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria con el título «La gestación como situación de estrés para el desarrollo de enfermedad cardiovascular: evaluación de marcadores de riesgo hemodinámicos y bioquímicos para la enfermedad aterosclerótica en madres y fetos con preeclampsia y/o retraso de crecimiento intrauterino» (investigadora principal: Elisa Llorba Olivé).
- Contrato beca predoctoral post-MIR otorgado por el VHIR (Institut de Recerca Vall d'Hebron) a la doctoranda Júlia Candel Pau (2011-2014).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Consentimiento informado materno**Consentimiento informado para menores de 12 años**

Título del estudio: "EVOLUCIÓN POSTNATAL DE PACIENTES CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y RELACIÓN CON MARCADORES PRENATALES"

Yo _____
(nombre y apellidos del padre, madre o representante legal)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He hablado con: Dra. CANDEL (nombre del investigador).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que se puede retirar del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que _____,
(nombre y apellidos del participante)

de quien soy representante legal, participe en el estudio.

Fecha y firma
del representante legal

Fecha y firma
del investigador

Bibliografía

1. Llorba E, Carreras E, Gratacós E, Juan M, Astor J, Cabero L, et al. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:275613.
2. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Comite AD, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:222-5.
3. Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51:204-9.
4. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:481-7.

5. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:288–300.
6. Iraola A, González I, Eixarch E, Meler E, Illa M, Gardosi J, et al. Prediction of adverse perinatal outcome at term in small-for-gestational age fetuses: Comparison of growth velocity vs customized assessment. *J Perinat Med.* 2008;36:531–5.
7. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002;99:490–6.
8. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340:1234–8.
9. Bernstein IM, Hobar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very low birth weight infants with intrauterine growth restriction The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:198–206.
10. Piper JM, Xenakis EM, McFarland M. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants. *Obstet Gynecol.* 1996;87:169–74.
11. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol.* 2000;17:187–92.
12. Manning FA. Intrauterine growth retardation. En: Manning FA, editor. *Fetal medicine: Principles and practice.* Norwalk: Appleton and Lange; 1995.
13. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: The first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:162–8.
14. Wasiluk A, Dabrowska M, Osada J, Jasinska E, Laudanski T, Redzko S. Platelet indices in SGA newborns. *Adv Med Sci.* 2011;56:361–5.
15. Padilla-Gomes NF, Enríquez G, Acosta-Rojas R, Perapoch J, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Prevalence of neonatal ultrasound brain lesions in premature infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2007;96:1582–7.
16. Kliegman RM. Intrauterine growth restriction. Chapter 13. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh M, editores. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine.* 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2006.
17. Jones JN, Gercel-Taylor C, Taylor DD. Altered cord serum lipid levels associated with small for gestational age infants. *Obstet Gynecol.* 1999;93:527–31.
18. Boehm G, Müller DM, Teichmann B, Krumbiegel P. Influence of intrauterine growth retardation on parameters of liver function in low birth weight infants. *Eur J Pediatr.* 1990;149:396–8.
19. Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, Peña V, Alegría A, Iñiguez G, et al. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics.* 2003;111:804–9.
20. Méricq V, Ong KK, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia.* 2005;48:2609–14.
21. Baserga MC, Sola A. Intrauterine growth restriction impacts tolerance to total parenteral nutrition in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2004;24:476–81.
22. Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P, Linsell L, et al., Abnormal Doppler Enteral Prescription Trial Collaborative Group. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: A randomized trial. *Pediatrics.* 2012;129:e1260–8.
23. Narang A, Chaudhuri MK, Kumar P. Small for gestational age babies: Indian scene. *Indian J Pediatr.* 1997;64:221–4.
24. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32:274–80.
25. Crispi F, Comas M, Hernández-Andrade E, Eixarch E, Gómez O, Figueras F, et al. Does pre-eclampsia influence fetal cardiovascular function in early-onset intrauterine growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:660–5.
26. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, le Noble F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation.* 2010;121:2427–36.
27. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijmens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:e1–9.
28. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res.* 2004;56:132–8.
29. Padilla N, Falcón C, Sanz-Cortés M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F, et al. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: A magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2011;1382:98–108.
30. Gazzolo D, Marinoni E, di Iorio R, Lituania M, Bruschetti PL, Michetti F. Circulating S100beta protein is increased in intrauterine growth-retarded fetuses. *Pediatr Res.* 2002;51:215–9.
31. Malamitsi-Puchner A, Nikolaou KE, Economou E, Boutsikou M, Boutsikou T, Kyriakakou M, et al. Intrauterine growth restriction and circulating neurotrophin levels at term. *Early Hum Dev.* 2007;83:465–9.
32. Malamitsi-Puchner A, Nikolaou KE, Puchner KP. Intrauterine growth restriction, brain-sparing effect, and neurotrophins. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:293–6.
33. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejó A, Copil A, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008 Part I: Weight and height values in newborns of 26–42 weeks of gestational age. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:544–51.
34. Gómez Roig MD, García-Algar O. Restricted intrauterine growth: A problem of definition or content? *An Pediatr (Barc).* 2011;75:157–60.
35. Barrington KJ, Janvier A. The paediatric consequences of assisted reproductive technologies, with special emphasis on multiple pregnancies. *Acta Paediatr.* 2013;102:340–8.
36. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109:253–61.
37. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:160–7.
38. Bahlmann F, Krummenauer F, Spahn S, Gallinat R, Kampmann C. Natriuretic peptide levels in intrauterine growth-restricted fetuses with absent and reversed end-diastolic flow of the umbilical artery in relation to ductus venosus flow velocities. *J Perinat Med.* 2011;39:529–37.
39. Garofoli F, Mannarino S, Montanari L, Cerbo R, Tziella C, Mazzucchelli I, et al. Variation of B-type natriuretic peptide concentrations and intrauterine growth restriction: mother, fetus and newborn. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26:733–9.
40. Kocylowski RD, Dubiel M, Gudmundsson S, Sieg I, Fritzer E, Alkasi O, et al. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200, 273.e1- 73e25.