



## Evaluación de la severidad, proporcionalidad y riesgo de muerte de recién nacidos de muy bajo peso con restricción del crecimiento fetal. Análisis multicéntrico sudamericano

*An assessment of the severity, proportionality and risk of mortality of very low birth weight infants with fetal growth restriction. A multicenter South American analysis*

Carlos Grandi<sup>1</sup>, José L. Tapia<sup>2</sup>, Guillermo Marshall<sup>3</sup>, Grupo Colaborativo NEOCOSUR<sup>4</sup>

### Resumen

**Objetivos:** 1) evaluar la severidad y la proporcionalidad de los PEG para diferentes grados de prematuridad; 2) estimar el riesgo de mortalidad de los PEG según la severidad y proporcionalidad.

**Material y Métodos:** Diseño observacional y analítico. Población: todos los recién nacidos de muy bajo peso (RNMPB) entre 25 y 36 semanas que mantiene el grupo NEOCOSUR (n = 1.518). Índices antropométricos: a) Peso de nacimiento (PN) < percentil 3 y 10; b) Severidad (FGR, razón del crecimiento fetal – razón entre el PN observado y la media del PN para cada edad gestacional): normal: FGR 0,90-1,10, leve: 0,80-0,89, moderado: 0,75-0,79 y severo < 0,75; c) Proporcionalidad: estimada por el Coeficiente de Bimodalidad (disarmónico:  $\geq 0,55$ ) y la transformación z del Índice Ponderal (*Ponderal Index*,  $PI = g/cm^3 \times 100$ ). Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) asimétrico: score z < -1. Mortalidad neonatal hasta el alta.

**Resultados:** PN < perc. 3: 13,5%; < perc. 10: 30,7%; FGR:  $0,90 \pm 0,21$ ; FGR leve 20,8%, moderado 8,7% y severo 32,6%. Coef. Bimodalidad: 0,53; Índice Ponderal:  $2,27 \pm 0,51$ . Score z:  $0,007 \pm 1,0$ ; Score z < -1: 7,9. La hipertensión materna se asoció con los riesgos ajustados de pequeño para la edad gestacional (PEG) (ORa 1,86, IC 95% 1,38-2,5),  $FGR \leq 0,89$  (2,89; 2,18-3,83) y Score z < -1 (1,81; 1,18-2,76). El riesgo ajustado de mortalidad fue 2,64 (IC 95% 1,71-3,92) para PEG, 3,04 (2,12-4,36) para  $FGR \leq 0,89$  y 1,37 (0,80-2,32) para score z < -1.

**Conclusiones:** La condición de PEG en los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) es elevada, siendo muy severa en 1/3. La mayoría de los casos tiene características de simétrico.

*J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):198-204:* Pequeño para la edad gestacional, recién nacidos de muy bajo peso, redes multicéntricas.

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the clinical severity and proportionality of small for gestational age, very low birth weight neonates (< 1,500 g) and to estimate the neonatal mortality risk associated with the condition of being small for gestational age according to the degree of severity and proportionality.

**Methods:** Observational design. All of the NEOCOSUR Collaborative Group's very low birth weight infants (25-36 weeks' gestation) were included (n = 1,518). Anthropometric indices: birth weight < 3rd and 10th percentile. Severity (fetal growth ratio = observed weight/mean birth weight for gestational age); no growth restriction: fetal growth ratio 0.90-1.10, mild: fetal growth ratio 0.80-0.89, moderate: fetal growth ratio 0.75-0.79 and severe: fetal growth ratio < 0.75. Proportionality: coefficient of bimodality and z score for ponderal index ( $PI = g/cm^3 \times 100$ ). Neonatal mortality until discharge.

**Results:** < 3rd percentile: 13.5% (p < 0.001); < 10th percentile: 31% (p < 0.001); fetal growth ratio:  $0.90 \pm 0.21$  (p < 0.001), mild restriction: 20.8%, moderate restriction: 8.7% and severe restriction: 32.6%. Coefficient of bimodality: 0.53; PI z score < -1: 8%. Maternal hypertensive disease was systematically associated with being small for gestational age (aOR 1.20, 95% CI 0.86-1.67), fetal growth ratio  $\leq 0.89$  (aOR 1.71, 1.24-2.36) and PI z score < -1 (aOR 1.60, 1.03-2.41). Adjusted odds ratios for neonatal mortality were: 2.64 (95% CI 1.71-3.92) for being small for gestational age, 2.76 (95% CI 1.85-4.10) for fetal growth ratio  $\leq 0.89$ , and 1.37 (95% CI 0.80-2.32) for z score PI < -1.

**Conclusions:** Small for gestational age, mostly symmetric and severe restriction is a frequent condition in < 1,500 g neonates and is associated with higher mortality rates.

*J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):198-204:* Very low birth weight, small for gestational age, multicenter networks.

1. Doctor en Medicina. Investigador, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Epidemiología Perinatal, Maternidad Sardá, Buenos Aires, Argentina.
2. Profesor adjunto de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
3. Profesor adjunto de Salud Pública, Facultad de Medicina. Profesor adjunto de Estadística, Facultad de Matemáticas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
4. Centros colaboradores y sus coordinadores:  
Argentina – Clínica y Maternidad Suizo Argentina: Gabriel Musante, Hospital de Clínicas José de San Martín: Isabel Kurlat, Hospital Italiano: Gonzalo Mariani, Hospital Juan Fernández: Liliana Roldán, Hospital Lagomaggiore: Daniel Agost, Maternidad Ramón Sardá: Carlos Grandi, Sanatorio de la Trinidad: Marcelo Decaro.  
Chile – Hospital Clínico Universidad Católica: Alberto Estay, Hospital Clínico Universidad de Chile: Rodrigo Ramírez, Hospital Guillermo Grant: Aldo Bancalari, Hospital Gustavo Fricke: Jane Standen, Hospital San José: Agustina Gonzalez, Hospital Sótero del Río: Angélica Alegria.  
Paraguay – Hospital de Clínicas de Asunción: José M. Lacarruba.  
Perú – Hospital Cayetano Heredia: Jaime Zegarra.  
Uruguay – Hospital Pereyra Rossel: Rubén Panizza.

Manuscrito recibido el 13.09.04, aceptado el 23.02.05.

**Forma de citar:** Grandi C, Tapia JL, Marshall G, Grupo Colaborativo NEOCOSUR. Evaluación de la severidad, proporcionalidad y riesgo de muerte de recién nacidos de muy bajo peso con restricción del crecimiento fetal. Análisis multicéntrico sudamericano. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:198-204.

## Introducción

Se ha definido como restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) a la insuficiente expresión del potencial genético del crecimiento fetal. En general, se acepta que caen en esta categoría todos los recién nacidos (RN) cuyo peso al nacer sea inferior al percentil 10 de peso que le correspondería según su edad gestacional. A esos RN, se los clasifica como pequeños para la edad gestacional (PEG).

La importancia de la RCIU es que los afectados presentan una mayor morbilidad perinatal<sup>1-3</sup>, un menor crecimiento postnatal, y un mayor riesgo de compromiso del desarrollo intelectual<sup>4,5</sup> y muerte fetal en la próxima gestación<sup>6</sup>. Además, recientemente se ha vinculado la RCIU a una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades crónicas en la vida adulta como hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y diabetes<sup>7</sup>.

En un estudio reciente en 11 unidades de cuidado intensivo neonatal de cuatro países de Sudamérica<sup>8</sup>, que incluyó a 385 RN con peso al nacimiento menor a 1.500 g, se encontró que un 33% de esos RN eran PEG.

Dentro de una misma causa, los RN vivos PEG son también heterogéneos en términos de severidad, es decir, el grado de restricción del crecimiento, y poco se sabe sobre su impacto sobre el pronóstico.

Últimamente, hay un considerable interés en clasificar los PEG en asimétricos (*wasted*, talla y perímetro cefálico normales para su edad gestacional pero con bajo peso para la talla) y simétricos (*stunted*, reducciones simétricas en peso, talla y circunferencia cefálicas). La principal justificación para esta subdivisión es que existe alguna evidencia de que estos dos subtipos de restricción del crecimiento representan diferentes etiologías, momento y significación pronóstica<sup>9,10</sup>.

Por consiguiente, es relevante considerar la condición de PEG al analizar el pronóstico de los RN con peso al nacimiento menor a 1.500 g en nuestra región. Todo lo anterior nos llevó a realizar estudios más amplios, considerando como variables dependientes la condición de PEG, su severidad y proporcionalidad según diferentes grados de prematuridad, lo cual pudiera ayudar a establecer recomendaciones o intervenciones para el mejor cuidado de estos RN.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1) evaluar prevalencia, severidad y proporcionalidad de los RN menores a 1.500 g PEG para diferentes grados de prematuridad, y 2) estimar el riesgo de mortalidad según la condición de PEG, su grado de severidad y proporcionalidad.

## Métodos

### Población

Entre octubre de 1997 y mayo de 2003, se empleó el registro prospectivo continuo de todos los RN entre 500 y 1.500 g al nacer de 16 unidades neonatales de países sudamericanos (Argentina, Chile, Perú, Paraguay y Uruguay) en los que se ha establecido una red colaborativa (Grupo Colaborativo NECOSUR). Los datos para este

estudio se han recopilado en un centro que actúa como unidad de base de datos (Unidad de Neonatología, Universidad Católica, Chile). El ingreso de datos se efectúa en línea a través de la red (Internet). Este registro incluye características demográficas, morbilidad e intervenciones, controlándose permanentemente el grado de consistencia de los datos. Se excluyeron los traslados, la presencia de malformaciones congénitas letales y enfermedades cromosómicas.

Se trata de un estudio observacional y analítico de una cohorte histórica. Se definió como pequeño para la edad gestacional si el peso al nacer era menor al percentil 10 empleando una curva de peso para la edad gestacional postnatal de Argentina<sup>11</sup>. La edad gestacional se estimó (en semanas completas) a partir del primer día del último periodo menstrual, y usualmente era confirmada por una ultrasonografía al comienzo del segundo trimestre. Se categorizó la prematuridad, según la edad gestacional, en extrema (24-28 semanas), moderada (29-32 semanas) y leve (33-36 semanas).

### Medidas preestablecidas de resultados

- Peso de nacimiento menor al percentil 3.
- Peso de nacimiento menor al percentil 10 (PEG).
- Severidad: empleando la razón del crecimiento fetal (*fetal growth ratio*, FGR), definida como la razón entre el peso al nacer observado y el promedio del peso de nacimiento para cada edad gestacional adaptado de estándares previamente publicados<sup>12</sup>. Un RN era clasificado sin restricción del crecimiento si la FGR estaba entre 0,90-1,10; leve: FGR 0,80-0,89; moderado: FGR 0,75-0,79 (percentil inferior a 4,3) y severo (FGR < 0,75 (percentil inferior a 1,7))<sup>13</sup>. El punto de corte para el grupo sin restricción del crecimiento (que incluye el 10% de la media – FGR 1,00) representa un peso relativo similar al comúnmente utilizado para identificar el rango de óptimo estado nutricional en niños mayores y adultos. El punto de corte para el grupo *con* restricción del crecimiento ( $\leq 0,89$ ) es aproximadamente comparable con la definición convencional (< 10º percentil). Incluimos este abordaje porque suministra importante información clínica (porcentaje de peso inferior a la media)<sup>14</sup>.
- Proporcionalidad: estimada por la transformación z del índice ponderal (*ponderal index*, PI = peso nacimiento x 100/talla<sup>3</sup>) y el coeficiente de bimodalidad.

Los score z (transformación) del PI se computaron de la siguiente manera: el PI ( $x_i$ ) observado de cada RN restado de la media ( $X$ ) y dividido por la desviación estándar (DS) correspondiente a cada edad gestacional de la curva adoptada<sup>11</sup>. Así, el score z indica el número de desviaciones estándar por la cual el PI se desvía de la media. Se definió un retardo del crecimiento asimétrico si el score z era menor a -1 (PI 1 DS inferior a la media)<sup>12</sup>.

Debido a la creciente variabilidad del score z, que teóricamente puede ser causada por sesgo (ausencia de

simetría), platicurtosis (curva aplanada de la distribución) o bi o multimodalidad de la distribución de frecuencias, se calculó el coeficiente de bimodalidad del PI para cada edad gestacional mediante la razón:  $1 + \text{sesgo}^2 / \text{curtosis} + 3$ . Un valor  $< 0,55$  indica una distribución unimodal - equivalente a un retardo del crecimiento simétrico - y un valor  $\geq 0,55$  indica una substancial bimodalidad - equivalente a un retardo del crecimiento asimétrico<sup>12-15</sup>.

- Mortalidad neonatal hasta el alta: ajustada para la edad gestacional. Variables potencialmente confusoras: edad gestacional, adolescencia (edad al parto  $< 18$  años), control del embarazo, gemelaridad, hipertensión inducida por el embarazo (hipertensión gestacional y pre-eclampsia), diabetes y diagnóstico prenatal de retardo del crecimiento (por dos indicadores de la antropometría fetal ecográfica: velocidad de crecimiento del perímetro abdominal fetal y la razón perímetro abdominal/longitud del fémur inferior al percentil 10).

Una significativa interacción entre hipertensión inducida por el embarazo y retardo del crecimiento intrauterino sugeriría que el efecto del retardo sobre los resultados sería modificado por la hipertensión materna.

#### Análisis estadístico

Medidas de tendencia central (media, mediana o proporciones según corresponda) y medidas de dispersión (desviación estándar, primer y tercer cuartil, intervalo de confianza del 95%). Para contrastación de medias, se utilizó el test de Student y el análisis de la varianza (1 vía) y para la comparación de medianas el test de Mann-Whitney.

El test de  $\chi^2$  se usó para la comparación de proporciones. El riesgo bivariado se calculó mediante el estadístico *odds ratio* crudo (OR) y su intervalo de confianza al 95%. Por

último, se calculó el riesgo atribuible poblacional (RAP) y su intervalo de confianza al 95%.

El riesgo de los diferentes resultados adversos, ajustados para las variables potencialmente confusoras, se estimó mediante modelos de regresión logística múltiple (OR ajustado y su intervalo de confianza al 95%). Al incluir el peso de nacimiento a los modelos, se produjo colinealidad.

Se consideró como estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$  (dos colas). Los tamaños muestrales para algunas variables pueden alterarse levemente debido a la falta de datos.

Para todos los análisis estadísticos se utilizaron los programas Statistica (Versión 5.1, Statsoft, Tulsa, OK) y Epidat 2.0 (OPS/OMS y Xunta de Galicia).

#### Resultados

De 1.859 RN vivos con peso al nacer menor a 1.500 g originalmente incluidos en la base de datos, 129 (6,9%) fueron excluidos por presentar anomalías congénitas letales o síndromes cromosómicos, 77 (4,1%) debido a que la edad gestacional era menor a 24 semanas, tres (0,16%) por falta del dato de la edad gestacional y 132 (7,1%) por carecer de la talla al nacer. Por consiguiente, 1.518 registros (81,6%) conformaron la muestra final y fueron incluidos en el análisis.

Las características de la población se presentan en la Tabla 1. Dos tercios de las madres habían realizado control prenatal (64% habían recibido corticoides antenatal), sobresaliendo la elevada prevalencia de hipertensión arterial y RCIU en aquellas portadoras de fetos PEG ( $p < 0,001$ ). Éstos nacieron más maduros y más livianos en comparación con los de peso adecuado ( $p < 0,001$ ).

Doscientos catorce neonatos (13,5%; IC 95% 11,8-15,3) presentaron un peso al nacer menor al percentil 3, mientras que, para pesos inferiores al percentil 10, esta cifra ascendió a 455 (30,7% (IC 95% 27,8-32,2), ambas

**Tabla 1** - Características de la población

Característica	Total (n = 1.518)	PEG (n = 467)	NO PEG (n = 1.051)	p *
PN (g) media (DS)	1.113 (260)	1.077 (290)	1.129 (244)	$< 0,001$
EG (semanas) media (DS)	29,6 (2,6)	31,7 (2,2)	28,6 (1,3)	$< 0,001$
Sexo masculino	819 (54%)	256 (55%)	557 (53%)	0,716
Edad materna (años) media (DS)	27,3 (7,2)	27,7 (7,0)	27,1 (7,6)	0,130
Madre adolescente ( $\leq 18$ años)	124 (8,2%)	45 (9,6%)	142(13,5%)	0,013
Embarazo controlado	1145 (75,4%)	344 (7,6%)	800 (76,2%)	0,278
Embarazo gemelar	264 (17,4%)	90 (19,2%)	174 (16,5%)	0,199
Diabetes	35 (2,3%)	12 (2,5%)	22 (2,1%)	0,625
Hipertensión materna	466 (30,7%)	208 (44,5%)	259(24,6%)	$< 0,001$
RCIU	559 (36,8%)	348 (74,5%)	211(20%)	$< 0,001$

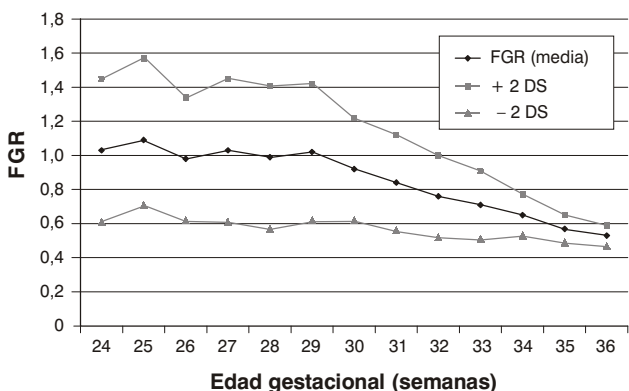
\* Comparación entre PEG y NO PEG.

PEG = pequeño para la edad gestacional ( $<$  percentil 10); PN = peso al nacer; DS = desviación estándar; EG = edad gestacional; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino (diagnóstico prenatal por ultrasonografía).

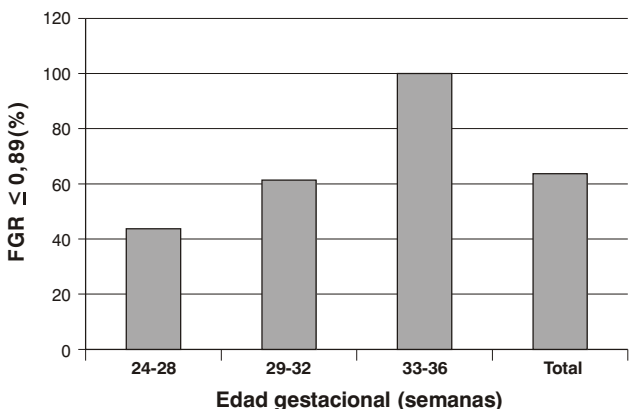
positivamente correlacionadas con la edad gestacional creciente ( $\chi^2$  para tendencia lineal  $p < 0,001$ ).

La media de la FGR fue de 0,90 (DS = 0,21) y hubo una significativa tendencia ( $p < 0,001$ ) hacia la disminución de la FGR con el avance en la edad gestacional (Figura 1). El 32,6% (IC 95% 30-35,3,  $n = 387$ ) era inferior a 0,76 mientras que el 63% (IC 95% 60-66,4,  $n = 734$ ) presentó una  $FGR \leq 0,89$ , positivamente correlacionada con la edad gestacional creciente ( $p < 0,001$ ; Figura 2).

La media del score z fue de 0,007 ( $\pm 1,01$ ) siendo menor en los PEG ( $-0,188 \pm 0,88$  vs  $0,099 \pm 1,05$ ;  $p < 0,001$ ). Ciento veinte (8%, IC 95% 6,6-9,3) de los RN con peso inferior a 1.500 g presentaron un score z del PI menor a -1 (retardo del crecimiento asimétrico), siendo mayor esta proporción en los PEG (63/467, 13,5%) en comparación con los niños de peso adecuado (57/1.051; 5,42%) ( $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias en el score z  $< -1$  según grados de



**Figura 1** - Razón del crecimiento fetal (FGR) según la edad gestacional



FGR: Razón de Crecimiento Fetal.

**Figura 2** - Severidad de retardo del crecimiento ( $FGR \leq 0,89$ ) según grados de prematuridad

prematuridad ( $p = 0,178$ ). Además, los prematuros con retardo asimétrico presentaron mayor severidad ( $FGR < 0,75$ ) en comparación con los retardos simétricos (OR 3,16, IC 95% 2,1-4,7).

El coeficiente de bimodalidad osciló entre -0,27 y 0,78 (media 0,53) sin relación con la edad gestacional, mientras que la media del PI fue de 2,26 (DS = 0,39). En comparación con los niños de peso adecuado, los PEG presentaron un menor PI ( $2,30 \pm 0,33$  y  $2,18 \pm 0,57$  respectivamente,  $p < 0,001$ ).

En la Tabla 2, se observa que el coeficiente de bimodalidad disminuía con la severidad del retardo mientras que la proporción del retardo asimétrico se incrementaba con la severidad del retardo del crecimiento ( $p < 0,001$ ).

El diagnóstico prenatal de restricción del crecimiento y la hipertensión arterial materna fueron las únicas condiciones asociadas a un mayor riesgo de pequeño para la edad gestacional y  $FGR \leq 0,89$ , sobresaliendo los elevados RAP (Tablas 3 y 4), mientras que la condición de adolescente mostró un leve efecto protector aunque estadísticamente no significativo. El ligero incremento del riesgo ante la ausencia de control prenatal, aunque estadísticamente significativo, no se correlacionó con un impacto trascendente a nivel poblacional.

Nuevamente, la hipertensión materna (ORa 1,60, IC 95% 1,03-2,04) y el retardo del crecimiento intrauterino (ORa 1,80, IC 95% 1,16-2,82) fueron las únicas variables que permanecieron estadísticamente asociadas a la condición de retardo del crecimiento asimétrico con una discreta repercusión a nivel poblacional (RAP = 17% [IC 95% 4-30] y 24% [IC 95% 9-39], respectivamente).

Los prematuros menores a 1.500 g PEG o con severidad del retardo del crecimiento presentaron un riesgo mayor del doble de morir en comparación con aquellos sin estas condiciones ( $p < 0,05$ ). Ninguna característica o patología prenatal se asoció a un riesgo biológico y/o estadísticamente alterado de mortalidad excepto, y es remarcable, la ausencia de control prenatal, que presentó un riesgo significativamente elevado y en una magnitud similar para las tres condiciones ( $p < 0,05$ ), sugiriendo una detección y tratamiento tardío de complicaciones médicas y/u obstétricas durante la gestación (Tabla 5). Como era de esperar, para cada semana que se prolongaba la gestación, el riesgo de morir descendía entre un 30 y 40% ( $p < 0,05$ ).

Al operacionalizar la FGR en forma continua, para cada -0,10 unidades en el cambio de la FGR el riesgo de mortalidad neonatal aumentaba 0,027 veces (IC 95% 0,009-0,07,  $p < 0,001$ ).

**Discusión**

El presente estudio, basado en una muestra hospitalaria de 16 unidades neonatales de maternidades universitarias latinoamericanas, demuestra que la condición de pequeño para la edad gestacional es elevada en los prematuros con peso al nacer menor a 1.500 g, siendo muy severa en un tercio. Está inversamente relacionada con la edad

gestacional, asociándose con un elevado riesgo de mortalidad. La característica de asimétrico agrega poco riesgo al ya generado por el grado de severidad del retardo.

Dentro de las ventajas de nuestro estudio, cabe mencionar que es el primero en explorar esta problemática en nuestra región, describiendo la FGR y el PI en

**Tabla 2** - Coeficiente de bimodalidad y score z del índice ponderal según severidad del RCIU (excluyendo gemelares; n = 1.231)

Severidad RCIU (FGR)	n	Coeficiente de Bimodalidad	Score z		
			Media *	< -1 †	
				%	IC 95%
0,90-1,10 (Sin)	501	0,53	0,19	5,1	3,3-7,6
0,80-0,89 (Leve)	335	0,48	0,02	6,4	3,8-10,4
0,75-0,79 (Moderado)	90	0,22	-0,26	13,4	7,7-21,8
< 0,75 (Severo)	305	0,20	-0,22	15,2	11,8-19,2

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino evaluado por el FGR (razón del crecimiento fetal).

\* Análisis de la varianza: F = 13,80 (p < 0,001).

†  $\chi^2$  para tendencia lineal = 29,4 (p < 0,001).

**Tabla 3** - Riesgos crudos, ajustados y riesgo atribuible poblacional de pequeño para la edad gestacional según seleccionadas variables maternas

Covariado	OR (IC 95%)	ORa (IC 95%) *	RAP (IC 95%)
Madre adolescente	0,68 (0,46-0,98)	0,62 (0,37-1,03)	-4 (-8 a 0)
Embarazo no controlado	1,26 (0,95-1,66)	1,40 (0,94-2,0)	4 (0 a 10)
Embarazo gemelar	1,22 (0,91-1,63)	1,26 (0,84-1,88)	3 (-1 a 8)
Diabetes	1,17 (0,54-2,49)	1,80 (0,69-4,79)	0 (-1 a 2)
Hipertensión materna	2,27 (1,79-2,88)	1,20 (0,86-1,67)	25 (18 a 31)
RCIU	12,47 (9,5-16,3)	7,41 (5,4-10,1)	70 (65 a 75)

OR = *odds ratio*; RAP = riesgo atribuible poblacional; RCIU = restricción del crecimiento intrauterino (diagnóstico prenatal por ultrasonografía).

\* Riesgo ajustado por regresión logística múltiple para los covariados listados y la edad gestacional.

n = 1.387  $-2 * \log(\text{likelihood}) = 1081$   $\chi^2(7) = 634$  (p < 0,001).

Predicción correcta PEG = 65 %.

No se observó interacción entre las variables hipertensión materna y RCIU. p = 0,781.

**Tabla 4** - Riesgos crudos, ajustados y riesgo atribuible poblacional de la razón del crecimiento fetal  $\leq 0,89$  según seleccionadas variables maternas

Covariado	OR (IC 95%)	ORa (IC 95%) *	RAP (IC 95%)
Madre adolescente	0,86 (0,62-1,17)	0,77 (0,49-1,20)	-1 (-5 a 2)
Embarazo no controlado	1,41 (1,08-1,84)	1,85 (1,29-2,66)	6 (1 a 11)
Embarazo gemelar	1,17 (0,88-1,54)	1,15 (0,80-1,17)	2 (-1 a 7)
Diabetes	0,54 (0,25-1,13)	0,43 (0,16-1,15)	-1 (-3 a 0)
Hipertensión materna	3,09 (2,43-3,93)	1,71 (1,24-2,36)	28 (23 a 33)
RCIU	14,1 (11,2-19,5)	10,42 (7,5-14,4)	59 (55 a 62)

OR = *odds ratio*; RAP = riesgo atribuible poblacional; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino (diagnóstico prenatal por ultrasonografía).

\* Riesgo ajustado por regresión logística múltiple para los covariados listados y la edad gestacional.

n = 1.387  $-2 * \log(\text{likelihood}) = 1229$   $\chi^2(7) = 691$  (p < 0,001).

Predicción correcta FGR  $\leq 0,89$  = 78%.

No se observó interacción entre las variables hipertensión materna y RCIU. p = 0,096.

**Tabla 5** - Riesgos ajustados de mortalidad neonatal (y sus intervalos de confianza al 95%) según la condición de PEG, FGR  $\leq 0,89$  y score z del ponderal index  $< -1$  (análisis multivariado por regresión logística) \*

	PEG	Condición FGR $\leq 0,89$	Score z $< -1$
Variable de Exposición (1: Sí; 0: No)	2,64 (1,71-3,92)	2,76 (1,85-4,10)	1,37 (0,80-2,32)
Covariados			
Madre adolescente (1: Sí; 0: No)	1,44 (0,92 - 2,25)	1,45 (0,92-2,27)	1,30 (0,83-2,01)
Sin Control prenatal (1: Sí; 0: No)	2,66 (1,86-3,81)	2,56 (1,78-3,68)	2,74 (1,98-3,98)
Embarazo gemelar (1: Sí; 0: No)	0,98 (0,63-1,52)	0,94 (0,61-1,45)	0,96 (0,63-1,46)
Diabetes (1: Sí; 0: No)	1,22 (0,48-3,10)	1,48 (0,58-3,76)	1,31 (0,51-3,32)
Hipertensión materna (1: Sí; 0: No)	0,80 (0,55-1,16)	0,72 (0,48-1,03)	0,80 (0,55-1,18)
RCIU (1: Sí; 0: No)	1,20 (0,79-1,80)	1,04 (0,69-1,57)	1,65 (1,15-2,4)
Edad gestacional (sem)	0,62 (0,58-0,67)	0,62 (0,58-0,69)	0,65 (0,60-0,69)

\* PEG = pequeño para la edad gestacional; FGR = razón del crecimiento fetal; Score z: del índice ponderal; RCIU= restricción del crecimiento intrauterino (diagnóstico prenatal por ultrasonografía). No se observó interacción entre las variables hipertensión materna y RCIU ( $p = 0,653, 0,953$  y  $0,660$  para PEG, FGR  $\leq 0,89$  y score z  $< -1$  respectivamente). Predicción correcta de los modelos = 24,1, 26,1 y 20,7% para PEG, FGR  $< 0,89$  y score z  $< -1$  respectivamente.

prematuros, utilizando un registro estandarizado y alcanzando un elevado tamaño muestral. A diferencia de otros estudios<sup>16</sup>, la muestra no se limitó por edad gestacional.

Varias limitaciones pueden enumerarse. Diversos autores<sup>17</sup> han planteado que las curvas de peso postnatales basadas en la estimación de la edad gestacional por la fecha del último período menstrual sobrestimarían la edad gestacional con la consiguiente subestimación de la prevalencia y severidad del compromiso del crecimiento en pretérminos. Ott<sup>18</sup> ha sugerido que los estándares de peso al nacer basados en curvas de crecimiento fetales por ultrasonografía y ajustadas para variables maternas<sup>19</sup> presentan un mejor valor predictivo para resultados anormales. Hasta no desarrollarse un estándar local por ultrasonografía, consideramos que los hallazgos encontrados son suficientemente representativos de la población estudiada.

Debido a la elevada prevalencia de falta de control prenatal y ante la posibilidad de sesgo de selección, todos los modelos logísticos fueron reanalizados excluyendo los casos sin control prenatal, no habiendo ninguna modificación de los OR, observándose que los intervalos de confianza se superponían (datos no presentados).

La ausencia de bimodalidad (coeficiente  $< 0,55$  y baja prevalencia de score z  $< -1$ ) es una fuerte evidencia en contra de la existencia de dos diferentes subtipos (simétrico vs asimétrico) de RCIU, aún en los subgrupos más severos.

Varios estudios han relacionado el retardo del crecimiento fetal con la morbimortalidad neonatal del prema-

turo menor a  $1.500 \text{ g}^{1-5,13,20-22}$  aunque sin indagar, como en el presente estudio, en su severidad y proporcionalidad. Tanto la condición como la severidad del retardo del crecimiento se asociaron (en la dirección esperada) con un elevado riesgo de muerte neonatal, siendo la ausencia del control prenatal el único antecedente potencialmente controlable que se asoció sistemáticamente con este desenlace para las tres condiciones exploradas (PEG, FGR  $< 0,89$  y score z  $< -1$ ).

La hipertensión arterial materna, así como el diagnóstico prenatal de restricción del crecimiento, fueron las únicas condiciones maternas asociadas sistemática y estadísticamente con un riesgo aumentado para los tres puntos finales. Es de destacar la ausencia de interacción entre estas dos variables, lo que sugiere un efecto independiente de cada una de ellas en relación a los puntos finales establecidos. La magnitud de los RAP asociados a la hipertensión arterial y al retardo del crecimiento, son probablemente el reflejo de la elevada prevalencia de estas dos entidades nosológicas en la población estudiada (30,7 y 36,8% respectivamente).

La etiología del parto prematuro es multifactorial, pero diversas enfermedades maternas o del embarazo que limitan el crecimiento fetal y contribuyen a la posibilidad de resultados adversos en fetos más maduros podrían asimismo afectar el crecimiento y peso de nacimiento en RN muy prematuros<sup>20</sup>.

La fisiopatología del retardo del crecimiento en fetos destinados a nacer prematuros es explicable por una disminución del flujo uterino y la perfusión placentaria. Esto

promovería una disminución de las hormonas inductoras del crecimiento fetal, aumento del cortisol y estimulación del miometrio con el consiguiente desencadenamiento del trabajo de parto prematuro. La activación de mecanismos compensatorios podría llevar a dos desenlaces: 1) si fallan, se produciría la muerte fetal y 2) si son exitosos, se produciría el retardo del crecimiento y la adaptación. Si ésta es suficiente, el resultado sería un RN a término pequeño para la edad gestacional y si es insuficiente se activarían los mecanismos del parto y sobrevida del prematuro<sup>23</sup>.

Un solo estudio<sup>16</sup> concuerda con el nuestro en que tanto la prevalencia del PEG así como su severidad se incrementan con el avance de la edad gestacional, en contraste con otros autores. En un estudio que incluyó a 4.700 pretérminos, Zeitlin *et al.* concluyeron que la relación entre restricción del crecimiento y parto prematuro era mayor antes de las 34 semanas de gestación<sup>24</sup>. En otro estudio poblacional<sup>25</sup>, la prevalencia de la restricción aumentaba hasta la 30ª semana (12,3%) para luego descender. Por último, en un estudio que incluyó a 8.663 RN unigetos, los PEG (< 2 DS de la media) descendieron del 21% entre la 26ª y 30ª semanas al 11,1% entre la 31ª y 37ª semanas<sup>26</sup>. Las discrepancias pueden atribuirse al tamaño muestral, políticas de interrupción de embarazos, estimación de la edad gestacional, definición de PEG, puntos de corte para el peso o edad gestacional dentro de los menores a 1.500 g y terminación del embarazo. Owen *et al.*, en un estudio pareado comparando partos prematuros espontáneos con inducidos, no encontró ninguna diferencia significativa en los resultados neonatales<sup>27</sup>.

Nuestro valores del PI concuerdan con lo publicado por otros autores<sup>13,28</sup>. Usando este indicador, el retardo del crecimiento más común fue el simétrico atribuible, como en la mayoría de los países en desarrollo, a su asociación con mayor severidad y mayor prevalencia de ciertos factores de riesgo (p. ej. corta talla materna)<sup>29</sup>.

Concluimos que la condición de pequeño para la edad gestacional es elevada en los prematuros con peso al nacer menor a 1.500 g y, cuando es muy severo e independientemente de su causa, presenta un elevado riesgo de mortalidad. La característica de asimétrico agrega poco riesgo al ya generado por el grado de severidad del retardo. Se sugiere la pesquisa precoz de la restricción del crecimiento durante el control prenatal.

## Referencias

- Lackman F, Capewell D, Richardson B, da Silva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:946-53.
- Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:463-7.
- Piper J, Xenakis E, McFarland M, Elliot B, Berjus M, Langer O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown preterm infants? *Obstet Gynecol.* 1996;87:169-74.
- Vik T, Markestad T, Ahlsten G. Body proportions and early neonatal morbidity in small for gestational age infants of successive births. *J Reprod Med.* 1997;42:88-90.

- Newnham J. Consequences of fetal growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1998;10:145-9.
- Surkan PJ, Stephanson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and Small-for-Gestational-Age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med.* 2004;350:777-85.
- 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.
- Grupo Colaborativo Neocosur. Very low birth weight infants outcome in 11 Southamerican NICU's. *J Perinatol.* 2002;22:2-7.
- Miller H, Merrit T. *Fetal growth in humans.* Chicago, IL: Year Book Medical Publishers; 1979.
- Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small for gestational age and appropriate for gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:658-69.
- San Pedro M, Grandi C, Largaía M, Solana C. Estándar de peso para la edad gestacional en 55706 recién nacidos sanos de una maternidad pública de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires).* 2001;61:15-22.
- Kramer M, McLean F, Olivier M, Willis D, Usher R. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics.* 1989;86:717-23.
- Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics.* 1990;86:707-13.
- Sanderson D, Wilcox M, Johnson I. The individualized birthweight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:310-14.
- SAS User's Guide, Version 5 Ed. Cary, NC: SAS Institute Inc; 1985.
- Largo R, Siebenthal K, Etter K, Morales C, Bucher H, Due G. Body proportionality in growth-retarded VLBW infants. *J Perinat Med.* 1997;25:17-25.
- Grandi C, Luchtenberg G, Rojas E. Are neonatal growth standards adequate for the diagnosis of fetal growth restriction in preterm babies? [abstract] *Pediatr Res.* 2003;53:873.
- Ott W. Intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1710-5.
- Gardosi J, Mongelli M, Wicox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6:168-74.
- Spinillo A, Capuzzo E, Piazzì G, Baltaro F, Stronati M, Ometto A. Significance of low birthweight for gestational age among very preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:668-73.
- Bernstein IM, Horbar J, Badger G, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:198-206.
- Regev R, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr.* 2003;143:186-91.
- Hediger M, Scholl T. Fetal growth and the etiology of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1995;85:175-82.
- Zeitlin J, Ancel P, Saurel-Cubizolles M, Papiernik E. The relationship between growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from an European case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107:750-8.
- Gilbert W, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with IUGR. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1596-601.
- Maršál K, Persson P, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated fetal weights. *Acta Paediatr.* 1996;85:843-8.
- Owen J, Baker S, Hauth J, Goldenberg R, Davis R, Copper R. Is indicated or spontaneous preterm delivery more advantageous for the fetus? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:868-72.
- Vintzileos A, Lodeiro J, Feinstein S, Campbell W, Weinbaum P, Nochimson D. Value of fetal ponderal index in predicting growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1986;67:584-8.
- Villar J, Altobelli L, Kestler E, Belizán J. A health priority for developing countries: the prevention of chronic fetal malnutrition. *Bull WHO.* 1986;64:847-51.

## Correspondencia:

Carlos Grandi  
Cabello 3150 (1425), 7º B  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 (11) 4803.7622 - Fax: +54 (11) 4943.7779  
E-mail: cgrandi@intramed.net