

Trabajo Fin de Máster

**Máster Universitario en Condicionantes Genéticos,
Nutricionales y Ambientales del crecimiento y
desarrollo**

(NUTRENVIGEN G+D FACTORS)

LINEA DE INVESTIGACIÓN: INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN PEDIATRÍA

HOSPITAL MATERNO-INFANTIL MIGUEL SERVET (ZARAGOZA)

**Morbimortalidad perinatal en recién nacidos
con diagnóstico prenatal de Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR).
Cohorte retrospectiva en un hospital terciario**

AUTORA:

LUCÍA NUEZ SÁNCHEZ – DNI: 25362578H

TUTORES:

SEGUNDO RITE GRACIA – DNI: 29109271B

MARÍA PILAR SAMPER VILLAGRASA – DNI: 17851169H

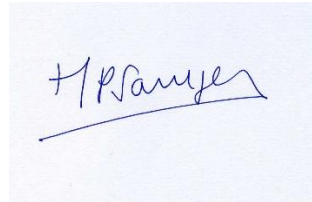
Curso académico 2024-2025

LOS TUTORES ACADÉMICOS DAN EL VISTO BUENA PARA LA EVALUACIÓN DE
ESTE TRABAJO TRAS SU REVISIÓN.

FIRMA DE LOS TUTORES:

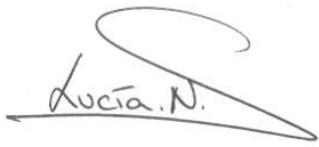
A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Segundo Rite Gracia'.

Segundo Rite Gracia

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Pilar Samper Villagrasa'.

Pilar Samper Villagrasa

FIRMA DEL ALUMNO:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Lucía Nuez Sánchez'.

Lucía Nuez Sánchez

ÍNDICE

	<u>Página</u>
1.Resumen/Abstract	4-5
2.Abreviaturas	6
3.Introducción	7-14
3.1 Definición	7
3.2 Etiopatogenia	7
3.3 Prevalencia	7
3.4 Diferencia con PEG	8
3.5 Fisiopatología	8
3.6 Diagnóstico	9
3.6.1 Peso fetal estimado	9
3.6.2 Doppler	9-11
3.6.3 Registro cardiotocográfico	11-12
3.7 Clasificación	12
3.8 Relevancia clínica y pronóstica	13-14
3.9 Tratamiento	14
4.Justificación	15
5.Objetivos	15
6.Material y métodos	16-19
6.1 Diseño del estudio	16
6.2 Recogida de datos	16-17
6.3 Análisis estadístico	17-18
6.4 Aspectos éticos	18-19
6.5 Limitaciones y Fortalezas	19
7. Resultados	20-35
7.1 Análisis descriptivo	20-25
7.2 Análisis comparativo	26-32
7.3 Análisis multivariante	32-35
8.Discusión	36-40
9.Conclusiones	41
10.Bibliografía	42-44
11.Anexos	45-46

1.RESUMEN

Introducción: La restricción del crecimiento intrauterino (CIR) hace referencia a la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento. Su etiología es multifactorial y comprender la fisiopatología de la insuficiencia placentaria es clave para optimizar el manejo perinatal. Su diagnóstico se basa en la estimación ecográfica del peso fetal, la evaluación Doppler y la monitorización fetal. Dada la morbilidad asociada descrita, su identificación precoz y el tratamiento individualizado son fundamentales para mejorar el pronóstico neonatal.

Objetivos: Comparar la morbilidad perinatal entre prematuros con y sin diagnóstico prenatal de CIR, evaluar la incidencia de complicaciones neonatales en ambos grupos y explorar factores pronósticos de peor evolución.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico de cohortes retrospectivo. Se han obtenido datos epidemiológicos, clínicos y analíticos de 120 neonatos prematuros con edad gestacional inferior a 32 semanas nacidos en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, entre los años 2.015 y 2.024. El análisis estadístico de las variables cuantitativas y cualitativas se realizó con el programa SPSS.

Resultados: Los prematuros con CIR presentaron mayor riesgo de ventilación invasiva (OR 3,567; $p=0,001$), displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave (OR 9,148; $p<0,001$), enterocolitis necrosante (OR 5,444; $p=0,015$), requerimiento de soporte inotrópico (OR 2,957; $p=0,009$), retinopatía del prematuro tributaria de tratamiento (OR 5,571; $p=0,040$) y resultado combinado de éxito o DBP moderada-grave (OR 5,127; $p>0,001$).

Conclusiones: En nuestra muestra la restricción del crecimiento intrauterino (CIR) se comportó como factor de riesgo para resultados adversos perinatales. Los recién nacidos prematuros afectados presentaron mayor morbilidad y mortalidad perinatal que los prematuros de misma edad gestacional sin CIR.

Palabras clave: “crecimiento intrauterino restringido”, “prematuridad”, “ecografía Doppler”

1.ABSTRACT

Introduction: Intrauterine growth restriction (IUGR) refers to the fetus's inability to reach its full growth potential. Its etiology is multifactorial, and understanding the pathophysiology of placental insufficiency is key to optimizing perinatal management. Diagnosis is based on fetal weight estimation by ultrasound, Doppler evaluation, and fetal monitoring. Given the associated morbidity and mortality, early identification and individualized treatment are essential to improving neonatal outcomes.

Objectives: To compare perinatal morbidity and mortality between preterm infants with and without a prenatal diagnosis of Intrauterine growth restriction (IUGR), assess the incidence of neonatal complications in both groups and explore prognostic factors associated with worse outcomes.

Materials and Methods: Observational, analytical, retrospective cohort study. Epidemiological, clinical, and analytical data were collected from 120 preterm neonates born at less than 32 weeks of gestation at Miguel Servet University Hospital in Zaragoza, between 2.015 and 2.024. Statistical analysis of quantitative and qualitative variables was performed using SPSS software.

Results: Preterm infants with intrauterine growth restriction (IUGR) showed a higher risk of invasive ventilation (OR 3,567; $p=0,001$), moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) (OR 9,148; $p<0,001$), necrotizing enterocolitis (OR 5,444; $p=0,015$), need for inotropic support (OR 2,957; $p=0,009$), treatment-requiring retinopathy of prematurity (OR 5,571; $p=0,040$), and the combined outcome of death or BPD (OR 5,127; $p>0,001$).

Conclusions: In our cohort, prenatal diagnosis of intrauterine growth restriction (IUGR) was a significant risk factor for adverse perinatal outcomes. Affected preterm infants showed higher morbidity and mortality compared to gestational age-matched peers without IUGR.

Keywords: "intrauterine growth restriction," "prematurity," "Doppler ultrasound"

2. ABREVIATURAS

AU: Arteria umbilical

AUt: Arterias uterinas

CIR: Crecimiento intrauterino restringido

DAP: Ductus arterioso permeable

DV: Ductus venoso

DBP: Displasia broncopulmonar

EB: Exceso de base

FCF: Frecuencia cardíaca fetal

HIV: Hemorragia intraventricular

IP: Índice de pulsatilidad

Lpm: Latidos por minuto

NEC: Enterocolitis necrosante

NPT: Nutrición parenteral

RN: Recién nacido

SEG: Semanas de edad gestacional

PEG: Pequeño para la edad gestacional

PFE: Peso fetal estimado

RCTG: Registro cardiotocográfico

VMI: Ventilación mecánica invasiva

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Definición

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) constituye un diagnóstico prenatal empleado para denominar a aquellos fetos que presentan una limitación para alcanzar su potencial intrínseco de crecimiento genéticamente determinado.

La definición es compleja y actualmente parece existir consenso para incluir en la misma tanto percentiles de peso como parámetros del estudio Doppler materno-fetal y evaluaciones del registro cardiotocográfico (RCTG).

Se trata de un concepto dinámico, que requiere demostrar una disminución de la velocidad de crecimiento intrauterino en al menos 2 mediciones distintas, bien con un percentil de peso y talla inferior al percentil 3 (p3) para su edad gestacional, o bien un percentil inferior al 10 (p10) acompañado de alteraciones objetivadas mediante ecografía Doppler en el flujo cerebro-umbilical fetal o en las arterias uterinas de la madre. ⁽¹⁾

3.2 Etiopatogenia

Existen 3 grandes grupos de factores etiopatogénicos cuyo anormal comportamiento puede determinar el desarrollo del CIR: maternos, placentarios y fetales. Sin embargo, no siempre puede identificarse la causa prenatalmente y el origen se desconoce hasta en un 40% de los casos.

No obstante, aunque no es una entidad homogénea, la insuficiencia placentaria constituye una vía común para muchos de los casos. Ésta puede provocar un transporte insuficiente de oxígeno y nutrientes al feto condicionando una restricción de su crecimiento. Además, también pueden verse afectadas sus funciones protectoras y endocrinas durante la gestación, favoreciendo así un ambiente intrauterino deficitario.

A la función subóptima placentaria pueden sumarse causas maternas, que incluyen los trastornos hipertensivos y autoinmunes, la diabetes, el consumo de fármacos y tóxicos y la desnutrición, así como anomalías genéticas fetales e infecciones congénitas, entre otros. ⁽²⁾

3.3 Prevalencia

Su prevalencia varía en función del medio en el que nos encontremos, pudiendo llegar hasta 5-6 veces superior en aquellos en vías de desarrollo frente a los que cuentan con mayores recursos. En España algunos estudios sitúan la cifra en un 2,15%. ^(1,3)

3.4 Diferencia con pequeño para edad gestacional

Conviene diferenciar el concepto de CIR con el de pequeño para la edad gestacional (PEG), pues a pesar de que con frecuencia se confunden en la práctica clínica diaria, no son sinónimos. El término PEG hace referencia a aquellos fetos que son constitucionalmente pequeños, pero no presentan alteraciones en la función hemodinámica materno-fetal. En consecuencia, no asocian una restricción del crecimiento y su estudio Doppler es completamente normal, pues no han precisado mecanismos de adaptación propios de la insuficiencia placentaria.

A diferencia del CIR, es un concepto estático, definido por un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 10 (p10) para su edad gestacional según las curvas poblacionales.

La morbimortalidad perinatal parece restringirse a los fetos con alteraciones en su estudio Doppler, por lo que no se deben emplear ambos conceptos de manera indiferenciada ya que su evolución y pronóstico serán distintos. ⁽⁴⁾

3.5 Fisiopatología

Aproximadamente en la semana 10 de gestación, un número considerable de arterias espirales, que derivan de las arterias uterina, sufre algunas adaptaciones necesarias para favorecer el embarazo.

Entre dichos cambios adaptativos, destaca la angiogénesis, que consiste en la formación de microvasos a partir de otros vasos sanguíneos ya existentes y desempeña un papel crucial en el desarrollo de la vascularización vellosa y la formación de vellosidades terminales en la placenta humana.

También tiene lugar la remodelación vascular, en la que los vasos adquieren un mayor diámetro para admitir el flujo sanguíneo aumentado que caracteriza este período. Además, estos penetran hasta el tercio interno del miometrio para garantizar la cobertura de las necesidades nutricionales. A su vez se produce el reemplazo de las células musculares lisas por células del sincitiotrofoblasto.

De esta forma, las alteraciones de los mecanismos descritos se traducen en la presencia de vasos sanguíneos rígidos y obliterados, con escasa penetrancia en el miometrio, que contribuyen a la creación de un entorno placentario desfavorable y propenso al desarrollo de múltiples complicaciones. ⁽⁵⁾

3.6 Diagnóstico

El diagnóstico del CIR requiere una aproximación multidisciplinaria y el uso conjunto de herramientas clínicas y tecnológicas. Por un lado, el peso fetal estimado proporciona una evaluación estructural, mientras que la ecografía Doppler y el registro cardiotocográfico brindan información funcional y hemodinámica, esencial para la toma de decisiones perinatales.

A continuación, se desarrollan los 3 aspectos fundamentales que permiten alcanzar el diagnóstico prenatal de CIR. ⁽⁶⁾

Peso fetal estimado

Cuando todavía no se disponía del ultrasonido, se hacía uso de la palpación abdominal para estimar la altura uterina y la medición de la circunferencia abdominal materna, obteniendo una valoración algo imprecisa.

Por ello, actualmente, se emplea la ecografía, que permite estimar el peso fetal de forma mucho más aproximada e incluso en aquellos casos en los que existe patología fetal o materna que puede dificultar tal valoración. La fórmula más utilizada para la estimación es la propuesta por Hadlock, ya que múltiples estudios han demostrado la no superioridad de otras fórmulas frente a esta. ⁽⁷⁾

Esta ecuación incluye los parámetros biométricos de la circunferencia abdominal, la longitud de fémur y el diámetro biparietal.

Posteriormente, para poder valorar si los resultados del cálculo están dentro de la normalidad, la OMS recomienda el uso de tablas y curvas de crecimiento intrauterino, pues no es posible determinar el potencial real de crecimiento fetal. Las más utilizadas en nuestro entorno son las propuestas por Carrascosa et al. en 2018. Se aceptará como normal el peso para la edad gestacional que se encuentre entre los percentiles 10 y 90, y patológico el que esté fuera de este rango. ⁽⁸⁾

3.6.1 Ecografía Doppler

La introducción de la ecografía Doppler en el estudio prenatal de las mujeres embarazadas supone añadir un aspecto funcional al diagnóstico de CIR que lo separa conceptualmente del feto PEG, abandonando la definición puramente morfológica.

Existen varios parámetros hemodinámicos que pueden evaluarse en este examen y cuyas modificaciones se corresponden con determinadas condiciones patológicas propias de esta situación.

- Uno de ellos es el flujo sanguíneo en la arteria umbilical (AU). Cuando las vellosidades placentarias se obliteran, disminuye la velocidad de su flujo durante la diástole, pudiendo llegar a estar ausente o incluso reverso. Tal aumento de la impedancia permite inferir las resistencias que encuentra el flujo sanguíneo en la unidad fetoplacentaria.

Se trata de la única medida capaz de proporcionar además información sobre el pronóstico para el manejo del CIR, pues el flujo reverso en la AU se asocia a un resultado perinatal adverso de forma independiente a la prematuridad. ⁽⁹⁾

- También resulta útil la evaluación del índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas (AUt), Su elevación es el resultado de un error en la invasión trofoblástica de las arterias espirales, causante de su vasoconstricción y pérdida de distensibilidad que impide un flujo continuo a velocidad óptima durante la diástole y dificulta el paso de oxígeno y nutrientes al feto.

- A diferencia de la ecografía Doppler en la arteria umbilical, su capacidad para predecir la mortalidad perinatal es más limitada.

- La arteria cerebral media (ACM), en cambio, es responsable de suministrar aproximadamente el 80% del flujo sanguíneo cerebral en situación fisiológica y de compensar mediante mecanismos de vasodilatación la situación de hipoxemia progresiva que pueden sufrir los fetos con CIR.

Este fenómeno de preservación cerebral y redistribución de los aportes se traduce en la disminución de su IP, asociada al desarrollo de resultados perinatales adversos especialmente en los CIR de inicio tardío. ⁽¹⁰⁾

- Además, la medición del índice cerebro-placentario (ICP) es interesante por su capacidad para cuantificar la redistribución del gasto cardíaco al evaluar las resistencias cerebrales y sistémicas simultáneamente. Es el resultado de dividir el IP de la ACM entre el IP de la AU.

- Por otra parte, las alteraciones en la onda Doppler del Ductus venoso (DV) suelen tener lugar únicamente en estadios avanzados de compromiso fetal. La ausencia de flujo o el flujo reverso durante la contracción auricular (onda a) se considera un signo de acidemia inminente y muerte fetal, y generalmente se observa después de haber apreciado un flujo invertido en la AU. Por esta razón, será considerado incluso de forma aislada, un indicador suficiente para finalizar la gestación independientemente de la edad gestacional. ^(10,11)

- Asimismo, otro vaso que puede ser valorado mediante la ecografía Doppler es el Istmo aórtico. Este refleja el equilibrio entre la impedancia cerebral y la del sistema vascular sistémico. Así que, ante un aumento de las resistencias vasculares placentarias y una disminución de las cerebrales, su flujo puede revertirse de su sentido fisiológico anterógrado, considerándose un signo de deterioro fetal avanzado, más frecuente en el CIR de inicio precoz frente al tardío. No obstante, aunque puede aportar información para el manejo del CIR, todavía se requieren estudios adicionales para evaluar su capacidad de predicción de morbilidad neurológica y considerar así la existencia de un flujo reverso como indicación para finalizar la gestación de forma temprana. ⁽¹²⁾

- Por último, en cuanto a la secuencia de cambios hemodinámicos objetivables en el Doppler, cabe mencionar que, a pesar de que el CIR es una entidad heterogénea habitualmente los cambios descritos progresan de forma más rápida en aquellos casos de inicio temprano en la gestación (menos de 32 semanas de edad gestacional) y con una gravedad creciente de insuficiencia placentaria frente a aquellos que cursan con un desarrollo más tardío y, generalmente, lento. ^(9,11)

3.6.3 Registro cardiotocográfico

El RCTG consiste en la medición electrónica de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) y de las contracciones uterinas por medio de transductores que registran la información obtenida en un papel para su estudio.

Dado que la respuesta cardíaca del feto constituye un proceso dinámico, el análisis del registro deberá ser evolutivo, estudiando el trazado de forma continua, regular y teniendo en cuenta el contexto clínico particular de cada gestación. Las semanas de edad gestacional, así como la existencia de factores de riesgo intrauterinos o malformaciones fetales condicionarán la aparición de patrones anómalos, entre otros. ⁽⁹⁾

Se evaluarán diferentes elementos que se resumen brevemente a continuación.

- *Línea de base:* Es el promedio de la FCF en ausencia de cambios periódicos o movimientos fetales. Suele estar entre los 110 y los 160 latidos por minuto (lpm). Se considerará taquicardia cuando los valores superen los 160 lpm durante más de 10 minutos y bradicardia con valores inferiores a 110 lpm durante más de 10 minutos.

- *Variabilidad*: son las fluctuaciones de la FCF secundarias a la interacción entre el sistema nervioso simpático, parasimpático y las ramas del sistema nervioso autónomo. Se considera normal entre 5 y 25 lpm.
- *Aceleraciones*: son aquellos aumentos abruptos de la FCF por encima de la línea de base que ocurren en menos de 30 segundos. Para llamarse aceleración el pico debe sobrepasar los 15 lpm y debe durar al menos 15 segundos desde el comienzo hasta el retorno a la línea de base
- *Deceleraciones*: episodios de disminución de la FCF por debajo de la línea de base de amplitud mayor o igual a 15 lpm y duración mayor o igual a 15 segundos, pero inferior a 2 minutos.

Teniendo en cuenta todas estas variables, el monitoreo fetal puede clasificarse en 3 categorías: normal o con hallazgos tranquilizadores (I), sospechoso o con registro no tranquilizador (II) y patológico (III) en relación con el riesgo teórico de hipoxemia (0%, 10-20% y >50%, respectivamente). En función del registro obtenido, se llevarán a cabo intervenciones de distinta índole con mayor o menor nivel de urgencia.

Así, una identificación oportuna de un patrón preocupante permite planificar adecuadamente la vigilancia del embarazo y el momento óptimo del parto, con el objetivo de mejorar los resultados neonatales. Es ahí donde reside la eficacia del método. No obstante, el RCTG debe ser interpretado por personal suficientemente cualificado con el objeto de disminuir aquellas intervenciones innecesarias e invasivas.

(9,13)

3.7 Clasificación

La clasificación del CIR propuesta por Figueras et al. es la más ampliamente utilizada en nuestro medio y tiene en cuenta la estimación del peso fetal, la evaluación Doppler y el RCTG. Todos los hallazgos de la ecografía Doppler deberán confirmarse al menos en 2 ocasiones, separadas de 12 horas como mínimo. ⁽¹⁴⁾

Se diferencian 4 estadios:

Estadio I: Forma más incipiente y leve del CIR. Hace referencia a un PFE muy pequeño o insuficiencia placentaria moderada. Presenta pronóstico favorable, aunque requiere monitorización semanal.

- Feto extremadamente PEG (< p3), sin importar el Doppler
- Feto PEG (< p10) con Doppler materno alterado: IP AUt > p95
- Alteraciones leves del Doppler fetal:
 - IP AU > p95
 - IP ACM < p5
 - ICP < p5

Estadio II: Insuficiencia placentaria grave y riesgo de deterioro fetal. Asocia un pronóstico intermedio y precisa monitorización 2 veces a la semana

- Flujo tele diastólico ausente en AU.

Estadio III: Deterioro fetal avanzado con baja sospecha de acidosis fetal. Pronóstico grave y alto riesgo de compromiso fetal. Debe monitorizarse cada 24-48 horas.

- Flujo reverso en AU
- IP del ductus venoso (DV) > p95

Estadio IV: Alta sospecha de acidosis con riesgo de muerte fetal inminente; pronóstico muy grave y necesidad de monitorización cada 24 horas.

- Deceleraciones espontáneas en RCTG
- Variabilidad a corto plazo < 3 ms en RCTG computarizado
- Flujo revertido en la onda "a" del DV (ductus venoso)

3.8 Relevancia clínica y pronóstica

El crecimiento fetal anormal durante la gestación ha sido asociado a mayor morbilidad perinatal como consecuencia directa de los cambios fisiopatológicos que determinan esta condición, así como la prematuridad asociada a su manejo.

Es conocido que los fetos con CIR presentan un mayor riesgo de complicaciones perinatales que incluyen mayor número de inducciones, pérdida del bienestar fetal en el parto, mayor número de cesáreas y aumento de morbilidad fetal y neonatal, además de la prematuridad ya mencionada. ^(15,16)

También existen numerosos trabajos que demuestran que el CIR se relaciona con patología futura, con una reducción ponderoestatural posnatal e incluso, en los casos más precoces, con alteraciones en el desarrollo neurológico, metabólico y cardiovascular a largo plazo. ⁽¹⁷⁾

Es por ello por lo que cuando existe una sospecha obstétrica, ésta debe confirmarse, determinar la causa probable, evaluar la gravedad y asesorar a la gestante.

Además, será crucial la monitorización fetal para vigilar de cerca su crecimiento y bienestar e identificar cuáles pueden beneficiarse de un parto prematuro, y determinar así el momento y la vía óptimos para el mismo. ^(15;16)

3.9 Tratamiento

No se conocen actualmente estrategias terapéuticas que mejoren eficazmente la función placentaria ni que promuevan el desarrollo del peso fetal.

El manejo consiste principalmente en mantener una actitud expectante tras el diagnóstico, prestando especial atención a la monitorización fetal para definir en qué momento debe finalizar el embarazo. El cuándo y el cómo es, sin duda, un aspecto controvertido, por lo que se deberá encontrar un equilibrio entre los riesgos de la prematuridad y la morbilidad esperada para condición fetal. ^(6,14)

4.JUSTIFICACIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino (CIR) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente cuando se asocia con nacimiento prematuro.

Si bien ambos factores, por separado, implican riesgos significativos para la salud neonatal, su combinación puede multiplicar la posibilidad de desenlaces adversos, incluyendo complicaciones respiratorias, neurológicas, metabólicas y una mayor probabilidad de ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, los efectos diferenciales entre prematuros con CIR y aquellos sin esta condición aún no están completamente definidos.

Por ello, este estudio se propone analizar de forma comparativa la morbilidad y mortalidad perinatal entre prematuros con y sin CIR en una cohorte retrospectiva, con el objetivo de aportar evidencia local que permita optimizar el seguimiento prenatal, la toma de decisiones obstétricas y la planificación del manejo neonatal, mejorando así los desenlaces perinatales en este grupo de alto riesgo.

5.OBJETIVOS

Objetivo general:

- Comparar la morbilidad y mortalidad perinatal entre recién nacidos prematuros menores de 32 SEM con diagnóstico prenatal de restricción del crecimiento intrauterino (CIR) y aquellos sin CIR, en una cohorte retrospectiva, con el fin de identificar diferencias clínicas relevantes que orienten el manejo perinatal

Objetivos específicos:

- Evaluar la incidencia de complicaciones perinatales en prematuros con CIR versus sin CIR; por ejemplo, de DBP, enterocolitis Necrosante (NEC) y sepsis, entre otras.
- Explorar factores pronósticos asociados a peor evolución neonatal dentro del subgrupo con CIR.
- Comparar la tasa de mortalidad perinatal entre prematuros con y sin CIR, considerando variables gestacionales y clínicas asociadas

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, de cohortes, retrospectivo.

Se analizó una cohorte histórica de neonatos prematuros con edad gestacional inferior a 32 semanas nacidos en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, entre los años 2015 y 2024. No se han llevado a cabo procedimientos asistenciales ni experimentales.

6.2 Recogida de datos

La búsqueda de pacientes se llevó a cabo empleando el programa *Neosoft*, una base de datos utilizada en la Unidad de Neonatología y desarrollada por la Sociedad Española de Neonatología.

Inicialmente se utilizaron como filtros de búsqueda “edad gestacional inferior a 32 semanas” y “fecha de nacimiento entre enero de 2.015 y junio de 2.024”.

Se seleccionaron 40 pacientes con edad gestacional inferior a las 32 semanas que presentaban diagnóstico prenatal de crecimiento intrauterino restringido (CIR) y aleatoriamente 80 pacientes que carecían de tal diagnóstico de la misma edad gestacional, 2 por cada paciente CIR con un máximo de 6 meses de diferencia de edad.

A partir de la información obtenida en dicho programa y tras revisar la historia clínica electrónica de los pacientes seleccionados, se completó la base de datos sobre la que se sustenta el estudio en una hoja de cálculo de Excel, incluida en Microsoft Office 2024 para Windows.

A continuación, se enumeran las variables seleccionadas de cada paciente para la elaboración de la base de datos:

- **Epidemiológicas:** sexo, gestación múltiple, edad gestacional, días de estancia en la unidad, edad postmenstrual corregida al alta, peso al nacimiento.
- **Prenatales:** corticoterapia prenatal completa (2 o más dosis de corticoides prenatales), corioamnionitis, rotura prolongada de membranas (superior a 18 horas), preeclampsia materna.
- **Perinatales:** parto por cesárea, necesidad de intubación en paritorio, administración de adrenalina en paritorio, Apgar al primer minuto y a los 5 minutos, peor cifra de exceso de base (EB) en las primeras 12 horas de vida, mínima y máxima FiO2 en las primeras 12 horas de vida, índice de CRIB, hematocrito al ingreso.

- **Clínicas:**
 - Hemodinámicas: uso de fármacos inotrópicos en la primera semana de vida, existencia de ductus arterioso permeable hemodinámicamente significativo y tratamiento (médico y tipo de fármaco o quirúrgico).
 - Respiratorias: necesidad de ventilación invasiva y días de uso, necesidad de soporte respiratorio no invasivo y días de uso, días totales de ventilación (invasiva y no invasiva), días de oxigenoterapia, días totales de soporte ventilatorio (ventilación invasiva, no invasiva y oxigenoterapia), ventilación de alta frecuencia, administración de surfactante, administración en sala de partos y dosis administradas.
 - Metabólico-digestivas: duración de la nutrición parenteral.
 - Infecciosas: administración de antibioterapia durante la primera semana y duración de esta, días totales de antibioterapia.
 - Hematológicas: número total de transfusiones recibidas.
- **Complicaciones de la prematuridad:** sepsis precoz (con menos de 72 horas de vida), sepsis tardía (con más de 72 horas de vida), cirugía mayor (diferente a la del ductus arterioso), displasia broncopulmonar (DBP), displasia broncopulmonar moderada-grave, enterocolitis necrosante (NEC), retinopatía que precise tratamiento, hemorragia intraventricular grave (grado III-IV), leucomalacia periventricular, éxitus, éxitus o displasia broncopulmonar moderada-grave necesidad de oxígeno y/o soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM).

6.3 Análisis estadístico

Una vez completada la base de datos, se realizó el análisis estadístico de los mismos, empleando el programa SPSS versión 30.0.0 para Windows.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio.

Para las variables cuantitativas se emplearon, en primer lugar, pruebas de normalidad (Test de Kolmogórov-Smirnov) para comprobar el tipo de distribución de la muestra para cada variable. Una vez realizado este procedimiento, se calcularon la media y la desviación para aquellas que cumplían el supuesto de normalidad y la mediana y el rango intercuartílico para las que no lo cumplían.

Las variables cualitativas o categóricas se expresaron como porcentajes y se elaboraron gráficos sectoriales y de barras para mostrar los resultados.

Posteriormente se realizó un análisis comparativo por subgrupos en función de la existencia de diagnóstico prenatal de CIR.

Se elaboraron tablas de contingencia para comparar las variables categóricas en ambos subgrupos y establecer diferencias estadísticamente significativas mediante Chi-cuadrado. Asimismo, se calculó el riesgo relativo atribuible a estas diferencias.

La comparación de medias de las variables cuantitativas con distribución paramétrica o normal se realizó mediante la t de Student en el caso de igualdad de varianzas y t de Welch para varianzas desiguales.

Después, para el análisis de las variables cuantitativas sin distribución normal, se aplicó la prueba de *U Mann-Whitney*.

Se estableció que para alcanzar significación estadística el valor p en contraste de hipótesis debía ser menor a 0,05.

Además, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística para seis variables que habían mostrada relevancia clínica y significación estadística en el análisis bivalente, con el objeto de comprobar si el diagnóstico CIR continuaba comportándose como un factor de riesgo independiente al ajustar cada modelo por posibles factores de confusión.

Las variables elegidas fueron el uso de fármacos inotrópicos la primera semana de vida, la necesidad de ventilación invasiva, la DBP moderada-grave, la enterocolitis Necrosante (NEC), la retinopatía del prematuro tributaria de tratamiento y la variable combinada de Éxitus o DBP moderada-grave.

La adecuación de cada modelo se evaluó mediante indicadores de bondad de ajuste, incluyendo la R de Nagelkerke y la prueba de Hosmer-Lemeshow.

6.4 Aspectos éticos

El presente trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) (Anexo 1), en su reunión del día 12/02/2025, Acta N.º 03/2025.

El comité acepta la exención de consentimiento para la recogida de datos al tratarse de un estudio retrospectivo que incluye pacientes seleccionados durante un largo periodo de tiempo y ya dados de alta.

La privacidad y el anonimato de los participantes se ha preservado en todo momento, cumpliendo con la normativa vigente en materia de confidencialidad y protección de datos. La revisión de datos se obtuvo mediante el uso de credenciales autorizadas para el personal médico en el sistema informático del servicio de salud de Aragón (Historia Clínica Electrónica – HCE SALUD).

Además, el presente estudio no implica ningún riesgo para la integridad de los pacientes dado que no se ha llevado a cabo ninguna intervención sobre los mismos.

Los investigadores afirman no tener ningún conflicto de intereses relacionado con el tema a estudio.

Este trabajo no ha recibido ninguna financiación.

6.5 Limitaciones y fortalezas

Este trabajo presenta varias fortalezas. En primer lugar, aborda una patología de gran relevancia clínica como es el CIR en neonatos prematuros, un grupo especialmente vulnerable. El diseño comparativo entre prematuros con y sin CIR permite identificar con claridad el impacto de este diagnóstico sobre la morbilidad perinatal.

Además, el diseño de cohortes, aunque retrospectivo, permite establecer asociaciones relevantes y calcular medidas de efecto como odds ratios, aportando solidez al análisis estadístico. Otro aspecto positivo es la amplitud de desenlaces clínicos contemplados, que proporcionan una visión global del impacto del CIR sobre la salud neonatal.

No obstante, también existen algunas limitaciones. Entre ellas se encuentra el diseño retrospectivo, que puede conllevar sesgos relacionados con la calidad de los registros, así como con la selección de los casos.

También cabe mencionar en este apartado el tamaño muestral, pues un número reducido de casos puede dificultar la identificación de diferencias significativas entre grupos o variables relevantes, conducir a resultados poco concluyentes o incluso pasar por alto efectos que sí existen en la población.

7. RESULTADOS:

Se analizaron un total de 120 recién nacidos prematuros. La muestra la dividimos en dos grupos según si presentaban diagnóstico prenatal de CIR (n=40) o carecían del mismo (n=80).

7.1 Análisis descriptivo

Para establecer las medidas adecuadas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas, se realizaron pruebas de normalidad (Anexo 2). Solo 3 de las variables seguían una distribución normal: la edad gestacional, los días de estancia en la unidad de neonatología y el peor registro de EB en las primeras 12 horas de vida.

A continuación, se recogen las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas recogidas (Tabla 1 y 2).

Tabla 1: Resultados descriptivos variables cuantitativas con distribución normal						
	Media			Desviación estándar		
	Todos (n=120)	CIR (n=40)	No CIR (n=80)	Todos (n=120)	CIR (n=40)	No CIR (n=80)
Edad gestacional	29,20	29,41	29,10	2,00	2,07	1,97
Días de estancia	53,87	60,88	50,36	28,51	36,20	23,24
Peor EB a las 12 hdv	-4,50	-5,88	-3,81	5,64	7,23	4,55

CIR: crecimiento intrauterino restringido; EB: Exceso de base; Hdv: horas de vida.

Tabla 2: Resultados descriptivos variables cuantitativas con distribución No normal						
	Mediana			Rango intercuartílico		
	Todos (n=120)	CIR (n=40)	No CIR (n=80)	Todos (n=120)	CIR (n=40)	No CIR (n=80)
Edad postmenstrual corregida al alta	29,35	38,21	34,75	3,57	6,28	2,89
Peso recién nacido	1.013,50	730,00	1.120,00	400,00	300,00	299,00
APGAR minuto 1	6,00	5,00	6,50	4,75	4,00	3,50
APGAR minuto 5	8,00	7,50	9,00	2,00	3,00	1,00
FiO2 mínima 12 horas de vida	21,00	21,00	21,00	0,00	0,00	0,00
FiO2 máxima 12 horas de vida	35,00	40,00	33,00	22,75	33,75	22,00
CRIB	2,00	6,50	1,00	5,00	6,00	1,50
Hematocrito ingreso	47,55	48,15	47,30	8,35	9,60	7,05
N.º Transfusiones	0,00	2,00	0,00	2,00	4,00	1,00
Días VI	0,00	0,42	0,00	1,00	3,75	0,23
Dosis de surfactante	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00
Días CPAP	5,00	4,00	6,00	16,75	16,50	17,50
Días VI+VNI	7,00	9,00	6,00	25,12	44,38	19,50
Días oxigenoterapia	0,18	4,00	0,00	11,75	17,50	8,68
Días VI + VNI + oxigenoterapia	13,50	26,64	11,00	38,00	53,00	30,00
Días antibioterapia 1ª semana de vida	3,00	4,00	3,00	4,00	4,75	3,00
Duración nutrición parenteral	7,00	10,00	7,00	8,00	14,75	6,00
Duración total antibioterapia	3,00	4,00	3,00	4,00	4,75	3,00

CIR: crecimiento intrauterino restringido; VI: ventilación invasiva; VNI: ventilación no invasiva

En la siguiente tabla se recogen las proporciones de las variables cualitativas (Tabla 3).

Tabla 3: Distribución porcentual de variables cualitativas					
			Todos (n=120)	CIR (n=40)	No CIR (n=80)
Epidemiológicas	Sexo	Masculino	48.3% (n = 58)	52.5% (n = 21)	46.3% (n = 37)
		Femenino	51.7% (n = 62)	47.5% (n = 19)	53.7% (n = 43)
	Gestación múltiple	Sí	33.3% (n = 40)	20% (n = 8)	40% (n = 32)
		No	66.7% (n = 80)	80% (n = 32)	60% (n = 48)
Prenatales	Corticoterapia prenatal completa	Sí	76.7% (n = 92)	92.5% (n = 37)	68.7% (n = 55)
		No	23.3% (n = 28)	7.5% (n = 3)	31.3% (n = 25)
	Corioamnionitis	Sí	6.7% (n = 8)	0% (n = 0)	10% (n = 8)
		No	93.3% (n = 112)	100% (n = 40)	90% (n = 72)
	Bolsa rota > 18 horas	Sí	10.8% (n = 13)	2.5% (n = 1)	1% (n = 1)
		No	89.2% (n = 107)	97.5% (n = 39)	85% (n = 68)
Preeclampsia	Sí	14.2% (n = 17)	27.5% (n = 11)	7.5% (n = 6)	
	No	85.8% (n = 103)	72.5% (n = 29)	92.5% (n = 74)	
Perinatales	Cesárea	Sí	71.7% (n = 86)	95% (n = 38)	60% (n = 48)
		No	28.3% (n = 34)	5% (n = 2)	40% (n = 32)
	Intubación en paritorio	Sí	28.3% (n = 34)	42.5% (n = 17)	21.3% (n = 17)
		No	71.7% (n = 86)	57.5% (n = 23)	78.7% (n = 63)
	Adrenalina en paritorio	Sí	5.8% (n = 7)	7.5% (n = 3)	5% (n = 4)
		No	94.2% (n = 113)	92.5% (n = 37)	95% (n = 76)
Surfactante en sala de partos	Sí	9.2% (n = 11)	12.5% (n = 5)	7.5% (n = 6)	
	No	90.8% (n = 109)	87.5% (n = 35)	92.5% (n = 74)	
Clínicas	Fármacos inotrópicos 1ª sdv	Sí	27.5% (n = 33)	42.5% (n = 17)	20% (n = 16)
		No	72.5% (n = 87)	57.5% (n = 23)	80% (n = 64)
	DAP Hemodinámicamente sig.	Sí	28.3% (n = 34)	30% (n = 12)	27.5% (n = 22)
		No	71.7% (n = 86)	70% (n = 28)	72.5% (n = 58)
	Tto. Fº Ductus arterioso permeable	Ninguno	77.5% (n = 93)	75% (n = 30)	78.7% (n = 63)
		Ibuprofeno	13.3% (n = 16)	7.5% (n = 3)	16.3% (n = 13)
		Paracetamol	9.2% (n = 11)	17.5% (n = 7)	5% (n = 4)
	Cirugía DAP	Sí	6.7% (n = 8)	2.5% (n = 1)	8.8% (n = 7)
		No	93.3% (n = 112)	97.5% (n = 39)	91.2% (n = 73)
	Ventilación invasiva	Sí	37.5% (n = 45)	57.5% (n = 23)	27.5% (n = 22)
		No	62.5% (n = 75)	42.5% (n = 17)	72.5% (n = 58)
	Soporte no invasivo	Sí	94.2% (n = 113)	90% (n = 36)	96.3% (n = 77)
		No	5.8% (n = 7)	10% (n = 4)	3.7% (n = 3)
	Surfactante	Sí	45% (n = 54)	52.5% (n = 21)	41.3% (n = 33)
		No	55% (n = 66)	47.5% (n = 19)	58.8% (n = 47)
Alta frecuencia	Sí	10% (n = 12)	15% (n = 6)	7.5% (n = 6)	
	No	90% (n = 108)	85% (n = 34)	92.5% (n = 74)	
Antibioterapia 1ª semana	Sí	95.8% (n = 115)	97.5% (n = 39)	95% (n = 76)	
	No	4.2% (n = 5)	2.5% (n = 1)	5% (n = 4)	
Complicaciones	Sepsis precoz	Sí	5.8% (n = 7)	10% (n = 4)	3.8% (n = 3)
		No	94.2% (n = 113)	90% (n = 36)	96.2% (n = 77)
	Sepsis tardía	Sí	24.2% (n = 29)	30% (n = 12)	21.3% (n = 17)
		No	75.8% (n = 91)	70% (n = 28)	78.7% (n = 63)
	DBP	Sí	31.7% (n = 38)	40% (n = 16)	27.5% (n = 22)
		No	68.3% (n = 82)	60% (n = 24)	72.5% (n = 58)
	DBP moderada-grave	Sí	14.2% (n = 17)	32.5% (n = 13)	5% (n = 4)
		No	85.8% (n = 103)	67.5% (n = 27)	95% (n = 76)
	Enterocolitis necrosante	Sí	8.3% (n = 10)	17.5% (n = 7)	3.7% (n = 3)
		No	91.7% (n = 110)	82.5% (n = 33)	96.3% (n = 77)
	Otra Cirugía mayor	Sí	8.3% (n = 10)	10% (n = 4)	7.5% (n = 6)
		No	91.7% (n = 110)	90% (n = 36)	92.5% (n = 74)
	Retinopatía tributaria de Tto.	Sí	5.8% (n = 7)	12.5% (n = 5)	2.5% (n = 2)
		No	94.2% (n = 113)	87.5% (n = 35)	97.5% (n = 78)
	Exitus	Sí	10.8% (n = 13)	15% (n = 6)	8.8% (n = 7)
		No	89.2% (n = 107)	85% (n = 34)	91.2% (n = 73)
	Exitus o DBP moderada-grave	Sí	25.8% (n = 31)	47.5% (n = 19)	15% (n = 12)
		No	74.2% (n = 89)	52.5% (n = 21)	85% (n = 68)
Hemorragia intraventricular grave	Sí	6.7% (n = 8)	7.5% (n = 3)	6.3% (n = 5)	
	No	93.3% (n = 112)	92.5% (n = 37)	93.7% (n = 75)	
Leucomalacia periventricular	Sí	2.5% (n = 3)	2.5% (n = 1)	2.5% (n = 2)	
	No	97.5% (n = 117)	97.5% (n = 39)	97.5% (n = 78)	
CIR: crecimiento intrauterino restringido; Sdv: semanas de vida; DBP: displasia broncopulmonar; Sig: significativo Tto: tratamiento					

CIR: crecimiento intrauterino restringido; Sdv: semanas de vida; DBP: displasia broncopulmonar; Sig: significativo, Tto: tratamiento

Entre las variables epidemiológicas encontramos una distribución por sexo del 51,7% mujeres y frente al 48,3% varones (Figura 1); la edad gestacional media fue de 29,2 semanas de edad gestacional \pm 2DE y la media del peso de recién nacido fue de 1013,50 gramos con un rango intercuartílico de 400,00 gramos

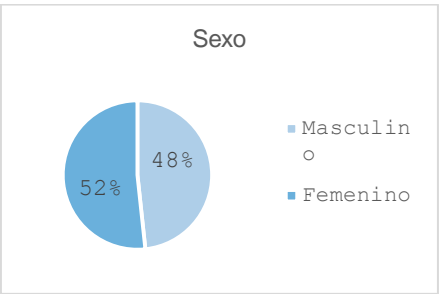


Figura 1: Gráfico de sectores. Distribución de sexo en la muestra

El 33,3% fueron gestaciones múltiples (Figura 2). En un 71,7% se realizó cesárea (Figura 3). En el 76,7% de los casos se realizó administró un ciclo completo de corticoides prenatales (Figura 4). El 14,2% de las gestantes presentaba diagnóstico de preeclampsia (Figura 5) y solo en 6,7% de los casos se realizó diagnóstico de corioamnionitis (Figura 6). En un 10,8% existió una rotura prolongada de membranas (superior a 18 horas) (Figura 7).

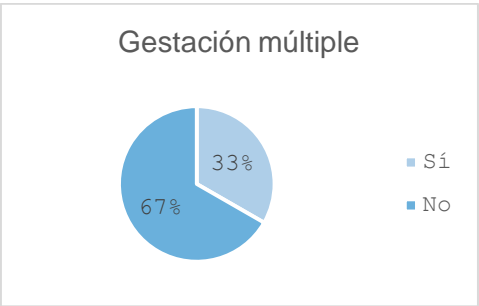


Figura 2: Gráfico de sectores. Distribución de cesárea en la muestra.

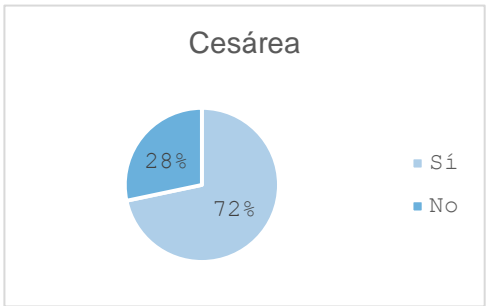


Figura 3: Gráfico de sectores. Distribución de gestación múltiple en la muestra.

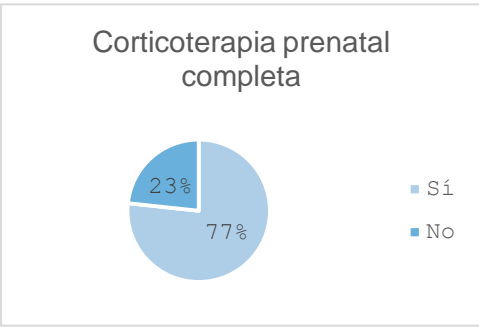


Figura 4: Gráfico de sectores. Distribución de corticoterapia prenatal completa en la muestra.

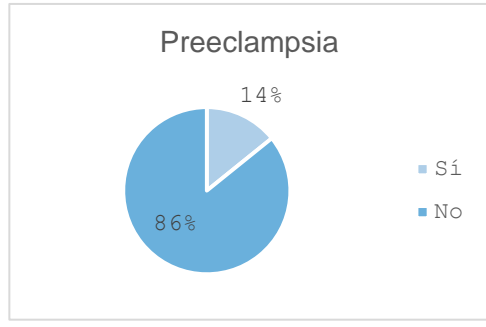


Figura 5. Gráfico de sectores. Distribución de preeclampsia en la muestra.

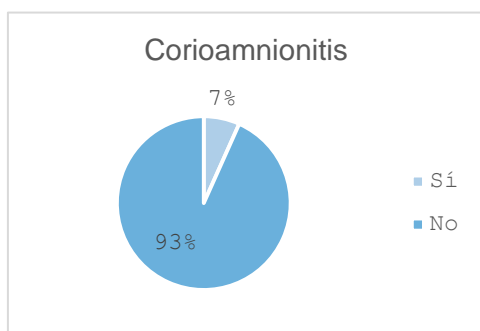


Figura 6. Gráfico de sectores. Distribución de corioamnionitis en la muestra.

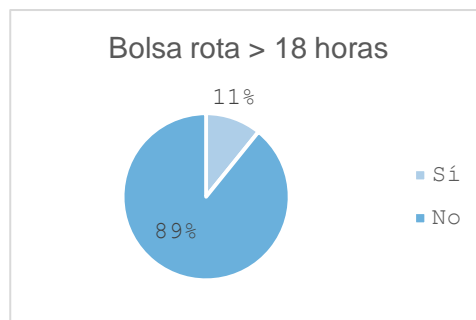


Figura 7. Gráfico de sectores. Distribución de bolsa rota prolongada (>18h) en la muestra.

En cuanto a las variables perinatales, en paritorio, hasta un 28,3% precisó intubación (Figura 8) y un 5,8% administración de adrenalina (Figura 9). La mediana del Apgar al primer minuto de vida resultó de 6 con un rango de 4,75; al quinto minuto de vida de 8 con rango de 2. En las primeras 12 horas de vida, la mediana de FiO2 mínima precisada fue 21% y de FiO2 máxima fue 35% con un rango de 22.75%.

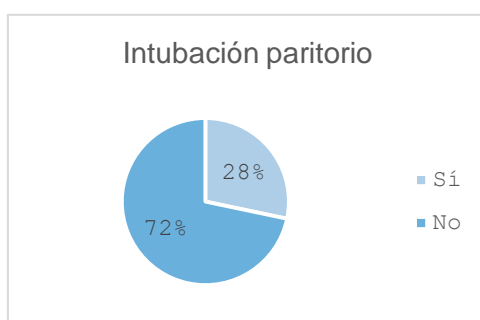


Figura 8. Gráfico de sectores. Distribución de intubación en paritorio en la muestra.

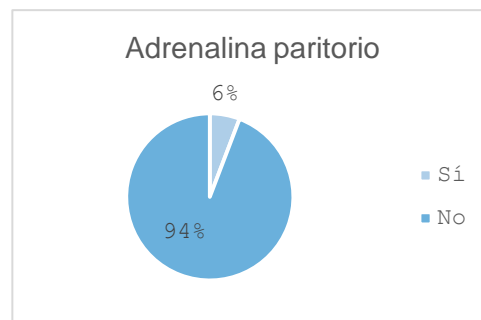


Figura 9. Gráfico de sectores. Distribución de adrenalina en paritorio en la muestra.

La media del peor exceso de base (EB) en las primeras 12 horas de vida fue $-4,50 \pm 5,64$ DE. La mediana de puntuación en el índice CRIB fue 2 con un rango de 5.

La media de estancia fue de 53,87 días $\pm 28,51$ DE.

Respecto al compromiso hemodinámico, el 25,7% precisó soporte vasoactivo con fármacos inotrópicos durante la primera semana de vida (Figura 10). El 28,3% presentó un DAP con repercusión hemodinámica (Figura 11). Un 13,3% precisó tratamiento con ibuprofeno, un 9,2% con paracetamol y un 6,7% cierre quirúrgico. Únicamente en un 8,3% se realizó otra cirugía mayor adicional.

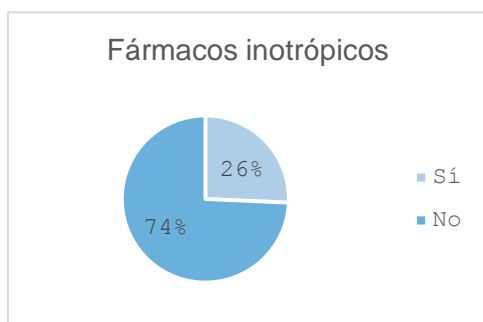


Figura 10. Gráfico de sectores. Distribución de uso de fármacos inotrópicos durante la primera semana de vida en la muestra

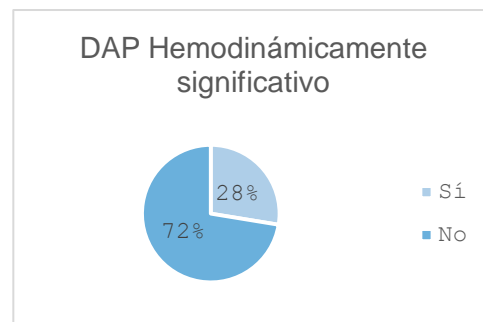


Figura 11: Gráfico de sectores. Distribución de DAP hemodinámicamente significativo en la muestra.

Evaluando el soporte respiratorio, en el 45% de los casos se administró surfactante (Figura 12) y en el 9,2% la técnica se realizó en la sala partos (Figura 13). El 37,5% precisó soporte respiratorio invasivo (Figura 14) y hasta el 94,2% soporte no invasivo (Figura 15). Únicamente el 10% recibió ventilación de alta frecuencia.

La mediana de días con CPAP fue de 5 con un rango de 16,75 La mediana de días con VI+VNI fue de 7 con un rango de 25,12. La mediana de días con oxigenoterapia fue 0,18 con un rango de 11,75. La mediana de días con VI + VNI + O2 fue de 13,50 con un rango de 38.

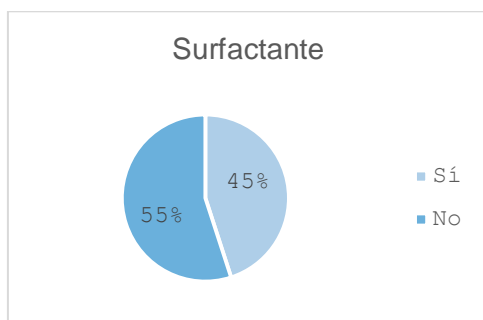


Figura 12. Gráfico de sectores. Distribución de administración de surfactante en la muestra



Figura 13. Gráfico de sectores. Distribución de administración de surfactante en paritorio en la muestra

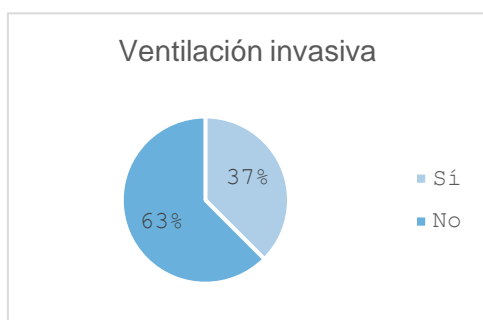


Figura 14. Gráfico de sectores. Distribución de ventilación invasiva en la muestra

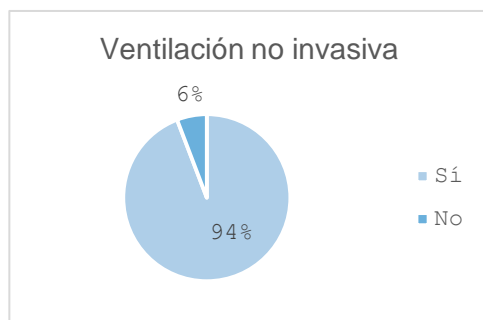


Figura 15. Gráfico de sectores. Distribución de ventilación no invasiva en la muestra

Además, la mediana de hematocrito al ingreso fue 47,55% con un rango de 2%. La mediana de transfusiones recibidas fue 2 con un rango de 2.

La mediana de días de antibioterapia administrada durante la primera semana de vida fue de 3 con un rango de 4, coincidiendo en ambas medidas con la duración total de la antibioterapia. Solo el 5,8% de los pacientes sufrieron una sepsis precoz (<72 horas de vida) y un 24,2% una sepsis tardía.

La mediana de duración total de nutrición parenteral fue de 7 días con un rango de 8 días.

Con respecto a las complicaciones evolutivas (Figura 16), hasta un 31.7% de los casos desarrolló displasia broncopulmonar, y un 14.2% del total de grado moderado-grave.

En un 6.7% se objetivó hemorragia intraventricular grave (grado III-IV); un 5.8% desarrolló retinopatía tributaria de tratamiento y únicamente en un 2.5% leucomalacia periventricular.

Se realizó diagnóstico de enterocolitis Necrosante en un 8.3% de los pacientes.

Un 10.8% fueron éxitus y hasta un 25.8% fueron éxitus o desarrollaron DBP moderada-grave.

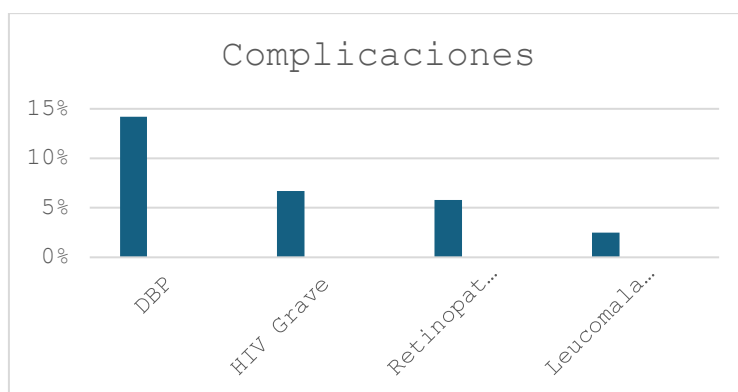


Figura 16. Diagrama de barras. Distribución de las complicaciones de la prematuridad en la muestra. (DBP: Displasia broncopulmonar; HIV: Hemorragia intraventricular).

7.2 Análisis comparativo

A pesar de tratarse de un diseño de cohortes y no ser objeto principal de nuestro estudio, inicialmente analizamos la asociación entre variables prenatales cualitativas y el diagnóstico de CIR como variable dependiente. Los resultados obtenidos se incluyen a continuación, si bien no alcanzan relevancia clínica clara, por motivos de transparencia y completitud del análisis (Tabla 4).

Posteriormente, la variable del diagnóstico de CIR se comportó como independiente al analizar su asociación con variables perinatales y de evolución durante la hospitalización; cumpliendo así con el cometido de nuestra investigación y respondiendo al diseño establecido (Tabla 5).

Las tablas de contingencia elaboradas muestran las frecuencias relativas en los subgrupos "CIR" y "No CIR". También revelan si la diferencia entre ambas cohortes se considera estadísticamente significativa. Para ello, se ha utilizado la prueba de *Chi Cuadrado* y la prueba de *Fisher*, ésta última para aquellas variables con frecuencias esperadas inferiores a 5.

Se ha invertido la presentación de la tabla colocando la variable independiente en columnas para una mejor presentación visual de los datos. Los porcentajes relativos a cada recuento hacen referencia a la frecuencia dentro de la variable "CIR".

Tabla 4. Tabla de contingencia variables prenatales en relación con el diagnóstico CIR

		CIR		p de significación estadística	OR	IC 95%	
		Sí (n=40)	NO (n=80)			Mínimo	Máximo
Sexo	Masculino	52,5% (n=21)	46,3% (n=37)	0,518	0,779	0,364	1,665
	Femenino	47,5% (n=19)	53,7% (n=43)				
Gestación múltiple	Sí	20% (n=8)	40% (n=32)	0,028	0,375	0,153	0,917
	No	80% (n=32)	60% (n=48)				
Corticoides completos	Sí	92,5% (n=37)	68,7% (n=55)	0,03 *	5,606	1,578	19,922
	No	7,5% (n=3)	31,3% (n=25)				
Corioamnionitis	Sí	0% (n=0)	10% (n=8)	0,051 *	0,643	0,560	0,738
	No	100% (n=40)	90% (n=72)				
RPM	Sí	2,5% (n=1)	15% (n=12)	0,058 *	0,145	0,018	1,160
	No	97,5% (n=39)	85% (n=68)				
Preeclampsia	Sí	27,5% (n=11)	7,5% (n=6)	0,003 *	4,678	1,583	13,823
	No	72,5% (n=29)	92,5% (n=74)				

*Se empleó Test de Fisher

CIR: crecimiento intrauterino restringido; RPM: rotura prolongada de membranas.

Tabla 5. Tabla de contingencia variables perinatales en relación con el diagnóstico de CIR

			CIR		P de significación estadística (2 colas)	OR	IC Confianza 95%	
			SÍ (n=40)	NO (n=80)			Mínimo	Máximo
Perinatales	Cesárea	Sí	95% (n=38)	60%(n=48)	<0,001 *	12,667	2,853	56,237
		No	5% (n=2)	40%(n=32)				
	Intubación en paritorio	Sí	42.5% (n=17)	21.3%(n=17)	0,015	2,739	1,201	6,248
		No	57.5% (n=23)	78.7%(n=63)				
	Adrenalina en paritorio	Sí	7.5% (n=3)	5%(n=4)	0,685 *	1,541	0,328	7,241
		No	92.5% (n=37)	95%(n=76)				
Clínicas	Fármacos inotrópicos 1ª sdv	Sí	42.5% (n=17)	20%(n=16)	0,009	2,957	1,286	6,797
		No	57.5% (n=13)	80% (n=64)				
	Ventilación invasiva	Sí	57.5% (n=23)	27.5% (n=22)	0,001	3,567	1,609	7,908
		No	42.5% (n=17)	72.5% (n=58)				
	Soporte no invasivo	Sí	90% (n=36)	96.3% (n=77)	0,220 *	0,351	0,075	1,649
		No	10% (n=4)	3.7% (n=3)				
	Surfactante	Sí	52.5% (n=21)	41.3% (n=33)	0,243	1,574	0,733	3,378
		No	47.5% (n=19)	58.8% (n=47)				
	Alta frecuencia	Sí	15% (n=6)	7.5% (n=6)	0,197	2,176	0,654	7,242
		No	85% (n=34)	92.5% (n=74)				
	DBP	Sí	40% (n=16)	27.5% (n=22)	0,165	1,758	0,789	3,914
		No	60% (n=24)	72.5% (n=58)				
	DBP moderada-grave	Sí	32.5% (n=13)	5% (n=4)	<0,001 *	9,148	2,745	30,483
		No	67.5% (n=27)	5% (n=76)				
	Enterocolitis necrosante	Sí	17.5% (n=7)	3.7% (n=3)	0,015 *	5,444	1,326	22,359
		No	82.5% (n=33)	96.3% (n=77)				
	Antibioterapia 1ª sdv	Sí	97.5% (n=39)	95% (n=76)	0,664 *	2,053	0,222	18,995
		No	2.5% (n=1)	5% (n=4)				
	DAP Hemodinámicamente sig.	Sí	30% (n=12)	27.5% (n=22)	0,774	1,130	0,490	2,606
		No	70% (n=28)	72.5% (n=58)				
Complicaciones	Cirugía DAP	Sí	2.5% (n=1)	8.8% (n=7)	0,266 *	0,267	0,032	2,252
		No	97.5% (n=39)	91.2% (n=73)				
	Otra cirugía mayor	Sí	10% (n=4)	7.5% (n=6)	0,730 *	1,370	0,364	5,163
		No	90% (n=36)	92.5% (n=74)				
	Sepsis precoz	Sí	10% (n=4)	3.8%(n=3)	0,220 *	2,852	0,606	13,415
		No	90% (n=36)	96.2%(n=77)				
	Sepsis tardía	Sí	30% (n=12)	21.3% (n=17)	0,291	1,588	0,670	3,763
		No	70% (n=28)	78.7% (n=63)				
	Retinopatía tributaria de Tto.	Sí	12.5% (n=5)	2.5% (n=2)	0,040 *	5,571	1,030	30,122
		No	87.5% (n=35)	97.5% (n=78)				
	Exitus	Sí	15% (n=6)	8.8% (n=7)	0,299	1,840	0,575	5,893
		No	85% (n=34)	91.2% (n=73)				
	Exitus o DBP moderada-grave	Sí	47.5% (n=19)	15% (n=12)	<0,001	5,127	2,142	12,272
		No	52.5% (n=21)	85% (n=68)				
	Hemorragia intraventricular grave	Sí	7.5% (n=3)	6.3% (n=5)	1,000 *	1,216	0,276	5,367
		No	92.5% (n=37)	93.7% (n=75)				
	Leucomalacia periventricular	Sí	2.5% (n=1)	2.5% (n=2)	1,000 *	1,026	0,90	11,676
		No	97.5% (n=39)	97.5% (n=78)				

(Sdv: semanas de vida; DBP: displasia broncopulmonar; DAP: ductus arterioso permeable; Sig: significativo; Tto: tratamiento). *Se empleó Test de Fisher

En la primera parte del análisis, no sería correcto afirmar que la gestación múltiple se comporta como factor protector del CIR dado que su proporción en la muestra no es representativa de la población general, pues no se consideró en la recogida inicial de casos y, en consecuencia, la prevalencia de gestaciones múltiples excede lo esperable. Además, tampoco se debería inferir que los corticoides causan CIR; más bien, los fetos con CIR reciben maduración pulmonar prenatal con corticoides por su ingreso habitual los días previos al parto en las unidades de alto riesgo.

Sin embargo, sí se podría atribuir valor al resultado estadísticamente significativo de la preeclampsia, por tratarse de un factor de riesgo para el CIR ampliamente conocido y descrito; constituyendo, de hecho, su principal causa en nuestro medio.

En la segunda parte del análisis, donde el CIR se comportó como variable independiente, se observaron diferencias estadísticamente significativas para las siguientes variables:

-Cesárea: 95% de partos por cesárea en los CIR frente a un 60% en los No CIR. El diagnóstico de CIR se comporta como un factor de riesgo para la cesárea, con una OR de 12,667 y un intervalo de confianza del 95% de entre 2,853 y 56,237. Es decir, el parto por cesárea en 12,667 veces más frecuente en los neonatos con CIR.

-Intubación en paritorio: 42.5% de casos precisaron intubación en paritorio en los CIR frente a un 21.3% en los No CIR. El diagnóstico de CIR se comporta como un factor de riesgo para la intubación en paritorio, con una OR de 2,739 y un intervalo de confianza del 95% de entre 1,201 y 6,248. Es decir, la intubación en paritorio es 2,739 veces más frecuente en los neonatos con CIR.

-Fármacos inotrópicos en la primera semana de vida: 42.5% de casos precisaron fármacos inotrópicos en la primera semana de vida en los CIR frente a un 20% en los No CIR. El diagnóstico de CIR se comporta como un factor de riesgo para la necesidad de fármacos inotrópicos en la primera semana de vida, con una OR de 2,957 y un intervalo de confianza del 95% de entre 1,286 y 6,797. Es decir, el uso de fármacos inotrópicos en la primera semana de vida es 2,957 veces más frecuente en los neonatos con CIR.

-Ventilación invasiva: 57.5% de casos precisaron ventilación invasiva en los CIR frente a un 27.5% en los No CIR. El diagnóstico de CIR se comporta como un factor de riesgo para la intubación en paritorio, con una OR de 3,567 y un intervalo de confianza del 95% de entre 1,609 y 7,908. Es decir, la ventilación invasiva es 3,567 veces más frecuente en los neonatos con CIR.

-DBP moderada-grave: 32.5% de casos desarrollaron DBP moderada-grave en los CIR frente a un 5% en los No CIR. El diagnóstico de CIR se comporta como un factor de riesgo para el desarrollo de DBP moderada-grave, con una OR de 9,148 y un intervalo de confianza del 95% de entre 2,745 y 30,483. Es decir, la DBP moderada-grave es 9,148 veces más frecuente en los neonatos con CIR.

-Enterocolitis necrosante: 17.5% de casos desarrollaron enterocolitis Necrosante en los CIR frente a un 3.7% en los No CIR. El diagnóstico de CIR se comporta como un factor de riesgo para el desarrollo de ECN, con una OR de 5,444 y un intervalo de confianza del 95% de entre 1,326 y 22,359. Es decir, enterocolitis necrosante es 5,444 veces más frecuente en los neonatos con CIR.

-Retinopatía tributaria de tratamiento: 12.5% de casos desarrollaron retinopatía tributaria de tratamiento en los CIR frente a un 2.5% en los No CIR. El diagnóstico de CIR se comporta como un factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía tributaria de tratamiento, con una OR de 5,571 y un intervalo de confianza del 95% de entre 2,142 y 12,272. Es decir, éxitus o DBP moderada-grave es 9,148 veces más frecuente en los neonatos con CIR.

-Éxitus o DBP moderada-grave: 47.5% de casos sufren éxitus o DBP moderada-grave en los CIR frente a un 15% en los No CIR. El diagnóstico de CIR se comporta como un factor de riesgo para éxitus o DBP moderada-grave, con una OR de 5,127 y un intervalo de confianza del 95% de entre 1,030 y 30,122. Es decir, la retinopatía tributaria de tratamiento es 5,127 veces más frecuente en los neonatos con CIR.

A continuación, para el análisis de las variables cuantitativas con distribución normal, se realizó la prueba de *Levene* para conocer la igualdad de varianzas, asumida en la variable de edad gestacional con la que posteriormente se aplicó la prueba de *T de Student*. La hipótesis se rechazó en las variables de la duración de la estancia y mínimo EB registrado a las 12 horas de vida, en las cuales se empleó en su lugar la prueba de *T de Welch* (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados comparativos de variables cuantitativas de distribución normal en función del diagnóstico de CIR						
		Media	Desviación estándar	Significación (2 colas)	IC Confianza 95%	
					Inferior	Superior
Edad gestacional	CIR (n=40)	29,41	36,20	0,420	-0,45	1,08
	NO CIR (n=80)	20,10	1,97			
Días de estancia	CIR (n=40)	60,88	7,23	0,100	-2,08	23,11
	NO CIR (n=80)	50,36	23,24			
Peor EB a las 12 hdv	CIR (n=40)	-5,88	2,07	0,103	-4,58	0,43
	NO CIR (n=80)	-3,81	4,55			
(EB: Exceso de base; Hdv: horas de vida)						

No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

Después, para el análisis de las variables cuantitativas sin distribución normal, se aplicó la prueba de *U Mann-Whitney* (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados comparativos de variables cuantitativas de distribución No normal en función del diagnóstico de CIR				
		Mediana	Rango intercuartílico	p
Edad postmenstrual corregida al alta	CIR (n=40)	38,21	6,28	<0,001
	NO CIR (n=80)	34,75	2,89	
Peso recién nacido	CIR (n=40)	730	300	<0,001
	NO CIR (n=80)	1.120	299	
Apgar minuto 1	CIR (n=40)	5	4	0,002
	NO CIR (n=80)	6,50	3,50	
Apgar minuto 5	CIR (n=40)	7,50	3	<0,001
	NO CIR (n=80)	9	1	
FiO2 mínima 12h	CIR (n=40)	21	0,00	0,451
	NO CIR (n=80)	21	0,00	
FiO2 máxima 12h	CIR (n=40)	40	33,75	0,131
	NO CIR (n=80)	33	22	
CRIB	CIR (n=40)	6,50	6	<0,001
	NO CIR (n=80)	1	1,50	
Hematocrito al ingreso	CIR (n=40)	48,15	9,60	0,269
	NO CIR (n=80)	47,30	7,05	
N.º transfusiones	CIR (n=40)	2	4	<0,001
	NO CIR (n=80)	0,00	0,23	
Días VI	CIR (n=40)	0,42	3,75	0,002
	NO CIR (n=80)	0,00	0,23	
Dosis de surfactante	CIR (n=40)	1	1	0,004
	NO CIR (n=80)	0,00	1	
Días de CPAP	CIR (n=40)	4	16,50	0,670
	NO CIR (n=80)	6	17,50	
Días VI + VNI	CIR (n=40)	9	44,38	0,152
	NO CIR (n=80)	6	19,50	
Días oxigenoterapia	CIR (n=40)	4	17,50	0,106
	NO CIR (n=80)	0,00	8,68	
Días VI+VNI+ oxigenoterapia	CIR (n=40)	26,64	53	0,057
	NO CIR (n=80)	11	30	
Días antibioterapia 1ªsdv	CIR (n=40)	4	4.75	0.114
	NO CIR (n=80)	3	3	
Duración nutrición parenteral	CIR (n=40)	10	14.75	0.012
	NO CIR (n=80)	7	6	
Duración total antibioterapia	CIR (n=40)	4	4.75	0.098
	NO CIR (n=80)	3	3	

(Hdv: Horas de vida; VI: ventilación invasiva; VNI: ventilación no invasiva; Sdv: Semanas de vida)

Se obtuvieron resultados significativamente estadísticos en las siguientes variables:

- La **edad postmenstrual corregida al alta**: con un valor de $p < 0.001$. El grupo con diagnóstico prenatal de CIR tuvo mayor EPC al alta de forma estadísticamente significativa que el grupo sin CIR.
- El **peso de recién nacido (RN)**: con un valor de $p < 0.001$. El grupo con diagnóstico prenatal de CIR tuvo un menor peso de recién nacido de forma estadísticamente significativa frente al grupo sin CIR.

- **La puntuación en el test de Apgar al primer minuto de vida:** con un valor de $p=0.002$. El grupo con diagnóstico prenatal de CIR tuvo una menor puntuación de forma estadísticamente significativa frente al grupo sin CIR.
- **La puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos de vida:** con un valor de $p<0.001$. El grupo con diagnóstico prenatal de CIR tuvo una menor puntuación de forma estadísticamente significativa frente al grupo sin CIR.
- **El índice CRIB:** con una $p<0.001$. El grupo con diagnóstico prenatal de CIR tuvo una mayor puntuación en el índice de forma estadísticamente significativa frente al grupo sin CIR.
- **El número de transfusiones:** con una $p<0.001$. El grupo con diagnóstico prenatal de CIR precisó mayor número de transfusiones de forma estadísticamente significativa frente al grupo sin CIR.
- **Los días de ventilación invasiva (VI):** con una $p=0.002$. El grupo con diagnóstico prenatal de CIR precisó más días de soporte respiratorio invasivo de forma estadísticamente significativa frente al grupo sin CIR.
- **Dosis de surfactante administradas:** con una $p=0.004$. El grupo con diagnóstico prenatal de CIR precisó más dosis de surfactante de forma estadísticamente significativa frente al grupo sin CIR.
- **La duración de la nutrición parenteral (NPT):** con una $p=0.012$. El grupo con diagnóstico prenatal de CIR precisó nutrición parenteral durante más días de forma estadísticamente significativa frente al grupo sin CIR.

7.4 Análisis multivariante

Para finalizar el análisis estadístico, se elaboraron modelos de análisis multivariante mediante regresión logística para comprobar si el diagnóstico de CIR se comportaba como factor de riesgo independiente al combinarlo con otras variables estudiadas.

La significación de B (Sig.) indica que la variable independiente (diagnóstico de CIR) explica los cambios en la dependiente. El valor de Exp. (B) representa la odds ratio y permite analizar cuánto cambian las probabilidades del evento o variable dependiente cuando la variable independiente se modifica

También se utilizaron dos pruebas de bondad de ajuste para comprobar lo fiable que era el modelo de regresión: la R cuadrado de Nagelkerke, que indica la parte de la varianza de la variable dependiente explicada por el modelo (mayor cuanto más se acerque a 1); y la Prueba de Hosmer y Lemeshow que comprueba si el modelo propuesto puede explicar lo que se observa (nivel de significación $>0,05$).

-Modelo de regresión logística para la variable dependiente “**inotropos 1ª semana de vida**”.

Tabla 8. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para “inotropos 1ª sdv”				
	Sig.	Exp (B)	IC 95%	
			Inferior	Superior
CIR	0,046	2,536	1,015	6,331
Intubación en paritorio	0,022	3,131	1,182	8,289
Adrenalina en paritorio	0,062	8,891	0,899	87,930
Constante	<0,001	0,156		
(Sdv: semana de vida)				

R cuadrado de Nagelkerke	Significación prueba de Hosmer y Lemeshow
0,249	0,988

Para la administración de fármacos inotrópicos en la primera semana de vida, el diagnóstico CIR permaneció como factor de riesgo independiente estadísticamente significativo al introducir otras variables en el modelo como la intubación o la administración de adrenalina en paritorio.

-Modelo de regresión logística para la variable dependiente “**ventilación invasiva**”:

Tabla 9. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para “ventilación invasiva”				
	Sig.	Exp (B)	IC 95%	
			Inferior	Superior
CIR	<0,001	10,493	3,101	35,506
Edad gestacional	<0,001	0,486	0,354	0,669
DAP Hemodinámicamente sig.	<0,001	8,073	2,584	25,215
Constante	<0,001	155835024,67		
(DAP: ductus arterioso permeable; Sig: Significativo)				

R cuadrado de Nagelkerke	Significación prueba de Hosmer y Lemeshow
0,580	0,142

Para la ventilación invasiva, el diagnóstico CIR mantuvo su significación estadística como factor de riesgo independiente al ajustarse por edad gestacional y la presencia de DAP hemodinámicamente significativo.

-Modelo de regresión logística para la variable dependiente “Displasia Broncopulmonar (DBP) moderada grave”:

Tabla 10. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para “DBP moderada-grave”				
	Sig.	Exp (B)	IC 95%	
			Inferior	Superior
CIR	<0,033	6,274	1,161	33,896
Edad gestacional	0,117	1,735	0,872	3,452
Días VI + VNI	<0,001	1,127	1,025	1,201
Constante	0,044	0,000		
(VI: ventilación invasiva; VNI: ventilación no invasiva)				

R cuadrado de Nagelkerke	Significación prueba de Hosmer y Lemeshow
0,637	0,259

El diagnóstico de CIR se mantiene como factor de riesgo independiente estadísticamente significativo para el desarrollo de DBP moderada-grave al ajustarlo por los días de ventilación mecánica tanto invasiva como no invasiva.

Se mantiene en el modelo la variable de edad gestacional a pesar de no cumplir el criterio de significación estadística ($p < 0.05$) dada su relevancia teórica según estudios previos.

Además, cabe añadir que el diagnóstico CIR perdió significación estadística al ajustarlo con el peso de recién nacido.

-Modelo de regresión logística para la variable dependiente “enterocolitis Necrosante” (NEC):

Tabla 11. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para “NEC”				
	Sig.	Exp (B)	IC 95%	
			Inferior	Superior
CIR	0,859	1,188	0,178	7,925
Peso RN	0,027	0,995	0,991	0,999
Constante	0,464	4,572		
RN: recién nacido. Sdv: semana de vida				

R cuadrado de Nagelkerke	Significación prueba de Hosmer y Lemeshow
0,225	0,930

Para la enterocolitis Necrosante, el diagnóstico de CIR pierde significación estadística como factor de riesgo independiente al ajustarlo por peso del recién nacido.

-Modelo de regresión logística para la variable dependiente “**Retinopatía tributaria de tratamiento**”.

Tabla 12. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para “ Éxito o DBP moderada-grave ”				
	Sig.	Exp (B)	IC 95%	
			Inferior	Superior
CIR	0,253	3,035	0,452	20,365
Edad gestacional	0,064	2,161	0,956	4,883
Días VI + VNI	<0,001	1,131	1,055	1,212
N.ºTransfusiones	0,025	1,549	1,057	2,268
Constante	0,025	0,000		

(VI: ventilación invasiva. VNI: ventilación no invasiva)

R cuadrado de Nagelkerke	Significación prueba de Hosmer y Lemeshow
0,767	1,000

Para la retinopatía tributaria de tratamiento, el diagnóstico de CIR pierde significación estadística como factor de riesgo independiente al ajustarlo por días de ventilación y número de transfusiones precisadas.

Se mantiene en el modelo la variable de edad gestacional a pesar de no cumplir el criterio de significación estadística ($p < 0.05$) por acercarse al mismo y concederle cierta relevancia teórica dada la literatura existente al respecto.

-Modelo de regresión logística para la variable dependiente “**Éxito o Displasia Broncopulmonar (DBP) moderada-grave**”.

Tabla 12. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para “ Éxito o DBP moderada-grave ”				
	Sig.	Exp (B)	IC 95%	
			Inferior	Superior
CIR	0,010	5,791	1,532	21,891
Edad gestacional	0,019	0,655	0,460	0,933
NEC	0,052	9,379	0,982	89,596
Ventilación invasiva	0,006	7,042	1,773	27,966
Constante	0,080	8590,052		

R cuadrado de Nagelkerke	Significación prueba de Hosmer y Lemeshow
0,586	0,708

Para el Éxito o DBP moderada-grave, el diagnóstico CIR se comporta como factor de riesgo independiente estadísticamente significativo al ajustarlo por edad gestacional, NEC y necesidad de ventilación invasiva.

8. DISCUSIÓN

El CIR es una condición clínica que refleja un desarrollo fetal subóptimo debido a diversas causas, principalmente relacionadas con la insuficiencia placentaria. El presente estudio pretende aportar evidencia que apoye el conocimiento existente sobre su papel como factor de riesgo para resultados adversos perinatales.

Entre los hallazgos esperables de este estudio, en consonancia con la literatura existente al respecto, destaca la elevada frecuencia de partos por cesárea en el grupo de recién nacidos con diagnóstico prenatal de CIR. ⁽¹⁸⁾ En concreto, el 95% de los partos en este grupo fueron por cesárea, frente al 60% en el grupo sin CIR, lo que se traduce en un riesgo significativamente aumentado (OR: 12,667; IC 95%: 2,853–56,237). Este resultado refleja la práctica obstétrica habitual, orientada a una finalización rápida y controlada del embarazo en contextos de compromiso fetal, como ocurre habitualmente en casos de CIR.

Asimismo, el menor peso al nacimiento observado en los neonatos con CIR ($p < 0,001$) no solo confirma la validez del criterio diagnóstico, sino que también refleja el impacto clínico del entorno intrauterino desfavorable. Del mismo modo, la edad postmenstrual corregida al alta fue significativamente mayor en el grupo CIR ($p < 0,001$), lo que sugiere una prolongación en el tiempo de hospitalización y una mayor complejidad en el manejo clínico durante la estancia neonatal.

En cuanto a la adaptación posnatal, los recién nacidos con CIR mostraron una peor transición al medio extrauterino, reflejada en puntuaciones significativamente más bajas en el test de Apgar al minuto ($p = 0,002$) y a los cinco minutos de vida ($p < 0,001$), lo que pone de manifiesto un estado clínico más comprometido desde el nacimiento. Esta peor condición inicial se ve además respaldada por los resultados del índice CRIB (Clinical Risk Index for Babies), significativamente más elevado en el grupo con CIR ($p < 0,001$), indicador que se asocia con un mayor riesgo de mortalidad neonatal.

Estos hallazgos son consistentes con lo descrito por Damodaram et al. (2011), quienes observaron que los fetos prematuros con CIR presentaban una mayor incidencia de complicaciones perinatales tempranas como consecuencia de una mayor vulnerabilidad desde el nacimiento.

Asimismo, la revisión sistemática y metaanálisis de Tedyanto et al. (2025) refuerza esta asociación, al destacar que tanto el CIR de inicio precoz como el de inicio tardío se vinculan a peores resultados perinatales, incluyendo más intervenciones obstétricas y una mayor necesidad de reanimación al nacimiento. ^(19,20)

Desde el punto de vista respiratorio, nuestro análisis revela una mayor incidencia de complicaciones en los neonatos con CIR. De forma específica, el análisis bivalente mostró asociaciones estadísticamente significativas entre el CIR y variables respiratorias de alto impacto clínico: mayor necesidad de intubación en paritorio (42,5% frente a 21,3% en no CIR; OR: 2,739; IC 95%: 1,201–6,248), mayor uso de ventilación invasiva (57,5% frente a 27,5%; OR: 3,567; IC 95%: 1,609–7,908), si bien esta variable puede estar claramente ligada a la mayor necesidad de intubación en paritorio como consecuencia de la pérdida de bienestar fetal, más días de soporte respiratorio invasivo ($p=0,002$) y una mayor necesidad de dosis de surfactante ($p=0,004$), lo que contrasta con la mayor frecuencia de administración de corticoides prenatales en esta población.

También destaca la fuerte asociación entre el diagnóstico de CIR y el desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave: el 32,5% de los neonatos con CIR desarrollaron esta complicación frente al 5% de los no CIR, con una OR de 9,148 (IC 95%: 2,745–30,483), lo que representa un riesgo aproximado nueve veces mayor.

De manera coherente con lo anterior, diversos estudios han puesto de manifiesto el vínculo entre crecimiento intrauterino restringido y alteraciones en el desarrollo pulmonar. ⁽²¹⁾ El estudio de Groene et al (2021) demostró que, en gemelos monocigóticos, aquellos con CIR presentaban más del doble de riesgo de desarrollar DBP, lo que sugiere una influencia directa del entorno intrauterino en la evolución respiratoria posnatal. ⁽²²⁾ Igualmente, trabajos como los de Lio et al. (2017) y Brener Dik et al. (2017) han evidenciado una asociación entre CIR y la mayor duración del uso de ventilación mecánica. ^(21,23)

En nuestro análisis multivariante, el diagnóstico de CIR se mantuvo como un factor de riesgo independiente para la necesidad de ventilación invasiva, incluso tras ajustar por edad gestacional y la presencia de ductus arterioso permeable (DAP) hemodinámicamente significativo (OR: 10,493; IC 95%: 3,101–35,506; $p<0,001$).

Del mismo modo, se confirmó la significación estadística del CIR como predictor independiente del desarrollo de DBP moderada-grave (OR: 6,274; IC 95%: 1,161–33,896; $p=0,033$), incluso tras ajustar por días de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, y por edad gestacional.

Cabe señalar que, si bien el CIR perdió significación al ajustar por peso al nacer, esta variable forma parte del propio criterio diagnóstico del CIR, por lo que su introducción en el modelo puede limitar la interpretación estadística por colinealidad.

Además, el diagnóstico de CIR se identificó como un factor de riesgo independiente y significativo para el desenlace combinado de éxitus o DBP moderada-grave (OR: 5,791; IC 95% 1.532-21,891; $p = 0,010$), incluso tras ajustar por edad gestacional, NEC y ventilación invasiva.

Este hallazgo refuerza la asociación entre el CIR y una mayor vulnerabilidad respiratoria y sistémica en prematuros extremos. La edad gestacional y la necesidad de ventilación invasiva también se comportaron como predictores significativos, lo cual subraya la interacción entre la inmadurez pulmonar, la gravedad clínica al nacimiento y el impacto del entorno intrauterino adverso. La validez del modelo se vio respaldada por un buen ajuste estadístico (Hosmer y Lemeshow $p = 0,708$).

Desde el punto de vista cardiovascular, los recién nacidos con diagnóstico prenatal de CIR presentan una mayor vulnerabilidad hemodinámica, atribuida en parte a la exposición prolongada a hipoxia crónica y a otros factores de estrés intrauterino derivados de la insuficiencia placentaria, como el estrés oxidativo, la rigidez arterial y el aumento de la poscarga.^(24,25) Estos mecanismos fisiopatológicos podrían justificar que el CIR se haya comportado en nuestra muestra como un factor de riesgo independiente para la necesidad de fármacos inotrópicos durante la primera semana de vida (OR: 2,536; IC 95%: 1,015–6,331; $p=0,046$), incluso tras ajustar por variables clínicas relevantes como la intubación o la administración de adrenalina en sala de partos. Así, la administración de inotrópicos fue casi tres veces más frecuente en los neonatos con CIR (42,5%) frente a los no CIR (20%).

Nuestros hallazgos se alinean con el metaanálisis de Villamor-Martínez et al. (2019), que destaca la relación entre el CIR y una mayor incidencia de DAP, lo que puede agravar aún más la sobrecarga circulatoria y contribuir a la necesidad de tratamiento inotrópico.

Se podría decir que el CIR no solo condiciona el crecimiento fetal, sino que también altera la programación cardiovascular, comprometiendo la adaptación hemodinámica neonatal y aumentando el riesgo de eventos clínicos graves en la etapa postnatal inmediata.⁽²⁶⁾

En lo que respecta a la evolución metabólico-digestiva, los recién nacidos con CIR presentaron una incidencia significativamente mayor de enterocolitis necrosante (NEC) en comparación con el grupo sin CIR (17,5% frente a 3,7%).

Este hallazgo refleja una clara tendencia a una mayor morbilidad intestinal en los primeros.

No obstante, al realizar un análisis multivariante ajustado por el peso al nacimiento, el CIR perdió significación estadística como factor de riesgo independiente ($p=0,859$; OR: 1,188; IC 95%: 0,178–7,925). Esto sugiere que el bajo peso al nacer, más que el diagnóstico de CIR en sí, es probablemente el determinante principal en la predisposición al desarrollo de NEC, como ya ha sido descrito previamente en la literatura. ^(27,28)

De hecho, el peso del recién nacido se mantuvo como una variable significativa en el modelo de regresión logística ($p=0,027$), indicando que, por cada gramo adicional de peso al nacer, el riesgo de NEC disminuye ligeramente (OR: 0,995; IC 95%: 0,991–0,999).

Estos resultados coinciden con una cohorte multicéntrica llevada a cabo por Chu, X., et al. (2025), quienes exploraron la relación entre el CIR y la aparición NEC, identificando una mayor incidencia en el grupo afecto pero también una relación no lineal entre los percentiles de peso al nacer y la NEC, de manera que tampoco pudieron confirmar la independencia del crecimiento restringido como factor de riesgo. ⁽²⁹⁾

Asimismo, se observó que la duración de la nutrición parenteral (NPT) fue significativamente mayor en el grupo con CIR ($p=0,012$), lo que podría relacionarse tanto con la mayor inmadurez intestinal como con la presencia de complicaciones asociadas, como la enterocolitis. Este dato es relevante desde el punto de vista clínico, ya que una NPT prolongada conlleva un mayor riesgo de infecciones nosocomiales y colestasis, lo que podría incidir negativamente en la evolución neonatal.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la idea de que los recién nacidos con CIR constituyen una población particularmente vulnerable a complicaciones intestinales graves, aunque esta vulnerabilidad parece estar mediada, en buena parte, por el bajo peso al nacer.

Otra variable que mostró diferencias significativas a favor del grupo con CIR en nuestra muestra fue la retinopatía del prematuro tributaria de tratamiento. En concreto, el 12.5% de los neonatos con CIR desarrollaron retinopatía tributaria de tratamiento, frente a solo un 2.5 % en el grupo sin CIR.

El diagnóstico prenatal de CIR se comportó como un factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación, con una odds ratio (OR) de 5.571 (IC 95 %: 1.030–30,122).

En cuanto a las variables relacionadas con la fisiopatología de la retinopatía del prematuro, se sabe que la hemoglobina es fundamental para el transporte de oxígeno; niveles bajos pueden exacerbar la hipoxia retiniana ⁽³⁰⁾.

Aunque en nuestra cohorte no se registró el nivel mínimo de hemoglobina, sí se documentó el número de transfusiones recibidas, variable que fue significativamente mayor en los pacientes con CIR ($p < 0.001$). Esto permite inferir una mayor prevalencia de anemia y otras citopenias en este grupo.

De manera similar, se encontró una asociación entre la retinopatía del prematuro tributaria de tratamiento y la necesidad de ventilación mecánica, nuevamente relacionada con el transporte insuficiente de oxígeno, que estimula la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y promueve la proliferación anómala de vasos retinianos, favoreciendo el desarrollo de formas severas de retinopatía. ⁽³¹⁾

El grupo con CIR requirió más días de ventilación invasiva, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.002$). Al ajustar un modelo de regresión logística para retinopatía tributaria de tratamiento, incluyendo variables como días de ventilación invasiva y no invasiva, número de transfusiones y edad gestacional, el diagnóstico de CIR perdió significación estadística como factor de riesgo independiente ($p = 0.253$; OR = 3.035; IC 95 %: 0.452–20.365). Aunque la edad gestacional no alcanzó significación estadística ($p = 0.064$), se mantuvo en el modelo debido a su relevancia teórica y proximidad al umbral de significación.

Así, el mayor riesgo de retinopatía grave en neonatos con CIR parece estar mediado por factores asociados a la inmadurez y la inestabilidad hemodinámica y respiratoria, así como por el aumento en los requerimientos de transfusiones y soporte ventilatorio, más que por el diagnóstico de CIR per se, de acuerdo con los resultados objetivados en los análisis de Chu et al. (2020) y Spekman et al. (2023). ^(32,33)

En síntesis, los lactantes prematuros con CIR presentan una mayor morbilidad y mortalidad neonatal en comparación con aquellos de similar edad gestacional sin CIR. Las complicaciones propias de la prematuridad se ven agravadas por el impacto de un crecimiento fetal subóptimo, consecuencia de alteraciones fisiopatológicas que se inician en el entorno intrauterino y persisten tras el nacimiento.

Los hallazgos objetivados en el estudio junto con la evidencia científica actual sugieren que el CIR incrementa el riesgo de eventos neonatales adversos, por lo que su diagnóstico precoz y seguimiento es clave para establecer estrategias perinatales específicas para su manejo. Dado su perfil de mayor vulnerabilidad, conviene plantearse si deben ser considerados una población de riesgo con respecto a los prematuros constitucionalmente pequeños y pretérminos sin CIR, tanto en el abordaje clínico en las unidades de cuidados intensivos neonatales como en el seguimiento a largo plazo.

9. CONCLUSIONES

- Los prematuros menores de 32 semanas con diagnóstico prenatal de CIR presentan una mayor morbilidad perinatal en comparación con sus pares sin CIR.
- Encontramos asociación entre el CIR y una mayor incidencia de complicaciones graves, como displasia broncopulmonar moderada-grave, necesidad de soporte respiratorio invasivo y la retinopatía del prematuro tributaria de tratamiento, reflejando una mayor fragilidad clínica neonatal. Además, también se observó mayor incidencia de NEC en el grupo con CIR, aunque probablemente el bajo peso al nacer actuó como determinante principal en estos casos.
- En el subgrupo con crecimiento intrauterino restringido (CIR), factores como la menor edad gestacional, la necesidad de ventilación invasiva y el diagnóstico de enterocolitis necrosante (NEC) se asociaron con un mayor riesgo de éxitus o displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave. Asimismo, el crecimiento intrauterino restringido (CIR) se comportó como un factor de riesgo independiente para este desenlace compuesto.
- La tasa de éxitus fue mayor en los prematuros con crecimiento intrauterino restringido (CIR), tanto de forma aislada como integrada en el desenlace compuesto con displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave, lo que reafirma el impacto negativo del entorno intrauterino adverso sobre la supervivencia y evolución respiratoria en estos pacientes.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Vento M, Moro Serrano M, Iriando Sainz M. De guardia en neonatología. Ergon; 2023.
2. Mari G. Fetal growth restriction: Evaluation and management [Internet]. UpToDate; 2023 [citado 2025 abr 7]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/fetal-growth-restriction-evaluation>
3. Salle BL, Chatelain P, Nicolino M, Claris O. Intrauterine growth retardation, its consequences in infancy, in the child and long term. Bull Acad Natl Med. 2001;185(7):1271–6.
4. Gómez Roig MD, García-Algar O. Crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido? An Pediatr (Barc). 2011;75(3):157–60.
5. Tsikouras P, Antsaklis P, Nikolettos K, et al. Diagnosis, prevention, and management of fetal growth restriction (FGR). J Pers Med. 2024;14(7):698.
6. Pimiento Infante LM, Beltrán Avendaño MA. Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo. Rev Chil Obstet Ginecol. 2015;80(6):493–502.
7. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. Radiology. 1989;181(1):129–33.
8. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, et al. Body mass index and tri-ponderal mass index of 1,453 healthy non-obese, non-undernourished millennial children: The Barcelona longitudinal growth study. An Pediatr (Barc). 2018;88(1):10–7.
9. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol. 2005;106(6):1240–5.
10. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: A longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(6):564–70.
11. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(6):571–7.
12. La Verde M, Savoia F, Riemma G, et al. Fetal aortic isthmus Doppler assessment to predict the adverse perinatal outcomes associated with fetal growth restriction: Systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2024;309(1):79–92.

13. Godoy Villamil PC, Acuña Pradilla C, Caicedo Goyeneche AP, et al. Monitoreo fetal: Principios fisiopatológicos y actualizaciones. *Arch Ginecol Obstet.* 2022;60(1):47–70.
14. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86–98.
15. Fuentes Carballal JA, Pumarada Prieto M, Crespo Suárez PA, et al. Impact on neonatal morbidity of moderate to severe early foetal growth restriction defined by Doppler criteria: Multicentre study. *An Pediatr (Engl Ed).* 2024;101(2):104–14.
16. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine growth restriction: Postnatal monitoring and outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):403–23.
17. Fung C, Zinkhan E. Short- and long-term implications of small for gestational age. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):311–23.
18. Haşmaşanu MG, Bolboacă SD, Baizat MI, Drugan TC, Zaharie GC. Neonatal short-term outcomes in infants with intrauterine growth restriction. *Saudi Med J.* 2015;36(8):947–53.
19. 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(3):204–9.
20. Tedyanto CP, Prasetyadi FOH, Dewi S, Noorlaksmiatmo H. Maternal factors and perinatal outcomes associated with early-onset versus late-onset fetal growth restriction: A meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2025;38(1):2505774.
21. Lio A, Rosati P, Pastorino R, et al. Fetal Doppler velocimetry and bronchopulmonary dysplasia risk among growth-restricted preterm infants: An observational study. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015232.
22. Groene SG, Spekman JA, Te Pas AB, et al. Respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia after fetal growth restriction: Lessons from a natural experiment in identical twins. *EClinicalMedicine.* 2021;32:100725.
23. Brener Dik PH, Niño Gualdron YM, Galletti MF, Cribioli CM, Mariani GL. Bronchopulmonary dysplasia: Incidence and risk factors. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(5):476–82.
24. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: Pathophysiology and impact. *Front Endocrinol.* 2019;10:55.
25. Gortner L, Reiss I, Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia and intrauterine growth restriction. *Lancet.* 2006;368(9529):28.
26. Villamor-Martinez E, Kilani MA, Degraeuwe PL, Clyman RI, Villamor E. Intrauterine Growth Restriction and Patent Ductus Arteriosus in Very and

- Extremely Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2019;10:58.
27. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction: The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):198–206.
 28. Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *J Perinatol.* 2004;24(7):435–40.
 29. Chu X, et al. Intrauterine growth restriction significantly increases the risk of mortality or NEC among very preterm infants. Chinese Neonatal Network cohort study. 2025.
 30. Gudu RK, Sahoo S, Jena P, et al. Lower hemoglobin levels as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Cureus.* 2024;16(7):e64264.
 31. Akyüz Ünsal Aİ, Key Ö, Güler D, et al. Can complete blood count parameters predict retinopathy of prematurity? *Turk J Ophthalmol.* 2020;50(2):87–93.
 32. Chu A, Dhindsa Y, Sim MS, Altendahl M, Tsui I. Prenatal intrauterine growth restriction and risk of retinopathy of prematurity. *Sci Rep.* 2020;10:17591.
 33. Spekman JA, El Emrani S, Schalijs-Delfos NE, et al. Association between fetal growth restriction and retinopathy of prematurity using a unique identical twin model. *Pediatr Res.* 2023;94(5):1738–43.

11. ANEXOS

Anexo 1:



Dictamen Favorable

C.I. PI25/065

12 de febrero de 2025

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIm Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 12/02/2025, Acta N.º 03/2025 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Morbimortalidad perinatal en recién nacidos con diagnóstico prenatal de Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR. Cohorte retrospectiva en un hospital terciario

Estudiante: Lucía Nuez Sánchez

Tutores: Segundo Rite Gracia, María Pilar Samper Villagrasa

Versión protocolo: Versión 1 2025.

Se acepta la exención del consentimiento para la recogida de datos retrospectivos

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del trabajo.

4º. El presente dictamen favorable sólo tendrá **validez hasta la fecha declarada de final del estudio (julio de 2025)**, la modificación de esta fecha o cualquier otra modificación sustancial de las condiciones y/o metodología respecto de la versión arriba referenciada del protocolo o del documento de información debe presentarse de nuevo a evaluación por el comité.

Lo que firmo en
Zaragoza, a fecha de
firma electrónica

GONZALEZ

HINJOS MARIA - MARIA - DNI 03857456B

DNI 03857456B

María González Hínjos

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS

Fecha: 2025.02.14
17:10:06 +01'00'

Anexo 2:

Test de Kolmogórov-Smirnov. H_0 (normalidad). No se rechaza H_0 = Normalidad asumida/Se rechaza H_0 =No se asume normalidad						
Variable	Distribución teórica	n	Estadístico D	Valor p	Sig. ($\alpha = 0.05$)	Conclusión
Edad gestacional	Normal ($\mu=29.195$, $\sigma^2=3.980$)	120	0.115	0.083	p > 0.05	No se rechaza H_0
Días de estancia	Normal ($\mu=53.867$, $\sigma^2=806.066$)	120	0.067	0.645	p > 0.05	No se rechaza H_0
EPC al alta	Normal ($\mu=35.607$, $\sigma^2=21703$)	120	0.182	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Peso RN	Normal ($\mu=178.778$, $\sigma^2=912742.459$)	120	0.611	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
APGAR minuto 1	Normal ($\mu=5492$, $\sigma^2=6200$)	120	0.148	0.011	p < 0.05	Se rechaza H_0
APGAR minuto 5	Normal ($\mu=7825$, $\sigma^2=4.144$)	120	0.243	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Peor EB a las 12 hdv	Normal ($\mu=7825$, $\sigma^2=4.144$)	120	0.112	0.100	p > 0.05	No se rechaza H_0
FiO2 mínima a las 12 hdv	Normal ($\mu=22.925$, $\sigma^2=85.103$)	120	0.408	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
FiO2 máxima las 12 hdv	Normal ($\mu=43.092$, $\sigma^2=577.583$)	120	0.201	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
CRIB	Normal ($\mu=3.533$, $\sigma^2=12.316$)	120	0.244	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Hematocrito al ingreso	Normal ($\mu=45.979$, $\sigma^2=117.675$)	120	0.172	<0.002	p < 0.05	Se rechaza H_0
Número de transfusiones	Normal ($\mu=1.375$, $\sigma^2=4.501$)	120	0.283	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Días VI	Normal ($\mu=3.171$, $\sigma^2=76.350$)	120	0.365	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Dosis de surfactante	Normal ($\mu=0.550$, $\sigma^2=0.464$)	120	0.340	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Días de CPAP	Normal ($\mu=13.103$, $\sigma^2=313.432$)	120	0.252	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Días VI+VNI	Normal ($\mu=17.619$, $\sigma^2=482.403$)	120	0.228	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Días O2	Normal ($\mu=7.676$, $\sigma^2=172.314$)	120	0.279	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Días VI+VNI+O2	Normal ($\mu=25276$, $\sigma^2=891131$)	120	0.199	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Días ATB 1sdv	Normal ($\mu=25276$, $\sigma^2=891131$)	120	0.225	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Duración NPT	Normal ($\mu=11.767$, $\sigma^2=155.179$)	120	0.225	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
Duración total ATB	Normal ($\mu=4.667$, $\sigma^2=18.822$)	120	0.233	<0.001	p < 0.05	Se rechaza H_0
EPC: edad postmenstrual corregida; RN: recién nacido; EB: exceso de base; hdv: horas de vida; VI: ventilación invasiva, VNI: ventilación no invasiva, Sdv: semanas de vida; ATB: antibioterapia; NPT: nutrición parenteral.						