
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**Valor de la Troponina T como marcador de
daño miocárdico en recién nacidos de madres
con hipertensión inducida por la gestación**

Trabajo de Tesis para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

Sr. Médico José Ignacio Bas

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA
2009

Comisión de Seguimiento de Tesis

Director:

Prof. Dr. Daniel Quiroga

Integrantes:

Prof. Dr. Manuel Jofré

Prof. Dra. Victoria Catarivas de Ansaldo

Reglamento de Carrera de Doctorado

Artículo 30:

"La Facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las opiniones de esta tesis."

Dedicatoria

A mis abuelos: Raúl, Morochia, José Ignacio y Coti, quienes me enseñaron el respeto y el amor por la vida y me enseñaron a rezar.

A mis padres, Bacho y Cristina, quienes me entregaron lo más importante: a ellos mismos.

A mis suegros, Fernando y Marcela por su bondad y rectitud.

A Inés, mi esposa, compañera incondicional y el sostén espiritual de mi familia.

A mis hijos muy queridos, Pilar, José, Dolores y Rosario, para quienes espero un futuro pleno como hombres y mujeres de bien.

Agradecimientos

A mi director de tesis el Dr. Prof. Daniel Quiroga, por haber aceptado guiar este trabajo de investigación, por sus valiosos aportes y su incondicional disponibilidad.

Al Dr. Prof. Manuel Jofré, quien me recibió incondicionalmente en su despacho de la Maternidad Nacional, por sus invalorable consejos y aportes para mejorar esta tesis doctoral.

A la Dra. Prof. Victoria Catarivas de Ansaldo, por la generosidad en el tiempo ofrecido en la revisión de este trabajo, por sus valiosos aportes y correcciones en las reuniones de Comisión.

A la Dra Gisela Cagnolo, quien recolecto los datos de todos los pacientes y supervisó el correcto desarrollo del protocolo científico.

Al Dr. Eduardo Cuestas, por su aporte en el análisis estadístico y los gráficos de este estudio.

Al personal no docente del Departamento de Graduados de la Facultad de Ciencias Médicas, por su siempre buena disposición para facilitar las reuniones periódicas de la Comisión de Tesis.

A mis compañeros del Servicio de Pediatría y Neonatología del Hospital Privado, médicos, enfermeras y secretarias por su amistad y por el infinito don de trabajar con alegría y vocación de servicio.

A mis pacientes y sus familias, por su afecto y confianza.

Índice general

Introducción	1
Material y Métodos	10
Resultados	16
Discusión	23
Bibliografía	32
Anexo	37

Resumen

La hipertensión inducida por la gestación (HIG) puede reducir el flujo sanguíneo útero-placentario, provocar hipoxia, desnutrición fetal y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

La HIG puede generar un medio intrauterino adverso en su función de proveer oxígeno y nutrientes al feto, el cual inicia respuestas de adaptación para sobrevivir. Estos mecanismos de defensa privilegian el aporte de oxígeno hacia el cerebro en detrimento de otros órganos, incluyendo el miocardio.

El medio intrauterino hostil, expresado en el bajo peso al nacer, se ha relacionado a la aparición de enfermedades crónicas en la edad adulta, tales como hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria (EC).

La troponina T, proteína que integra la unidad contráctil actina-miosina del miocardio, es el mejor marcador de isquemia cardíaca en adultos con enfermedad coronaria (EC).

Niveles elevados de troponina T en sangre de cordón (TTSC) en recién nacidos de madres con HIG pueden estar asociados a isquemia cardíaca fetal.

Nos propusimos evaluar la presencia de isquemia cardíaca fetal en embarazos complicados con HIG a través de la medición de TTSC.

Estudio prospectivo de corte, reclutando neonatos de embarazos normales y recién nacidos de madres con HIG.

El valor promedio TTSC del grupo control fue $0,021 \mu\text{g/L} \pm 0,011$.

El valor promedio TTSC en neonatos de madres con HIG fue $0,035 \pm 0,021 \mu\text{g/L}$.

Los valores de TTSC se hallaron más altos en neonatos de madres con HIG ($p=0,001$). El 23,5% presentó RCIU y un 11,76% Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) y requerimiento oxígeno.

Podemos concluir que los recién nacidos de madres con HIG tienen valores más elevados de TTSC. Esto sugiere que la HIG podría estar asociada a isquemia cardíaca en el feto.

Summary

Pregnancy induced hypertension (PIH) may reduce uteroplacental flow, and thus cause hypoxia, fetal denutrition and intrauterine growth restriction (IUGR).

PIH can generate an adverse intrauterine environment as an inadequate oxygen and nutrients supplier to the fetus, which starts adaptive responses in order to survive.

These defense mechanisms privilege the supply of oxygen to the brain, in detriment of the other organs, including the myocardium.

The adverse intrauterine environment, expressed in low birthweight infants, has been related to the appearance of chronic diseases in adults, such as arterial hypertension, type 2 diabetes and coronary disease. (CD).

Troponin T is a protein that integrates the contractile unity of the cardiac muscle, and it is the best marker of cardiac ischemia in adults with coronary disease (CD).

Higher levels of Troponin T of umbilical cord blood in newborn of PIH mothers may be associated with fetal myocardial ischemia.

Our objective was to assess the presence of fetal cardiac ischemia in complicated pregnancies with PIH through the measurement of Troponin T in umbilical cord blood.

This is a prospective cohort study, recruiting newborn of uneventful pregnancies and neonates of PIH mothers.

Troponin T mean value of umbilical cord blood in neonates of uneventful pregnancies was $0,021 \mu\text{g/L} \pm 0,011$. Troponin T mean value of umbilical cord blood in newborns of PIH mothers was $0,035 \pm 0,021 \mu\text{g/L}$.

Troponin T mean values were higher in newborn of PIH mothers ($p=0,001$). In this group, 23,5% presented restriction of intrauterine growth and 11,76% had respiratory distress syndrome (RDS) and oxygen requirement.

In conclusion, newborns of PIH mothers have higher levels of Troponin T in cord blood than the controls. This suggests that PIH could affect myocardial activity in the fetus.

Introducción

Las categorías de hipertensión inducida por el embarazo, según la *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)* ⁽²¹⁾ son las siguientes:

Hipertensión Inducida por la gestación (HIG)

Detección de una presión arterial (PA) diastólica superior o igual 90 mmHg después de las 20 semanas del embarazo, en dos ocasiones separadas por al menos 4 hs, en una mujer previamente normotensa.

Hipertensión Gestacional (HG)

Criterios de HIG con proteinuria en orina de 24 hs inferior a 300 mg/L.

Preeclampsia leve

Criterios de HIG con proteinuria en orina de 24 hs \geq 300 mg/L.

Preeclampsia grave

Preeclampsia con uno o más de los siguientes criterios:

- PA \geq 160/110 mmHg
- Proteinuria >5 g/24 horas
- Plaquetas <105 L-9
- Elevación transaminasas
- Hemólisis
- Dolor epigástrico
- Clínica neurológica

Eclampsia

Aparición de convulsiones o coma en una mujer con HIG.

La hipertensión inducida por la gestación (HIG) es una patología frecuente en mujeres embarazadas y se presenta con una mayor incidencia en primíparas.

Dentro de la HIG, la proteinuria materna es el hallazgo clave para diferenciar la preeclampsia (con proteinuria) de la hipertensión gestacional (sin proteinuria).

Las diferencias fisiopatológicas, la severidad en el compromiso de la salud materno-fetal y la evolución clínica posterior, comparando ambos grupos de embarazos, son generalmente significativas.⁽²¹⁾

Para definir la presencia de preeclampsia (PE), además de la presencia de hipertensión arterial, la proteinuria debe ser mayor a 300 miligramos por litro en una muestra de orina de 24 horas.

Aunque clínicamente se define a la preeclampsia como la combinación de hipertensión y proteinuria, esta patología constituye un complejo estado fisiopatológico con afección multisistémica.⁽²¹⁾

La hipertensión, la proteinuria y el edema asociados, expresan la presencia de un daño vascular microangiopático severo y generalizado, que afecta a la madre, la placenta y el feto, y esta ligada frecuentemente a una significativa morbimortalidad.

La preeclampsia se caracteriza por una implantación anormal de la placenta, que se inicia al no producirse la invasión normal del trofoblasto en las arterias espirales uterinas, generando así una resistencia vascular elevada y un compromiso del endotelio vascular que afecta a diversos órganos.⁽²¹⁾

Es esencial por lo tanto, diferenciar los casos de preeclampsia (PE) o enfermedad multiorgánica severa, de aquellos embarazos con hipertensión gestacional (HG), la forma más frecuente de HIG, que representa por lo general una hipertensión aislada de carácter leve, sin evidencia de compromiso sistémico y con escasa repercusión en los resultados perinatales.^(21,59)

Existen suficientes evidencias para considerar que cuadros clínicos definidos como hipertensión gestacional representan formas latentes de hipertensión crónica, que emergen ante la sobrecarga hemodinámica que caracteriza al embarazo. Debemos resaltar también, que un grupo de embarazos patológi-

cos definidos como hipertensión gestacional, son en realidad verdaderas preeclampsias, aunque de menor severidad. ⁽²¹⁾

En estos casos, la lesión renal no es tan extensa como para provocar una proteinuria significativa. ⁽²¹⁾

Son pocas las publicaciones que estudian la presencia de compromiso miocárdico isquémico en recién nacidos de madres con HIG, a pesar de ser una patología frecuente de la gestación y de la severa afección circulatoria que puede provocar tanto en la madre como en la unidad feto placentaria. ^(31, 38,39)

La disfunción miocárdica es un hallazgo frecuente en recién nacidos prematuros y de término enfermos, y puede estar presente en el feto. ^(16,46, 55,58)

Se ha sugerido que el compromiso cardiaco en recién nacidos enfermos se debe a isquemia y necrosis del músculo cardiaco. ⁽⁴⁶⁾

Esta afección en el corazón del neonato puede llevar a la reducción de la reserva cardiaca y así provocar hipotensión arterial y menor perfusión tisular, condiciones asociadas a mayor mortalidad y a un pronóstico neurológico adverso. ^(20,32)

La contractilidad miocárdica y gasto cardiaco están frecuentemente disminuidos en niños con asfixia perinatal y dificultad respiratoria al nacer.

La investigación de la presencia de isquemia del miocardio fetal debería incluir el estudio ecográfico del corazón del feto o del neonato y la determinación de marcadores séricos confiables de daño isquémico del miocardio en sangre de cordón umbilical.

Los marcadores bioquímicos de daño cardíaco utilizados en estudios previos, tales como la creatinfosfoquinasa cardiaca, están influenciados por la edad de gestación, el sexo, modo de parto y el peso de nacimiento. ^(6, 8, 19, 24, 34, 42,51)

El nuevo marcador troponina, complejo proteico inhibitorio que forma parte del aparato contráctil del músculo estriado, incluyendo el corazón, han de-

mostrado en adultos ser el mejor para detectar isquemia cardiaca por enfermedad coronaria.⁽³⁾

El complejo troponina, bloquea la unión entre la actina y la miosina en la unidad contráctil del músculo estriado.

Existen 3 formas específicas de troponina: Las sub-unidades T, C, e I. Las sub-unidades T e I cardíacas se han establecido como los mejores marcadores de isquemia y necrosis del músculo cardiaco.⁽³⁾

Las técnicas de tercera generación que miden la troponina T en plasma son exactas, permiten detectar daños isquémicos mínimos, y no están influenciadas por la hemólisis, ictericia o fallo renal.

Estos marcadores comienzan a elevarse a las 2 horas después del infarto y permanecen elevadas hasta 2 semanas después del mismo en pacientes adultos.⁽³⁾

La troponina T de origen cardíaco, puede ser diferenciada por técnicas de laboratorio de aquellas que se encuentran en otros músculos estriados, debido a que la secuencia de aminoácidos que la conforma es diferente de aquella de origen no cardíaco.⁽³⁾

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos que limitan las reacciones cruzadas entre troponina T cardíaca y de músculo esquelético a un 0,01%.^(1,3)

Se han determinado valores de referencia de troponina T en recién nacidos sanos.^(1, 2, 5, 11, 13, 47,54)

Las concentraciones plasmáticas de troponina T de cordón umbilical no se afectan por la vía de parto, peso al nacer o sexo del recién nacido.^(1, 2, 5, 11, 13, 47,54) Se ha informado un aumento en los niveles séricos de troponina T en neonatos con asfixia perinatal y dificultad respiratoria.^(8, 12, 14,23, 42, 49, 51, 52,53)

Los embarazos complicados con HIG se asocian a una mayor incidencia de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), aunque las variables que

intervienen en el desarrollo de esta patología fetal son muy complejas.^(15, 22,59)

Se ha asociado al bajo peso de nacimiento con una mayor frecuencia de enfermedades crónicas en la adultez, entre las cuales se cuentan la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial y la diabetes tipo 2.^(4, 7,50) Estas patologías comenzarían a gestarse desde la vida prenatal, cuando un medio intrauterino hostil genera cambios estructurales y funcionales en el feto que se perpetúan en el tiempo, y pueden manifestarse en la vida adulta como enfermedades crónicas de diverso tipo y severidad.^(17, 18, 25, 35, 36, 50,56)

Los trastornos en el metabolismo del colesterol y los triglicéridos son más frecuentes en adultos que nacieron con bajo peso, y pueden estar asociados a la mayor incidencia de enfermedad coronaria.^(4, 27,50)

La extensa síntesis de hormonas esteroideas a nivel placentario y el rápido crecimiento y desarrollo del feto, hacen del embarazo una condición con una alta demanda de colesterol en la unidad feto-placentaria. El colesterol tiene roles biológicos múltiples, que incluyen su utilización como componente estructural y funcional de membranas celulares, precursor de la síntesis de hormonas y activador de varios procesos celulares. En humanos, tanto la placenta como los órganos fetales tienen la capacidad de sintetizar colesterol de novo. En embarazos normales, las concentraciones de colesterol se incrementan en alrededor de un 60% entre las 10 y 35 semanas de gestación. Sin embargo, las altas demandas fetales de colesterol, pueden no ser cubiertas completamente por la producción endógena. En el tercer trimestre de la gestación, el colesterol de origen materno contribuye entre el 22 al 40% del pool de colesterol fetal.^(10, 40, 44,48)

Se han demostrado concentraciones más elevadas de colesterol en vena umbilical comparado con la arteria umbilical, lo que sugiere la transferencia de colesterol de procedencia materna o placentaria hacia el feto.

Las mujeres afectadas por preeclampsia, presentan un incremento patológico en los niveles plasmáticos de lípidos, por encima de los observados

en embarazos normales.^(44, 48,57) Se observó una correlación positiva entre los valores maternos de triglicéridos y la severidad de la proteinuria. La hiperlipidemia materna presente en la preeclampsia parece tener un impacto negativo en el perfil lipídico fetal. Existe un perfil lipídico aterogénico en sangre de cordón umbilical en embarazos complicados por preeclampsia, con un incremento significativo de lípidos potencialmente generadores de aterosclerosis.^(10, 44,48)

Los niveles de lípidos de sangre de cordón en embarazos complicados por preeclampsia, muestra valores de triglicéridos y un radio LDLc/HDLc significativamente altos, y HDL colesterol y Apolipoproteína B bajos, perfil marcadamente aterogénico.

En estudios recientemente publicados, se demuestra la presencia de lesiones del endotelio de arterias coronarias compatibles con aterosclerosis precoz que se observan ya desde periodos muy tempranos de la vida.^(10, 40, 44,48)

El ensanchamiento difuso de la íntima (EDI), es encontrado generalmente en autopsias de fetos y lactantes en arteria coronaria descendente anterior, y está presente en un 33% de las autopsias un mes antes del nacimiento y en todos los casos a los tres meses después de nacer. El radio íntima/media se incrementa con la edad y es de 1 ó más en adultos jóvenes.

Aunque los mecanismos precisos subyacentes a la formación del EDI son desconocidos, se sugiere que emerge como un proceso de adaptación al stress mecánico de los vasos arteriales.^(37,43) La aterosclerosis humana comienza con el depósito de apolipoproteína B en arterias con un EDI preexistente.

Depósitos extracelulares de lipoproteínas en la íntima han sido detectados por inmunohistoquímica en esta primera fase lesional.⁽³⁷⁾

Existen un importante número de trabajos basados en el estudio anatomopatológico de lactantes fallecidos por muerte súbita o de causa inexplicable, que describen cambios en las arterias coronarias y en los vasos que irrigan el sistema de conducción cardiaco, con franca evidencia de aterosclerosis

precoz en un alto porcentaje de estos niños, que van desde placas focales con leve engrosamiento de la íntima y capa media, hasta placas blandas juveniles que reducen el lumen de estas arterias.^(28,29, 30, 33)

Una estrecha correlación fue observada entre estos hallazgos y los factores de riesgo investigados, principalmente el tabaquismo de la madre y la supresión precoz de la lactancia materna y su reemplazo por fórmulas artificiales.^(28, 29, 30,33)

Un trabajo publicado recientemente, muestra que niños con antecedentes de RCIU estudiados a los nueve años de edad a través de ecografía cardiaca, presentan diámetros de arterias coronarias izquierda, derecha y diámetro coronario total de menor calibre que los observados en los controles nacidos con un peso normal.⁽²⁶⁾

Estos hallazgos fueron independientes del peso y talla en el momento del estudio, sugiriendo que el desarrollo durante la vida fetal puede tener un efecto a largo plazo en el tamaño y calibre de las arterias coronarias. Personas que tienen arterias coronarias de menor diámetro tienen mayor incidencia de enfermedad coronaria.^(26,41)

Los trastornos circulatorios que la HIG provoca en el feto, podrían ocasionar cambios en la íntima de arterias coronarias, tal como el ensanchamiento difuso de la íntima en etapas muy precoces de la vida y que sumado al menor calibre de estos vasos observados en aquellos niños con RCIU, sugieren que un medio intrauterino hostil puede llevar a cambios estructurales y funcionales que favorecen la aparición de isquemia cardiaca.^(7,10,26,28,29,30,33,37,40,41,43,44,59)

Objetivos

Considerando al dosaje de troponina T en cordón umbilical como un método que puede demostrar la presencia de isquemia cardiaca fetal en neonatos de madres con HIG, nos propusimos los siguientes objetivos:

1. Establecer los valores de referencia de troponina T de sangre de cordón en recién nacidos a término de embarazos normales.
2. Evaluar la presencia de isquemia miocárdica fetal en neonatos de madres con hipertensión inducida por la gestación midiendo troponina T en sangre de cordón.
3. Comparar los valores de troponina T de sangre de cordón umbilical de neonatos de madres con HIG con proteinuria (preeclampsia) con los obtenidos en los recién nacidos de madres con HIG sin proteinuria (Hipertensión gestacional).
4. Valorar si los recién nacidos de madres con HIG y Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) presentan valores de troponina T más elevados que aquellos con peso adecuado al nacer, como posible expresión de un mayor compromiso isquémico cardiaco durante la vida fetal.

Material y Métodos

Tipo de estudio: prospectivo de corte

Lugar de realización: Servicio de Neonatología y área de Maternidad del Hospital Privado de Córdoba.

Período: estudio se inició en el mes de Febrero del año 2005 y se terminó en Mayo del 2007.

Todos los pacientes incluidos nacieron en nuestra Maternidad.

El trabajo fue aceptado por el Comité de Ética de nuestra institución, que consideró que no era indispensable el consentimiento informado de los padres de los pacientes incluidos.

Dicho Comité concluyó que las muestras de troponina T de sangre de cordón umbilical en los recién nacidos se obtuvieron a través de alícuotas de la extracción solicitada de rutina en nuestra institución para la determinación del grupo sanguíneo del neonato, por un método no invasivo, sin riesgo para el niño y sin ningún costo económico adicional.

Se incluyeron en el estudio:

- Todos los neonatos de madres con hipertensión inducida por la gestación.

- Mayores de 34 semanas de edad gestacional.

Se excluyeron:

- Pacientes con malformaciones congénitas mayores
- Pacientes con trastornos cromosómicos o genéticos
- Recién nacidos de madres con hipertensión crónica
- Recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional.

Se recolectaron los datos en fichas individualizadas, que incluyen:

- Edad gestacional,
- Peso de nacimiento,
- Modo de parto,
- Sexo,
- Puntaje de Apgar,
- Presencia de dificultad respiratoria,
- Admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales,
- Días de internación,
- Requerimiento de oxígeno
- Fallecimiento.

Los recién nacidos fueron asignados a dos grupos:

- Un grupo control conformado por recién nacidos de embarazos de término sin patología obstétrica o neonatal.
- Un grupo problema formado por neonatos mayores de 34 semanas nacidos de madres con HIG.

Este último a su vez se dividió en dos subgrupos:

- Recién nacidos de madres con HIG con proteinuria (preeclampsia).
- Neonatos de embarazos con HIG sin proteinuria (hipertensión gestacional).

En el grupo de recién nacidos de madres con HIG también se analizó por separado a aquellos niños que se presentaron con RCIU (peso menor al percentilo 10 correspondiente para la edad gestacional y sexo del recién nacido) de aquellos con peso adecuado al nacer (peso mayor al percentilo 10 para la edad gestacional y sexo del neonato).

Se obtuvo una muestra de sangre de cordón umbilical al nacer, dentro del primer minuto de vida, para determinar troponina T en todos los neonatos de embarazos con HIG mayores de 34 semanas de edad gestacional.

Por cada paciente del grupo problema se tomó una muestra de sangre de cordón umbilical dentro del primer minuto de vida de un recién nacido de un embarazo normal.

Las muestras de troponina T fueron recolectadas en tubos con EDTA y analizadas por electroquimioluminiscencia (Elecsys 2010 Roche) en el laboratorio de nuestro Hospital.

Análisis Estadístico

Las variables continuas se describieron por sus medias con sus respectivos desvíos estándar, mientras se hizo lo propio con las discretas mediante porcentajes con sus correspondientes IC95%.

En los neonatos normales la relación entre troponina T y las demás variables estudiadas, se investigó utilizando el coeficiente de correlación de Spearman para las variables continuas y la prueba U de Mann-Whitney para las discretas.

Se construyó el rango de valores normales de referencia para troponina T y se calculó el límite superior de la población por medio de percentilos.

Los valores de troponina T de los recién nacidos normales se compararon con los obtenidos en los hijos de madres con HIG, utilizando test de t para muestras independientes, con prueba de una cola, para el caso de las variables continuas y prueba de Ji² con corrección de Yates y test exacto de Fischer para las discretas.

Se escogió un valor de $p < 0,05$ para determinar significación estadística.

Todos los datos inicialmente se cargaron y tabularon en una planilla de cálculo en el programa Excel 7.0 para windows, luego fueron copiados en una nueva planilla para su análisis utilizando el programa SPSS para Windows, v 11.5, Chicago (Ill) USA.

Todos los cálculos y análisis estadísticos se realizaron en el Área de Epidemiología Clínica y Bioestadística del Hospital Privado Centro Médico de Córdoba.

Resultados

Se recolectaron en total 68 muestras de sangre de cordón umbilical.

De estas muestras 34 fueron tomadas en neonatos de madres con hipertensión inducida por la gestación (HIG) y otras 34 de neonatos de madres con gestaciones normales.

De las 34 muestras obtenidas en recién nacidos sanos, el 50% (IC95% 33,19-66,8) pertenecieron al sexo masculino y 61,7% (IC95% 45,4-78) nacieron por cesárea.

La edad gestacional promedio fue de $38,7 \pm 0,82$ semanas con un peso de 3435 ± 445 gramos en el grupo control. Los promedios del puntaje de Apgar al minuto y a los cinco minutos fueron de $8,41 \pm 0,74$ y $9,41 \pm 0,65$ respectivamente.

El valor encontrado de troponina T promedio en el grupo control fue de $0,021 \mu\text{g/l} \pm 0,011$ y el perteneciente al percentilo 95 fue de $0,043 \mu\text{g/l}$.

Con respecto al grupo de madres estudiadas con HIG, el 41,17% de las embarazadas recibieron tratamiento farmacológico para HTA (IC95% 24,63-57,7); el resto no requirió tratamiento por tratarse de casos leves. El 35,3% de las mismas se presentaron con proteinuria significativa (Preeclampsia) (IC95% 19,23-51,35).

En relación a los 34 recién nacidos de madres con HIG, el 47% (IC95% 30,3-63,83) pertenecieron al sexo masculino y 50% (IC95% 33,19-66,8) nacieron por cesárea.

La edad gestacional promedio fue de $37,3 \pm 1,47$ semanas con un peso de 2998 ± 535 gramos. Los promedios de puntaje de Apgar al minuto y a los cinco minutos fueron de $8 \pm 0,72$ y $9,2 \pm 0,67$ respectivamente.

El 23,5% se presentó con RCIU (IC95% 9,27-37,78)

El 11,76% con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y requerimiento de oxígeno (IC95% 0,93-22,6).

Ninguno necesitó inotrópicos o Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM).

Requirieron internación el 26,47% de los pacientes (IC95% 11,64-41,3).

El valor promedio de troponina T encontrado en neonatos de madres con HIG fue de $0,035 \pm 0,021$ $\mu\text{g/L}$.

No se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los valores de troponina T de acuerdo a sexo (femenino vs. masculino) ($p= 0,079$), peso al nacer (>2500 grs. vs. <2500 grs.) ($p= 0,23$).

Puntaje de Apgar al minuto (>7 vs. <7) ($p= 0,43$) y modo de parto (parto normal vs. cesárea) ($p=0,42$).

Se halló diferencia significativa ($p= 0,023$), cuando se compararon estos valores con respecto a la edad gestacional (>38 semanas vs. <38 semanas).

De la comparación entre ambos grupos surgieron diferencias signifi-

cativas con respecto a la edad gestacional ($p= 0,001$), peso al nacer ($p= 0,001$), encontrándose valores inferiores de los mismos en el grupo de recién nacidos de madres con HIG.

Los valores de troponina T se hallaron más elevados en los neonatos de madres con HIG, con una diferencia significativa con respecto al grupo control ($p=0,001$).

Se compararon también valores de troponina T entre los recién nacidos de pretermino (RNPT), (<38 semanas de edad gestacional) y los recién nacidos de término (RNT), (>38 semanas de edad gestacional) del grupo problema encontrando valores superiores de la misma en RNPT ($p=0,005$).

A su vez se realizó la comparación entre RNT de gestaciones con HIG con los neonatos del grupo control y se hallaron valores mayores de troponina T en RNT del grupo problema ($p=0,004$).

Se diferenciaron en el grupo problema aquellos hijos de madres con HIG con proteinuria (Preeclampsia) o sin proteinuria (Hipertensión gestacional) y de la comparación entre ambos se observaron valores mas altos de troponina T en los hijos de madres con preeclampsia ($p=0,009$).

Se realizó también comparación de valores de troponina T entre los hijos de madres con HIG sin proteinuria (Hipertensión gestacional) y el grupo control, encontrándose valores superiores en los primeros ($p=0,006$).

No se halló diferencia en los valores de troponina T de cordón umbilical, entre los pacientes del grupo problema asociados con RCIU y aquellos que se presentaron sin RCIU ($p=0,43$).

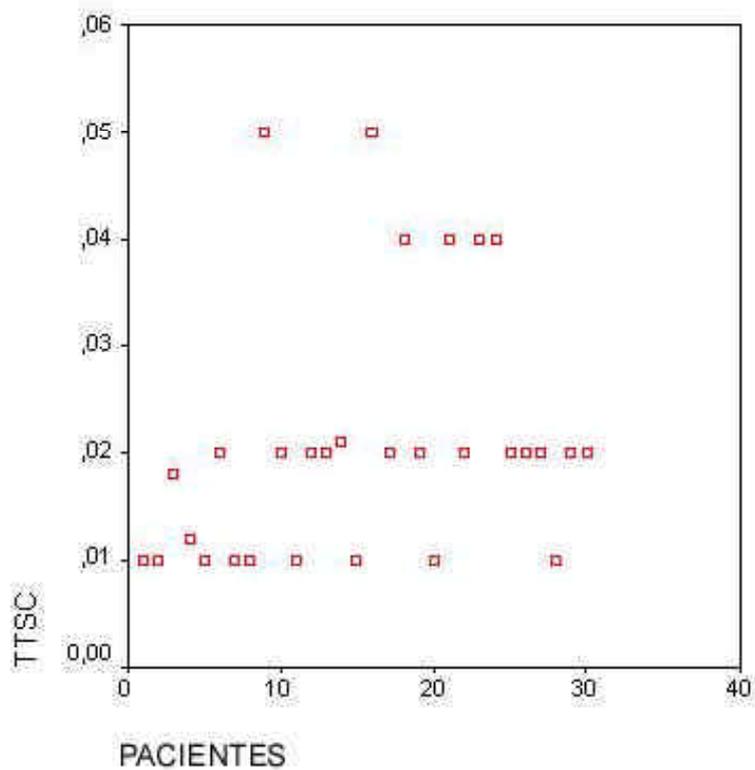


Figura 1. Distribución de los valores de troponina T cardiaca en recién nacidos de embarazos normales. Ref: TTSC: Troponina T en Sangre de Cordon

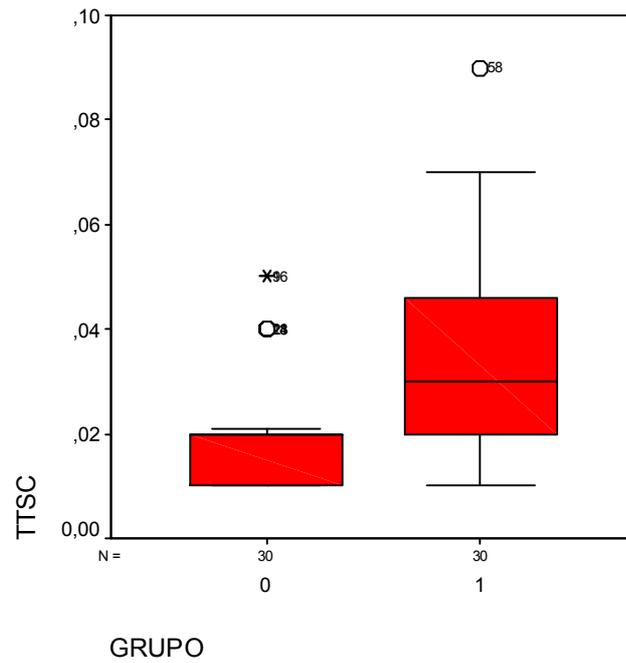


Figura 2. Troponina T cardíaca en recién nacidos de embarazos normales y en hijos de madres con hipertensión inducida por la gestación. Referencias: 0: recién nacidos sanos; 1: recién nacidos hijos de madres con hipertensión inducida por la gestación. TTSC: Troponina T en sangre del cordón umbilical.

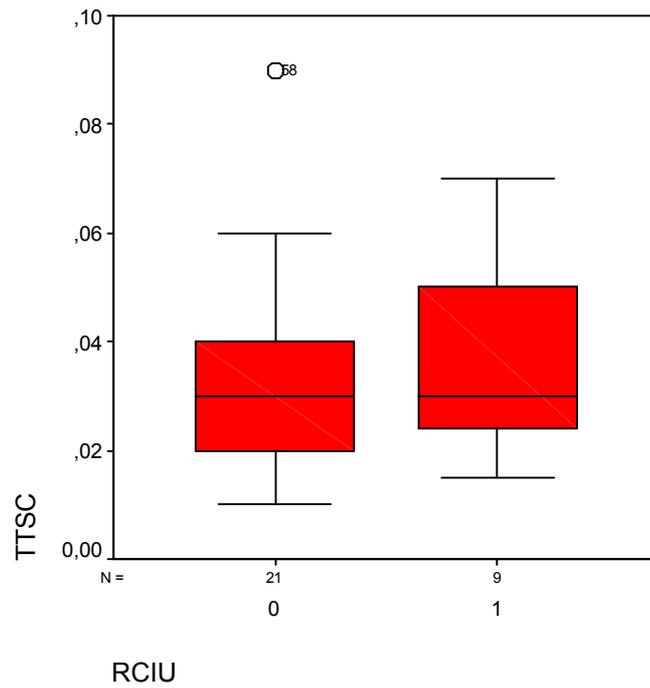


Figura 3. Valores de troponina T cardíaca en recién nacidos hijos de madres con hipertensión inducida por la gestación con y sin retardo del crecimiento. Referencias. 0: sin retardo de crecimiento uterino; 1: con retardo de crecimiento uterino. TTSC: Troponina T en sangre del cordón umbilical.

Discusión

La Hipertensión Inducida por la Gestación (HIG) en general y en particular la preeclampsia, son patologías que frecuentemente se asocian con insuficiencia placentaria, la cual lleva a alteraciones circulatorias en el feto, provocando con frecuencia hipoxia y desnutrición fetal, además de restricción en el crecimiento intrauterino.^(21, 22, 59)

La preeclampsia (PE) es una patología caracterizada por la presencia de una vasculopatía sistémica, con compromiso microangiopático generalizado, compromiso renal y de otros órganos.⁽²¹⁾

Mientras que la hipertensión gestacional (HG) se presenta generalmente como un cuadro menos severo, con menor riesgo de complicaciones para la madre y el feto.^(7, 21, 22, 59)

Los mecanismos de protección fetal ante la hipoxia crónica inducen la redistribución de la circulación feto-placentaria, con el objeto de mejorar la perfusión y oxigenación de aquellos órganos más nobles, especialmente el cerebro, en desmedro de otros sistemas, incluyendo el corazón.⁽⁹⁾

A pesar de la prevalencia de esta enfermedad en las mujeres durante la gestación, y las potencialmente graves complicaciones que pueden sufrir tanto el feto como el neonato, la evaluación de la función cardíaca del recién nacido de embarazos complicados con HIG no está adecuadamente sistematizada.

En el neonato, la presencia de isquemia del miocardio suele asociarse clínicamente con la presencia de hipotensión arterial, dificultad respiratoria y mala perfusión sistémica, condiciones ligadas a una mayor mortalidad y a un pronóstico neurológico adverso.^(16, 20, 32, 46, 55, 58)

El uso de marcadores séricos para la detección de isquemia o necrosis del miocardio es rutinario y sistemático en pacientes adultos, particularmente

en la evaluación diagnóstica de enfermedad coronaria, aunque su uso puede extenderse a otras situaciones, tales como cirugía cardiovascular.^(3,6)

El nuevo marcador troponina, complejo proteico inhibitorio que forma parte del aparato contráctil del músculo estriado, incluyendo el corazón, han demostrado en adultos ser el mejor método de laboratorio para detectar daño isquémico cardiaco.

Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de troponina T en sangre de cordón no se afectan por el embarazo, la vía de parto, el peso de nacimiento o el sexo del recién nacido.

Debido a su alto peso molecular troponina T no atraviesa la placenta (m. mol 37 kDa), por lo que los valores séricos maternos no influyen en los niveles plasmáticos fetales o en sangre del cordón umbilical.^(1,3,5,6,8,11,13,24,42,51,52,54)

Por lo citado anteriormente, la troponina T debería ser un marcador confiable de isquemia cardiaca en recién nacidos de embarazos de alto riesgo o enfermos.

Es escasa la información científica publicada donde se valora la función cardiaca o la presencia de daño isquémico cardiaco en fetos o neonatos de embarazos afectados por HIG.

Makikallio y colaboradores, encontraron valores elevados de troponina T en sangre de cordón en recién nacidos de embarazos en los que el feto presentó signos de aumento de la presión venosa sistémica en la ecografía de los vasos umbilicales.⁽³¹⁾

Narin y col. mostraron un incremento de troponina T en cordón umbilical en neonatos de madres con preeclampsia leve, asociada a la presencia de disfunción miocárdica en el ecocardiograma de estos recién nacidos.^(38,39)

Ambos trabajos tienen como punto débil un número pequeño de pacientes.

Nuestro trabajo aporta nueva información sobre el uso de troponina T en neonatos de gestaciones complicadas por HIG, con un mayor número de pacientes.

Nosotros encontramos que los neonatos de madres con HIG presentan valores más elevados de troponina T en sangre de cordón umbilical que los neonatos de gestaciones normales, lo que demuestra un mayor riesgo de isquemia cardíaca en estos niños.

A su vez al analizar las diferencias en los valores de TTSC entre aquellos neonatos de gestaciones complicadas con preeclampsia (PE) y los recién nacidos de madres con hipertensión gestacional (HG), observamos valores más elevados en los recién nacidos de madres con PE.

Esto podría explicarse por las diferencias fisiopatológicas que existen entre ambas entidades, principalmente por la mayor severidad de esta última.

A pesar de ello, el grupo de neonatos de madres con HIG sin proteinuria (hipertensión gestacional), presentó valores de troponina T en sangre de cordón más elevados que el grupo control, lo que expresa que este estado patológico del embarazo aparentemente menos severo, también puede afectar la salud fetal.

No observamos en general signos clínicos de afección cardíaca severa en el grupo de neonatos de madres con HIG, lo que sugiere quizás un daño isquémico leve y posiblemente transitorio, aunque la presencia de RCIU, dificultad respiratoria y la necesidad de internación y administración de oxígeno fue más frecuente en el grupo problema que en aquellos recién nacidos sanos.

Las gestaciones complicadas con preeclampsia se asocian a mayor incidencia de RCIU, aunque las variables intervinientes en el desarrollo de esta patología fetal son altamente complejas. (7, 21, 22, 45,59)

Se ha asociado al bajo peso al nacer con una mayor incidencia de enfermedades crónicas, entre las cuales se cuenta la enfermedad coronaria. (4, 7,50)

Con frecuencia el bajo peso al nacer responde a condiciones adversas que el feto sufrió in útero, por compromiso tanto de la nutrición como de la oxigenación.

La hipoxia y la desnutrición fetal pueden inducir a la puesta en marcha de mecanismos que regulan el crecimiento y la división celular en el feto, reduciendo su actividad metabólica, para así moderar los efectos deletéreos generados por la falta de oxígeno y nutrientes.

Dentro de estos mecanismos podemos citar la redistribución de la circulación sanguínea hacia el cerebro, la regulación de la producción de insulina y factor similar a insulina y la resistencia periférica a la insulina. (4, 17, 18, 25, 35, 36, 50,56)

En nuestro estudio, los neonatos de madres con HIG y RCIU, no presentaron valores más altos de TTSC que aquellos con un peso normal al nacer, posiblemente debido a que los procesos fisiopatológicos que regulan el crecimiento fetal actúen como mecanismos de adaptación y protección parcial ante la hipoxia y la desnutrición crónicas.

Las condiciones adversas del feto in útero no siempre se expresan en un peso bajo de nacimiento.

Recién nacidos con un peso adecuado pero que sufrieron intraútero condiciones hostiles, pueden estar severamente afectados en su estado de sa-

lud, y correr los mismos riesgos de complicaciones en el futuro que los de bajo peso.

Estudios recientes describen cambios estructurales significativos en las arterias coronarias tales como el ensanchamiento difuso de la íntima, ya desde la vida fetal. En niños nacidos con RCIU, (afectación fetal frecuente en embarazos complicados por preeclampsia) se observó un menor diámetro y calibre de las arterias coronarias, por ecografía cardiaca. (27, 28, 37, 41,43)

Por lo tanto, todos los factores antes mencionados sugieren que las patologías que afectan adversamente el medio intrauterino y comprometen la salud fetal, generan conductas de adaptación que permiten al feto sobrevivir, pero que son potencialmente deletéreas a corto, mediano y largo plazo y que pueden asociarse a mayor susceptibilidad a isquemia cardiaca y enfermedad coronaria. (4,7,17,18,25-30,33,35-37,41,43,50,56)

Posiblemente, la afección isquémica del corazón fetal observada en los recién nacidos de madres con HIG independiente de peso de nacimiento, este involucrada, junto a otros mecanismos fisiopatológicos, a la aparición de enfermedad coronaria precoz

El incremento en la troponina T en sangre de cordón umbilical de embarazos complicados con HIG, podría explicarse en parte por los trastornos circulatorios que la insuficiencia placentaria genera en el feto, pero podrían existir también ya desde la vida fetal o en lactantes pequeños, un compromiso estructural en la íntima de las arterias coronarias, con engrosamiento de la misma, depósito precoz de lípidos y un calibre coronario disminuido.

Por consiguiente, sería mejor quizás hablar de fetos comprometidos por un medio intrauterino adverso como causa del origen prenatal de la enfermedad coronaria, donde el peso al nacer no sea el único parámetro a tener presen-

te en los estudios epidemiológicos futuros y considerar otros índices, tales como la HIG, el perfil lipídico aterogénico de sangre de cordón umbilical, el diámetro disminuido de las arterias coronarias, el tabaquismo materno y la duración de la lactancia entre otras.

Conclusiones

Nuestros valores de referencia para niños sanos mayores de 38 semanas de troponina T de cordón umbilical, son acordes a los que se han informado en la literatura, confirmando que es un método reproducible y confiable.

En recién nacidos sanos no hubo variaciones provocadas por el sexo del recién nacido, peso de nacimiento y modo de parto.

Estos valores son más elevados que los observados en adultos sanos, como lo informado en otras publicaciones.

Los neonatos de madres con HIG presentan valores de TTSC de cordón umbilical significativamente más altos que niños del grupo control nacidos de embarazos normales.

Los neonatos de madres con embarazos asociados a preeclampsia (HIG con proteinuria) presentaron valores de TTSC aun mas elevados que aquellos recién nacidos de madres con embarazos complicados con hipertensión gestacional (HIG sin proteinuria), lo que pone en evidencia las diferencias fisiopatológicas y de severidad entre ambas entidades clínicas.

A pesar de ello, el grupo de neonatos de madres con HIG sin proteinuria (Hipertensión gestacional), presentó valores de TTSC más elevados que el grupo control, lo que expresa que este estado patológico del embarazo aparentemente menos severo también puede afectar la salud fetal.

Estos hallazgos sugieren que los neonatos de embarazos afectados por HIG en general y en especial aquellos con preeclampsia, pueden presentar una disfunción miocárdica transitoria, por lo general sin traducción clínica severa, secundaria a la hipoxia fetal provocada por la insuficiencia placentaria y posiblemente a cambios precoces en la íntima de las arterias coronarias fetales.

Aquellos niños nacidos con restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) de madres con HIG, no presentaron valores significativamente más altos que los nacidos con peso adecuado, posiblemente debido a que las vías fisiopatológicas que influyen sobre el crecimiento fetal actúan como mecanismos de adaptación parcialmente protectores contra la hipoxia crónica.

Proponemos incluir en la práctica diaria el dosaje de troponina T de sangre de cordón umbilical en los recién nacidos de madres con HIG para identificar a aquellos niños que pueden tener mayor riesgo de complicaciones en el periodo neonatal.

A su vez, tenemos planeado hacer un seguimiento de estos neonatos de madres con HIG para determinar en que medida la Troponina T elevada en sangre de cordón umbilical, podría ser predictiva de una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en otras etapas de la vida.

Bibliografía

1. Adamcova M, Kokstein Z, Palicka V, Podholova M, Kostal M. Troponin T levels in the cord blood of healthy term neonates. *Physiol Res* 1995; 44; 99-104.
2. Adamcova M, Kokstein Z, Palicka V et al. Cardiac troponin T in pregnant women having intravenous tocolytic therapy. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 262: 121-6.
3. Anon. Troponin T: STAT data sheet . Mannheim: Roche Diagnostic GmbH, 1999.
4. Barker D J P. The developmental origins of well-being. *Phil Trans R Soc Lond B.* 2004; 359:1359-1366.
5. Baum H, Hinze A, Bartels P, Neumeier D. Reference values for cardiac troponins T and I in healthy neonates. *Clin Biochem.* 2004 Dec; 37 (12) : 1079-82.
6. Bhayana V, Henderson AR. Biochemical markers of myocardial damage. *Clin Biochem* 1995; 28: 1-29.
7. Bjercke, S. Normal implantation is important in order to avoid pregnancy complications and diseases later in life. *Tidsskr Nor L.* 1999; 119(26):3903-8.
8. Boo NY, Hafidz H, Nawawi HM, Cheah FC, Fadzil YJ, Abdul aziz BB, Ismail Z. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 hours of life. *J Paediatr Child Health* 2005 Jul; 41(7): 331-7.
9. Caramelo C, Peña Deudero J, Castilla A, Justo S, De Solis A, Neria F, Peñafe S, Gonzalez Pacheco F. Respuesta a la hipoxia. Un mecanismo sistemático basado en el Control de la expresión genética. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 155-164.
10. Catarino C, Rebelo D, Belo L, Rocha Pereira P, Rocha S, Castro E S, Patricio B, Quintanilha, A, Santos Silva A. Fetal lipoprotein changes in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87(6) 628-634.
11. Clark SJ, Newland P, Yoxall CW and Subhedar NV. Cardiac troponin T in cord blood. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 2001; 84; 34-37.
12. Clark SJ, Newland P, Yoxall CW, Subhedar NV. Concentrations of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Jul; 89(4) : F348-52.
13. S J Clark. Understanding Cardiac Troponin T in the Newborn Period. (Correspondence) *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 73: 216-7.
14. Costa S, Zecca E, De Rosa G, De Luca D, Barbato G, Pardeo M, Romagnoli, C, Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr* 2007; 96(2): 181-4.
15. Figueras F. Concepto actual de crecimiento intrauterino restringido. *Obstetricia y medicina materno-fetal. Capítulo 113. 1º edición. Madrid. Editorial Panamericana. Año 2006; 117-181.*
16. Finley JP, Howman-Giles RB, Gilday DL, Rowe RD. Transient myocardial ischemia of newborn demonstrated by thallium myocardial imaging. *J Pediatr* 1979; 94: 236-70.
17. Fowden A, Giussani D, Forehead A. Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences. *Physiology.* 2006; 21: 29-37.

18. Fowden A, Ward J, Wooding F, Forehead A, Constancia M. Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol* 2006; 527(1):5-15.
19. Gil A B, Weindling A M. Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 17-21.
20. Goldstein RF, Thompson Jr RJ, Oehler Jm, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia and hypotension on neurodevelopment outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995 ; 95:238-43.
21. Gratacos E. Fisiopatología de los estados hipertensivos del embarazo. Preeclampsia. *Obstetricia y medicina materno- fetal* .Capítulo 83p..1º edición. Madrid. Editorial Panamericana. Año 2006; 143-152.
22. Grisaru-Granovsky S, Halevy T, Bidelman A, Elstein D, Samueloff A. Hypertensive disorders of pregnancy and the small for gestacional age neonate: not a simple relationship. *AJOG*. Apr 2007. 335-337.
23. Gunes T, Ozturk M, Koklu S, Narin N, Koklu E. Troponin T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life. *Acta Paediatr* 2005 Nov; 94(11): 1638-43.
24. Immer FF, Stocker F, Seiler Am, Pfammatter JP, Printzen G, Peheim E. Troponin T: Improved diagnostic assessment of myocardial damage in childhood. *Acta Paediatr*. 1997 Dec; 86(12) : 1321-7.
25. Jansson T, Powell T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potencial interventional approaches. *Clinical Science*.2007;113:1-13.
26. Jiang B, Godfrey K, Mantyn C, Gale C. Birth weight and Cardiac Structure in Children. *Pediatrics*. 2006; 117: e257-e260.
27. Mc Gill H, Mc Mahan C, Herderick E, Malcom G, Tracy R, Strong J. Origin of atherosclerosis in childhood and adolecence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(suppl): 1307s-1315s.
28. Maturri L, Lavezzi A M, Ottaviani G Rossi L. Intimal preatherosclerotic thickening of the coronary arteries in human fetuses of smoker mothers. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(10): 2234-8.
29. Maturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM, Rossi L. Early atherosclerotic lesions of cardiac conduction system arteries in infants. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13(5): 276-281.
30. Maturri L, Ottaviani G, Corti G, Lavezzi A M. Pathogenesis of early atherosclerotic lesions in infants. *Pathol Res Prac* 2004; 200(5): 403-410.
31. Makikallio K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Rasanen J. Association of severe placental insufficiency and systemic venous pressure rise in the fetus with increased neonatal cardiac troponin T levels. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Sep; 183(3) : 726-31.
32. Miall-Allen V M , De Vries LS Whitelaw AGL. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987; 62: 168-9.
33. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi A M, Grana A R, Stella I, Maturri L. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol*. 2008; 24(2):137-141.

34. Moller JC, Thielsen B, Cchaible TF, Reiss I, Kohl M, Welp T, Gortner L. Value of myocardial hypoxia markers (creatine kinase and its MB-fraction, troponin T, QT intervals) and drum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia. *Biol Neonate*. 1998; 73(6): 367-74.
35. Murphy V, Smith R, Giles W, Clifton V. Endocrine Regularion of Human Fetal Growth: The Role of Mother, Placental and Fetus. *Endocrine Reviews*. 2006;27: 141-189.
36. Myatt L. Placental adaptative responses and fetal programming. *J Physiol*. 2006;572(1):25-30.
37. Nakashima Y, Wight T, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovascular Research*. 2008;79: 14-23.
38. Narin N, Cetin N, Kilic H, Basbug M, Narin F, Kafali M, Uzum K, Genc E, Ustunbas HB. Diagnostic value of troponin T in neonates of mild pre-eclamptic mothers. *Biol Neonate*. 1999; 75 (2) : 137-42.
39. Narin n, Narin F, Tutus A, Tayyar M. Increased endothelin in infants of pre-eclamptic mothers. *Pediatrics Int* . 2002. 44. 131-3.
40. Ophir, E, Dourleshter G, Hirsh Y, Fait V, German L, Bornstein J. Newborns of pre-eclamptic women a biochemical difference present in utero. *Acta Obster Gynecol Scand*. 2006; 85(10): 1132-8.
41. Oskarsson G, Pesonen E. Coronary blood flor in healthy neonatos: effects of left ventricular function and mass. *Pediatr Cardiol* 2004; 25(1):11-16.
42. Panteghini M, Agnoletti G, Pagani F, Spandrio M. Cardiac troponin T in serum as marker for myocardial injury in newborns. *Clin Chem*. 1997 Aug; 43(8 Pt 1) 1455-7.
43. Pesonen E, Johnsson J, Berg A. Intimal thickness of coronary arteries in low birth weight infants. *Acta Paediatr*. 2006;45(10): 1234-8.
44. Rodie VA, Caslake M J, Stewart F, Sattar N, Ramsey J E, Greer J A, Freeman D J. Fetal cord plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis* 2004; 176(1): 181-7.
45. Saeger P, Czernichow P, Huges J, Reiter E. Small for gestational age: Short stature and beyond. *Endocrinw Reviews*. 2007; 28:214-251.
46. Schawartz S, Duffy J, Pearl J, Nelson D. Cellular and molecular aspects of myocardial dysfunction. *Critical Care Medicine* 2001. Oct. vol 19. Number 10.
47. Shelton SD, Fouse BL, Holleman CM, Sedor FA, Herbert WN. Cardiac troponin T levels in umbilical cord blood. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Nov; 181 (5 Pt 1) : 1259-62.
48. Sotter N, Greer I, Galloway P, Packard C, Shepard J, Kelly T, Mathers A. Lipid and lipoprotein concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*;1999; 84: 128-130.
49. Stefenovic V, Loukovara M. Amniotic Fluid Cardiac Troponin T in Pathological Pregnancies with Evidence of Chronic Fetal Hypoxia. *Croat Med J* 2005; 46(5): 801-7.

-
50. Szitanyi P, Janda J, Polodne R. Intrauterine undernutrition and Programming as a new risk of cardiovascular Disease in Later Life. *Physiol Res* 2003; 52: 389-395.
51. Szymankiewicz M, Matuszczak-Wleklak M, Hodgman JE, Gadzinowski J. Usefulness of cardiac troponin T and echocardiography in the diagnosis of hypoxic myocardial injury of full term neonates. *Biol Neonate*. 2005; 88(1) :19-23.
52. Trevisanuto D, Lachin M, Zaninotto M , Pellegrino PA, Plebani M, Cantarutti F, Zanardo V. Cardiac troponin T in newborn infants with transient myocardial ischemia. *Biol Neonate*. 1998; 73(3) :161-5.
53. Trevisanuto D, Zaninotto M, Altinier S, Plebani M, Zanardo V. High serum cardiac troponin T concentrations in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2001 Aug; 90 (8) : 957.
54. Trevisanuto D, Pitton M, Altinier S, Zaninotto M, Plebani M, Zanardo V. Cardiac troponin T and creatine kinase MB concentrations in umbilical cord blood of healthy term neonates. *Acta Paediatr*. 2003 Dec ; 92 (12): 1373-5.
55. Vento M, Sastre J, Asensi M Viña J. Room-Air Resuscitation causes Less Damage to Heart and Kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 173:1353-8.
56. Viltart O, Vanbesien Mailliot C. Impact of prenatal stress on Neuroendocrine Programming. *Scientific World Journal* 2007; 7:1493-1537.
57. Wadsack C, Tabano S, Maier A, Hiden U, Alvino C, Cozzi V, Hüttinger M, Schneider W, Lang V, Cetin I, Desoye G. Intrauterine growth restriction is associated with alterations in placental lipoprotein receptors and maternal lipoprotein composition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:e476-e484.
58. Walther F J, Siassi B, Ramadan N A , Wu P Y K. Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr* 1985; 107: 781-5.
59. Xiao R, Sorensen T, Williams M A, Luthy D. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *J of Maternal Fetal and Neonatal Medicine* 2003; 13:157-162.
60. Zhang X, Cnattingius S, Platt C, Joseph K, Kramer M. Are Babies born to Short, Primiparous or Thin Mothers “ Normally” or “Abnormally” Small?. *J of Pediatr* 2007; 150: 603-7.

Anexo