

Riesgo de morbilidad en el hijo de madre con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. Estudio de cohorte comparativa

SILVIA ROMERO-MALDONADO,^A ULISES BLAZ-RODRÍGUEZ,^B MAYRA ASCENCIO-MUJICA,^B GICELA VILLALOBOS-ALCAZAR,^A MARIO DAVID LÓPEZ-BARRERA ^C

RESUMEN

Objetivo: Determinar el riesgo de morbimortalidad perinatal de los hijos de madres con enfermedad hipertensiva inducida por embarazo (EHIE), comparados con los hijos de madres sin patología asociada.

Material y métodos: Mediante una cohorte comparativa retrospectiva se analizaron 1,178 expedientes en un hospital de tercer nivel del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2001; 589 correspondieron a los recién nacidos (RN) y sus madres con diagnóstico de EHIE (casos), y 589 a RN hijos de madres sin patología asociada (controles), pareados por edad gestacional. Se analizaron variables maternas y del RN de morbimortalidad. Se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con el tipo de variable. Se determinó el riesgo a enfermar mediante riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza (IC) de 95%; la significancia estadística se estableció con *t* de Student y χ^2 . Para determinar el efecto del tratamiento materno sobre el feto se realizó regresión logística.

Resultados: Respecto a la severidad de la EHIE, los casos fueron: 65.7% leve, 23.2% severa, 3.3% inminencia de eclampsia, 2.7% eclampsia, y 1.1% síndrome de HELLP; en los casos la principal vía de nacimiento fue cesárea con una diferencia estadísticamente significativa, así como para insuficiencia placentaria. De las variables neonatales se encontró riesgo para asfixia perinatal, alteraciones neurológicas, policitemia, trombocitopenia, hipoglucemias e hipomagnesemia para los casos; al analizarse las variables en menores de 32 semanas de gestación se encontró riesgo relativo con diferencia estadísticamente significativa para taquipnea transitoria del recién nacido, hemorragia intraventricular grados I y II, policitemia, trombocitopenia, hiponatremia e hipoglucemias, para los casos. No hubo diferencia estadísticamente significativa para el resto de las variables maternas y neonatales.

Conclusiones: A pesar del mayor conocimiento de la fisiopatología de la EHIE, persiste el riesgo en el RN para presentar alteraciones metabólicas, hematológicas y neurológicas.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, morbilidad, retardo en el crecimiento, asfixia perinatal, preeclampsia-eclampsia.

^A Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intermedios al Recién Nacido

^B Ex-Residente del Instituto Nacional de Perinatología

^C Cardiólogo Pediatra del Instituto Nacional de Perinatología

Correspondencia:

Dra. Silvia Romero-Maldonado

Unidad de Cuidados Intermedios al Recién Nacido

Montes Urales 800, Col. Lomas de Virreyes

Del. Miguel Hidalgo, CP 11000, México, D.F.

Teléfono: 5520-9900 Ext.: 437

Recibido: 16 de julio de 2003.

Aceptado: 11 de septiembre de 2003.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE) es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal a nivel mundial. Se calcula que afecta entre 6 y 8% de los embarazos, con mayor frecuencia en las primigestas en 85%, y en 14-20% de las gestaciones múltiples. Esta alteración se puede presentar también en las madres con antece-



dente de hipertensión arterial sistémica crónica.¹ Su impacto en el recién nacido cubre un rango muy amplio de alteraciones que van desde la prematuridad, pobre desarrollo fetal, peso bajo para la edad gestacional, hasta el incremento de la mortalidad directa, relacionándose como causa de óbitos (en series norteamericanas hasta de 37%) y muertes neonatales tempranas; por otro lado, en los neonatos que sobreviven se presenta una morbilidad asociada principalmente a alteraciones metabólicas, neurológicas, hematológicas e inmunológicas, así como digestivas.² La mayoría de estos resultados han sido de trabajos descriptivos o series de casos, existiendo escasa literatura de estudios comparativos que permitan conocer la incidencia de la morbilidad y la mortalidad de estos RN, comparados RN de la misma edad gestacional en hijos de madres sanas; por otro lado, la existencia de nuevas terapéuticas médicas para la EHIE materna o intervenciones como la administración de fármacos para maduración pulmonar fetal, probablemente modifiquen los perfiles de incidencia de la morbilidad y la mortalidad neonatal actual.

La EHIE, término con el que actualmente se nombra a la entidad nosológica antes conocida en la literatura médica como preeclampsia-eclampsia o toxemia gravídica,^{3,4} se define por el Comité Americano de Salud Materna como un padecimiento que complica el embarazo después de la semana 20 de gestación y hasta 14 días posteriores al inicio del puerperio, caracterizado por hipertensión arterial, edema, proteinuria, y en casos severos crisis convulsivas o estado de coma, denominándose en estas últimas dos situaciones clínicas como eclampsia. El Comité Americano de Salud clasifica la severidad de la EHIE como leve y grave exclusivamente,⁵ por carecer del término moderado de significancia clínica y terapéutica; los términos EHIE leve y EHIE grave a su vez corresponden a los términos EHIE sin proteinuria significativa y EHIE con proteinuria significativa en la Clasificación Internacional de Enfermedades, revisión 2000.⁶

Consecuencias sobre el neonato

- **Prematurez.** Asociada a la gravedad de la enfermedad, donde la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario, secundario al vasoespasmo generalizado, o secundaria a la falta de control de las cifras tensionales maternas, que obliga al obstetra a interrumpir el embarazo tempranamente.^{4,7}
- **Peso bajo para la edad gestacional y retraso en el crecimiento intrauterino:** Ocasionado por la disminución en la perfusión uteroplacentaria, lo que puede provocar hipoxia fetal y llevar a retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) simétrico y asimétrico.^{8,9} Actualmente se han encontrado concentraciones bajas de óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés), en las vellosidades de las mujeres gestantes con EHIE y productos con RCIU.¹⁰
- **Efectos sobre aparato cardiovascular:** Por Doppler *in utero* en el feto se ha encontrado disminución del flujo sanguíneo de la aorta descendente y vena umbilical.¹¹ Se ha asociado también una incidencia más baja de persistencia del conducto arterioso (PCA), asociado a hipoperfusión y reducción del NO materno.¹² Finalmente, se han informado cifras tensionales incrementadas en extremidades inferiores de los neonatos durante las primeras horas de vida.¹³
- **Efectos neurológicos:** Se ha encontrado que favorece la maduración fetal cerebral,¹⁴ disminución en el riesgo de parálisis cerebral secundaria a asfixia perinatal,¹⁵ sin embargo, se asocia a debilidad auditiva.¹⁶ Se ha asociado a una reducción en la incidencia de hemorragia de la matriz germinal en RN menores a 32 semanas comparados con controles de la misma edad gestacional (3.1% *versus* 23%),¹⁴ y cuando la hemorragia intraventricular se presenta, se le ha relacionado con la trombocitopenia.¹⁷
- **Efectos hematológicos:** La presencia de neutropenia¹⁸ y trombocitopenia, se ha asociado con desnutrición.¹⁹ Sin embargo, el mecanismo exacto no se conoce.²⁰ La policitemia se asocia en 5% provocada por una mayor producción de eritropoyetina fetal. Se ha encontrado también una actividad disminuida de factores II, V y VII.²¹ Esto puede

- sugerir alguna relación entre la EHIE materna y un probable daño hepático fetal.
- *Efectos sobre aparato respiratorio:* Leviton y cols.²² encontraron una disminución en la incidencia y severidad del síndrome de Distrés Respiratorio (SDR). Dinesh y cols.²³ encontraron menor incidencia de SDR en hijos con EHIE comparado con sus controles, de 19.1 vs. 46.2%, respectivamente, todos ellos menores de 33 semanas de gestación, incrementándose la incidencia de taquipnea transitoria del recién nacido.²⁴
 - *Efectos sobre sistema gastrointestinal:* Sokal y col.²⁵ informaron disminución de la motilidad digestiva neonatal.
 - *Efectos metabólicos:* Al nacimiento, con la salida del lactato acumulado, favorece la acidosis metabólica,²⁶ posterior al inicio del aporte hídrico se presenta hiponatremia con hipocloremia,²⁷ hipocalcemia, hipoglucemias asociado a una reducción en más de 50% del glucógeno hepático, se puede presentar hiperbilirrubinemia probablemente por disminución de la vida del eritrocito secundaria a hipoxia, hipoglucemias u otros.
 - *Efectos endocrinológicos:* Se puede presentar un consumo disminuido de lipoproteínas de baja densidad.²⁸
 - *Efectos inmunológicos:* Reducción de la cantidad de linfocitos T, comparativamente con los hijos de madres sanas; asociado probablemente con la deprivación nutricia intrauterina.²⁹
 - *Efectos sobre la mortalidad.* La mortalidad del hijo de madre con EHIE se reporta aproximadamente en 25.4 de cada 1,000 recién nacidos vivos en comparación con 19.2 por 1,000 recién nacidos vivos de madres normotensas.³⁰

En el Instituto Nacional de Perinatología, la incidencia de la EHIE se ha mantenido aproximadamente en 6% anual desde 1995 hasta la actualidad. El objetivo de este estudio fue determinar el riesgo de morbimortalidad inherente a ser hijo de madre con EHIE en comparación con los hijos de madres sin patología asociada de la misma edad gestacional. Para el cual se emitió la siguiente hipótesis: Los recién nacidos hijos de madres con enfermedad hipertensiva inducida por el

embarazo tienen un riesgo relativo ≥ a dos veces a presentar morbimortalidad que los hijos de madres sin patología asociada al embarazo y de la misma edad gestacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante una cohorte comparativa retrospectiva. En un hospital de tercer nivel de la Secretaría de Salud, del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2001, se revisaron 1,178 expedientes de los recién nacidos hijos de madres con EHIE, comparados con hijos de madres sin patología asociada al embarazo, pareados por edad gestacional. Se calculó el tamaño de muestra para un riesgo mayor a 2, con la siguiente fórmula:

$$N = (\{Z_{1-\alpha/2} 2p(1-p) + Z_{-\beta} p_1(1-p) + p_2(1-p_2)\}^2) / (P_1 - P_2)^2$$

Donde:

P1 = Proporción de grupo de estudio con desenlace.

P2 = Proporción de grupo testigo.

P1 = RRxP2 Y

P = (P1 + P2)/2 = (P2(RR + 1))/2. Para dos colas.

Se calculó con: un valor de alfa de 0.05, un poder de beta de 80%, un RR de 2. Tamaño muestral: 462 paciente (por grupo).

Criterios de inclusión y no inclusión

Para los casos los criterios de inclusión fueron:

1. Madres con diagnóstico de EHIE en el embarazo actual por el Servicio de Obstetricia del Hospital, y sus respectivos neonatos.

Para los controles, los criterios de inclusión fueron:

1. Madres sin patología asociada al embarazo y sus respectivos neonatos.

Criterios de no inclusión para ambos grupos:

1. Expediente materno y/o neonatal incompleto.



Las variables a estudiar fueron:

1. Maternas: edad, estado civil, control prenatal, número de gestaciones, grado de severidad de la EHIE, periodicidad de la EHIE (primera vez o recurrente), coexistencia con enfermedades maternas preexistentes (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica) o intercurrentes con el embarazo (diabetes gestacional).
2. Alteraciones placentarias como desprendimiento prematuro de placenta normoinserta o insuficiencia placentaria.
3. Empleo de antihipertensivos, esteroides y anticonvulsivantes durante la gestación.
4. Mortalidad neonatal: sexo, edad gestacional, somatometría (peso, longitud supina, perímetrocefálico).
5. Troficiad (índice ponderal): hipotrofia, eutrofia, hipertrofia, y tipo de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), días de hospitalización.
6. Alteraciones neurológicas: asfixia neonatal, hemorragia intraventricular.
7. Alteraciones respiratorias: síndrome de distress respiratorio (SDR), taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN), neumonía y otras.
8. Cardiovasculares: persistencia del conducto arterioso.
9. Digestivas: enterocolitis necrosante e íleo.
10. Hematológicas o metabólicas.
11. Sepsis neonatal y mortalidad neonatal.

Definición de las variables operacionales

Control prenatal adecuado, se consideró a por lo menos tres consultas en mujeres con embarazos \leq a 32 SDG y para embarazos de término, cinco o más. El diagnóstico de EHIE, fue realizado por el obstetra como: leve o grave, inminencia de eclampsia, eclampsia. La diabetes gestacional se realizó mediante los criterios de O'Sullivan y Mahan. La edad gestacional fue valorada mediante la Escala de Capurro o bien la Nueva Escala de Ballard en los recién nacidos a 29 SDG. El RCIU se determinó con el índice ponderal y se percentiló de acuerdo con las curvas de crecimiento de intrauterino de Lubchenco.³¹

• **Asfixia neonatal:** De acuerdo con los criterios de la Academia Americana de Pediatría y el de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica con los criterios de Sarnat y Sarnat.³² Hemorragia intraventricular grado de hemorragia: Se clasificaron de acuerdo con Papile. Enterocolitis necrosante de acuerdo con los criterios de Bell modificados por Walsh y Kliegman.³³ El diagnóstico de problemas respiratorios como SDR, taquipnea transitoria del RN, neumonía, síndrome de aspiración de meconio, síndrome de fuga aérea, fueron realizados por neonatología. El diagnóstico de la persistencia del conducto se realizó mediante ecocardiografía Doppler bidimensional. Sepsis neonatal, con manifestaciones clínicas y hemocultivos positivos (temprana si se presenta en las primeras 72 horas de vida y tardía si se presenta después). Hematológicas: La anemia se consideró con un hematocrito de $\leq 39\%$ ³⁴ al nacimiento. La policitemia se consideró con un hematocrito $\geq 65\%$.³⁴ Leucopenia con cifras de leucocitos totales en sangre periférica neonatal $\leq 5,000/\text{mm}^3$. Trombocitopenia: disminución de la cifra de plaquetas en sangre periférica neonatal $< 150,000/\text{mm}^3$.^{3,35}

• **Metabólicas:** La hipoglucemia definida al valor sérico de la glucosa $< 40 \text{ mg/dL}$ antes de las 24 horas de vida, de $< 50 \text{ mg/dL}$ de las 24 a las 72 horas de vida y $< 60 \text{ mg/dL}$ en neonatos de más de 72 horas de vida.³⁶ Hipocalcemia, concentración sérica de calcio total $< 8.0 \text{ mg/dL}$ (2.0 mmol/L) o una concentración sérica de calcio iónico $< 3.5 \text{ mg/dL}$ y en prematuros una concentración de calcio total $< 7.0 \text{ mg/dL}$ ($< 1.75 \text{ mmol/L}$).³⁷ Hiponatremia concentración sérica de sodio $< 130 \text{ mEq/L}$. Hipokalemia concentración de potasio sérico $< 3.5 \text{ mEq/L}$. Hipomagnesemia concentración sérica de magnesio $< 1.5 \text{ mg/dL}$.³⁷ Hiperbilirrubinemia definida como el valor de la bilirrubina sérica, superior a lo establecido para edad gestacional, el peso al nacimiento y días de vida posnatal.

• **Ánálisis estadístico:** Los datos de cada paciente se captaron en una hoja de recolección de

datos, vaciándose en una base de datos en Excel, siendo procesados en el programa SPSS. Se realizaron medidas de tendencia central y desviación estándar para las variables cuantitativas continuas y discretas. Para las variables ordinales se realizó mediana. Para las variables nominales se emplearon frecuencias y proporciones. Se calculó el riesgo relativo con un intervalo de confianza de 95% y para la significancia estadística t de Student y χ^2 . Para determinar el efecto del tratamiento materno sobre el feto, se realizó regresión logística múltiple, así como para las variables confusoras.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 1,178 pacientes, de los cuales 589 fueron del grupo de casos y 589 del grupo de control; los pacientes fueron muestreados 1:1 y pareados por edad gestacional \pm tres días.

La distribución de acuerdo con la gravedad de la EHIE para el grupo de casos (total 589): leve 387 (65.7%), 137 de grave (23.2%), 20 casos de inminencia de eclampsia (3.3%), 16 casos de eclampsia (2.7%) y siete casos de Sx de HELLP (1.1%). En relación con la vía de nacimiento se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a parto

Tabla 1
Descripción demográfica de la población materna en estudio

Variable	Casos n = 589 (proporción)	Controles n = 589 (proporción)	Valor de p
Edad materna (media)	28.8	27.1	> 0.05
Control prenatal			
Sí	472 (0.80)	494 (0.84)	≥ 0.05
Número de gestas			
Primigestas	228 (0.39)	186 (0.32)	≥ 0.05
Secundigestas	149 (0.25)	130 (0.22)	≥ 0.05
Multigestas	212 (0.36)	273 (0.46)	≥ 0.05
Tipo de EHIE			
EHIE leve	390 (0.66)	0	n. v.
EHIE severa	156 (0.26)	0	n. v.
Inminencia eclampsia	19 (0.03)	0	n. v.
Eclampsia	17 (0.03)	0	n. v.
Síndrome HELLP	7 (0.01)	0	n. v.
Patología asociada			
Diabetes mellitus	50 (0.08)	0	n. v.
Hipotiroidismo	2 (0.00)	0	n. v.
Colagenopatías	1 (0.00)	0	n. v.
Vía resolución embarazo			
Parto eutóxico	59 (0.10)	175 (0.30)	0.001
Parto instrumentado	35 (0.06)	112 (0.19)	0.01
Parto fortuito	0	1 (0.00)	≥ 0.05
Cesárea	495 (0.84)	301 (0.51)	0.05

Valor de p calculado mediante χ^2 .

n.v. No valorable: grupos no comparables.



Tabla 2
Descripción demográfica de la población neonatal en estudio

Variable	Casos		Controles	
	n = 589	(proporción)	n = 587	(proporción)
Sexo				
Masculino	282	(0.48)	276	(0.47)
Femenino	307	(0.52)	313	(0.53)
Apgar				
1 minuto	8		8	
5 minutos	9		9	
Peso (media)	2,579		2,638	
DE	783		700	
Talla (media)	46.5		46.9	
*DE	4.4		4.1	
PC (media)	32.9		32.9	
DE	2.7		2.8	
Días hospitalización				
(media)	8.6		7.2	
DE	15.9		12.8	

*DE = desviación estándar

eutóxico: de los casos 59 y de los controles 175 con un valor de $p \leq 0.001$. En cuanto a parto instrumentado (fórceps) éste fue mayor en los controles con 112 y en 35 casos, con un valor de $p < 0.01$. Por vía abdominal (cesárea) fueron 495 casos y 301 controles, con un valor de $p \leq 0.05$. Solamente se presentó un caso de parto fortuito en el grupo de los controles (Tabla 1).

La distribución de acuerdo con el género de los recién nacidos no mostró diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles. Para la descripción demográfica neonatal ver tabla 2.

La insuficiencia placentaria se presentó en 32 pacientes de las madres con EHIE, mientras que solamente se encontró en 10 de los controles, con un valor de $p \leq 0.010$. Solamente se informó una muerte materna.

Resultados de las variables neonatales para el riesgo en la población general

Para la asfixia perinatal se encontraron 37 casos y un control, con un RR de 37 y un IC de

95% 5.09-268.7 con una $p \leq 0.001$ (Tabla 3), existiendo una diferencia estadísticamente significativa. La encefalopatía hipóxico-isquémica, y de hemorragia intraventricular (principalmente grados I y II), tienen un RR de 4.0 con un IC de 95% de 1.94-8.23 y un valor de $p \leq 0.001$. (Tabla 3).

Con respecto a problemas hematológicos, la policitemia tuvo una diferencia estadísticamente significativa con 16 casos vs. dos controles, con un RR de 8.00, IC de 95% (1.84-34.6) y $p \leq 0.001$. En la trombocitopenia existió una diferencia estadísticamente significativa con 59 casos vs. 27 controles con RR de 2.18, con IC de 95% (1.40-3.39) y un valor de $p \leq 0.001$ (Tabla 3). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a leucopenia y anemia (Tabla 3).

Respecto a las patologías respiratorias, se presentaron 137 casos vs. 161 controles, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, se estratificó por patología sin obtener tampoco significancia estadística (Tabla 3).

Tabla 3
Descripción de riesgo relativo en relación con
casos y controles, de la población total por alteración específica

Patología	Casos		Controles		Valor de p	RR	IC 95%
	n = 589	(proporción)	n = 589	(proporción)			
RCIU	156	(0.26)	122	(0.21)	0.012	1.27	0.90-1.15
Patología respiratoria	137	(0.23)	161	(0.27)	0.062	0.85	0.69-1.03
Patología neurológica	36	(0.06)	9	(0.02)	0.001	4.00	1.94-8.23
Patología digestiva	4	(0.01)	7	(0.01)	0.240		
Patología hematológica							
Anemia	25	(0.04)	19	(0.03)	0.221	1.31	0.73-2.36
Policitemia	16	(0.03)	2	(0.00)	0.001	8.00	1.84-34.6
Leucopenia	26	(0.04)	16	(0.03)	0.078	1.62	0.88-2.99
Trombocitopenia	59	(0.10)	27	(0.05)	0.001	2.18	1.40-3.39
Patología metabólica							
Hipocalcemia	47	(0.08)	36	(0.06)	0.127	1.30	0.85-1.98
Hiponatremia	14	(0.02)	9	(0.02)	0.200	1.55	0.67-3.56
Hipomagnesemia	34	(0.06)	17	(0.03)	0.011	2.00	1.13-3.54
Hipoglucemias	91	(0.15)	64	(0.11)	0.012	1.42	1.05-1.91
Hipokalemia	06	(0.01)	4	(0.01)	0.376	1.50	0.42-5.28
Hiperbilirrubinemia	96	(0.16)	158	(0.27)	0.001	0.60	0.48-0.76
Otra patología							
Asfixia perinatal	37	(0.06)	1	(0.00)	0.001	37.0	5.09-268.7
PCA	25	(0.04)	24	(0.04)	0.500	1.04	0.60-1.80
Sepsis neonatal	30	(0.05)	26	(0.04)	0.341	1.15	0.69-1.92

RR: Riesgo relativo.

IC: Intervalo de confianza.

Valor de p calculado mediante χ^2 .

En relación con las patologías digestivas, tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa, encontrándose al parecer un efecto protector (Tabla 3).

De los problemas metabólicos: se encontró hipomagnesemia, en 34 casos y 17 controles, con un RR de 2.00 con IC de 95% (1.13-3.54) y un valor de $p \leq 0.011$ (Tabla 3). Para la hipoglucemias se encontró una diferencia estadísticamente significativas, presentándose en 91 casos vs. 64 controles, teniéndose un RR de 1.42 con un IC 95% de 1.05-1.91 y un valor de $p \leq 0.012$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a hipocalcemia, hiponatremia, hipokalemia (Tabla 3).

Respecto a la PCA, sepsis neonatal e hiperbilirrubinemia, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Ni con el resto de las variables (Tabla 3).

La mortalidad neonatal fue de siete defunciones, lo que corresponde a 0.59% de la población estudiada. Dos defunciones neonatales correspondieron a malformaciones congénitas mayores y el resto a casos de prematuridad extrema.

Resultados de los pacientes ≤ a 32 semanas de gestación

No existió diferencia entre las alteraciones placentarias, encontrando solamente una pla-



Tabla 4
Descripción de riesgo relativo por alteración
específica en casos y controles menores a 32 semanas de gestación

Variable	Casos n = 51(proporción)	Controles n = 51(proporción)	Valor de p	RR	IC 95%
Troficiad					
RCIU	25 (0.49)	21 (0.41)	0.42	1.19	0.77-1.83
Tipo RCIU					
Asimétrico	19 (0.37)	6 (0.12)	0.005	2.92	1.28-6.68
Alteración respiratoria					
SAP	11 (0.22)	9 (0.18)	0.61	1.22	0.55-2.70
TTRN*	7 (0.14)	1 (0.02)	0.02	7	0.89-54.8
EMH	16 (0.31)	14 (0.27)	0.66	1.14	0.63-2.09
Neumonía*	1 (0.02)	10 (0.20)	0.004	0.10	0.01-1.81
Alteraciones neurológicas					
Otras Alteraciones	15 (0.29)	5 (0.10)	0.01	3	1.18-7.64
Trombocitopenia	16 (0.31)	8 (0.16)	0.06	2	0.94-4.25
Policitemia*	6 (0.12)	2 (0.04)	0.14	3	0.64-14.1
Hipocalcemia	13 (0.25)	14 (0.27)	0.82	3	0.49-1.77
Hiponatremia*	6 (0.12)	2 (0.04)	0.14	3	0.64-14.17
Hipomagnesemia*	3 (0.06)	2 (0.04)	0.5	1.5	0.26-8.60
Hipoglucemia	24 (0.47)	11 (0.22)	0.005	2.23	1.22-4.05

RR: Riesgo relativo. La significancia se estableció con un valor de $p \leq 0.05$

IC: Intervalo de confianza.

centa calcificada de los casos y uno en los controles; el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, en igual proporción 1:1. La insuficiencia placentaria a pesar de tener un riesgo de 1.9 tuvo un intervalo de confianza amplio (0.58-2.3).

La administración de los esteroides prenatales fue semejante en ambos grupos, 14:14, al realizar el análisis multivariado sobre el tratamiento materno y el efecto en el feto, se encontró que los pacientes hijos de madres con EHIE tuvieron longitudes y perímetros cefálicos más bajos que los controles sin afectarse el peso; ahora bien, de los casos de retardo (25 casos y 21 controles), fue más frecuente el asimétrico con un RR de 2.92 y un IC de 95% de 1.28-6.68 y un valor de p de ≤ 0.005 (Tabla 4).

De las alteraciones neurológicas se encontró una incidencia elevada de hemorragia intra-

ventricular grados I y II, cinco de los casos y uno de los controles. Con un RR de 3 y un IC de 95% de 1.18-7.64.63 (Tabla 4).

En relación con las alteraciones respiratorias, el riesgo fue para la TTRN en los hijos de madres con EHIE, con un RR de 7, un IC de 0.9-54.87 y un valor de $p \leq 0.02$. La neumonía no mostró mayor incidencia en los casos, teniendo una diferencia estadísticamente significativa, con una frecuencia mayor en los controles en una relación de 1:10 (Tabla 4). Pareciera que la EHIE pudiera tener un efecto protector para desarrollar neumonía.

De las alteraciones hematológicas, la policitemia tuvo un RR de 3 y un IC de 0.64-14.1 sin diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p \leq 0.14$. El RR para trombocitopenia de 2, y un IC de 0.94-4.25 con un valor de $p \leq 0.06$. No existieron diferencias en cuanto anemia y neutropenia (Tabla 4).

Las alteraciones metabólicas que resultaron de riesgo para este grupo de pacientes fueron: hiponatremia con un RR de 3, IC de 95% de 0.64-14.1 y valor de $p \leq 0.06$ e hipoglucemia con un RR de 2.23 y un IC de 1.22-4.05 con un valor de $p < 0.005$ (Tabla 4). No se encontró riesgo para problemas digestivos.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo la prevalencia anual de la EHIE fue aproximadamente de 6.6%.

Respecto a la vía de nacimiento, la mayor proporción por cesárea en las pacientes con EHIE indica que de la cesárea fue por la propia EHIE y sus complicaciones, y no por ruptura prematura de membranas o alguna otra causa como se menciona en algunos estudios comparativos.²⁴

La presentación con respecto a su severidad, la proporción de su presentación en la forma severa como se reporta en otros trabajos es de aproximadamente 4%, a diferencia del presente trabajo en el que la misma se presentó en 23.2%, sin encontrar una causa que explique esta diferencia, sin embargo, se puede emitir una reflexión con respecto a que la población estudiada es diferente a la informada por Chesley³⁸ (anglosajona), y quizá con grados de nutrición inferiores a dicha población.

Con respecto a la medicación materna sobre el efecto en el neonato, encontramos que en ambos grupos, casos y controles recibieron en la misma proporción esteroides, en el grupo control como inductores de la maduración y en el grupo de EHIE para reducir el edema cerebral, quizás por este motivo existió menor incidencia de hemorragia intraventricular en los controles, ya que el esteroide favorece la maduración de la matriz germinal, sin embargo, el grupo de casos cursó con mayor trombocitopenia y ésta es más bien la causa de la hemorragia intraventricular como se refiere en otros trabajos.² En los menores de 32 semanas se encontró una asociación de esteroide más EHIE sobre la reducción en perímetrocefálico y talla, sin encontrar afección en el peso, no así en los controles donde no existió esta asociación, por otro lado, el principal efecto de la EHIE en el

neonato es el retardo, por tal motivo sólo describimos este hallazgo. Es relevante mencionar este resultado por los hallazgos actuales reportados en otros trabajos dirigidos sobre el uso y asociación de esteroides prenatales y perímetros cefálicos inferiores a lo normal cuando se usan más de dos esquemas de maduración; sin embargo, en este trabajo no se registraron el número de dosis que se les administraron a las pacientes, por lo que no se puede establecer una correlación adecuada.

Del tratamiento con antihipertensivos y anticonvulsivantes no se observaron efectos sobre los recién nacidos, pues si bien en la literatura^{2,11} se informan efectos secundarios vasculares sobre los neonatos hijos de madres con tratamiento a base de hidralazina, alfa-metildopa y sulfato de magnesio, en el presente estudio no se observaron efectos secundarios. El tratamiento con sulfato de magnesio no formó parte del manejo habitual de las pacientes de este trabajo. La toxicidad por hipermagnesemia debe sospecharse en recién nacidos cuyas madres han sido manejadas con sulfato de magnesio.²⁵ En este trabajo existió un riesgo de 2 para hipomagnesemia, sin embargo, no existen trabajos en los que se informa que la hipomagnesemia sea de los principales trastornos metabólicos, por lo que se debe hacer énfasis para en un futuro buscar esta alteración y explicar su asociación con esta patología realizando trabajos prospectivos.

La presencia de asfixia perinatal se encontró con una incidencia significativamente mayor en los hijos de madres con EHIE, apoyando conclusiones de estudios previos.^{24,26} La observación encontrada en la literatura²⁷ acerca de que las valoraciones de Apgar bajo (< 5 al minuto de vida) tienen relación con hallazgos de datos macroscópicos de insuficiencia placentaria, no se encontró tal relación en el presente estudio.

Es relevante mencionar el riesgo presente en el grupo de casos para asfixia y alteraciones neurológicas, ya que el riesgo que se encontró es muy significativo, con un RR de cuatro veces mayor que la de los hijos sin enfermedad hipertensiva materna. Los datos contrastan con reportes previos que indican que la EHIE

materna tiene un comportamiento como factor protector sobre la hemorragia intraventricular del neonato,²² sin embargo, se encontró una incidencia elevada de HIV en este trabajo, se encontró relacionada con alteraciones hematológicas como trombocitopenia y neutropenia.¹⁷ El efecto protector para reducir la frecuencia de hemorragia intraventricular en menores de 32 semanas no se encontró; aunque si bien, la incidencia no está disminuida, la presencia de hemorragia severa fue menos frecuente en el grupo de estudio, ya que su incidencia fue estadísticamente significativa para los casos.

Se ha descrito en diversos estudios un efecto de maduración pulmonar en los hijos de madres con EHIE, teniendo como efecto una reducción de enfermedad de membrana hialina,^{2,26} lo cual se observó en estos resultados, sobre todo en menores de 32 semanas de gestación.

En relación con las alteraciones hematológicas existió una diferencia estadísticamente significativa para trombocitopenia, aunque no hubo leucopenia como lo reportado por otros autores.^{24,26} Acerca de la presencia de policiitemia, también se encontró una diferencia estadísticamente significativa, evento descrito por la presencia de hipoxia crónica fetal. La hipoglucemia se presenta también significativamente relacionada con la presencia de EHIE materna, los mecanismos han sido explicados mediante la secuencia patogénica, EHIE maternaretrado del crecimiento intrauterino-hipoglucemia, causante de deficiencia de reservas de glucógeno hepático y muscular, así como de grasa parda, lo que provocaría la hipoglucemia.⁷ En relación con el resto de alteración como hipocalcemia, y trastornos hidroelectrolíticos no existió diferencia entre ambos grupos.

El caso de la hiperbilirrubinemia reviste características particulares, pues en la literatura médica se ha atribuido durante años la presencia de una incidencia aumentada de esta alteración en hijos de madres con EHIE asociada con factores como muerte eritrocitaria incrementada, secundariamente a hipoxia e hipoglucemia, mientras en este

estudio no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los hijos de madres sanas y los hijos de madres con EHIE.^{26,31}

En el caso de la persistencia del conducto arterioso, como se ha comentado en trabajos previos^{11,14} que existe una reducción en su frecuencia. En este trabajo no existió una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, es necesario mencionar que por norma institucional a los menores de 32 semanas de gestación se les administra profilácticamente indometacina, ya sea para cierre del conducto y reducción de hemorragia intraventricular en pacientes bajo ventilación mecánica.

En relación con la mortalidad, ésta se encuentra muy por debajo de lo reportado en otros trabajos previos, siendo de 5.9 por cada 1,000 recién nacidos vivos, en contraste con los 25.4 por cada 1,000 neonatos vivos reportados por Chamberlain.³⁰

CONCLUSIONES

En este trabajo se puede concluir que:

1. La mortalidad perinatal es muy baja, probablemente por el control prenatal efectivo y el manejo médico administrado a la madre de forma prenatal y al neonato de forma prenatal y posnatal.
2. En relación con los efectos neonatales de la medicación materna, la administración de esteroides deja una observación por estudiar: la correlación con talla y perímetrocefálico disminuido sin afectación al peso, misma que debe ser estudiada preferentemente en estudios prospectivos.
3. Con relación a la asfixia perinatal, no se encontró efecto protector de la EHIE; asimismo, de las alteraciones neurológicas, no se corroboró el efecto neuroprotector atribuido a la EHIE, probablemente por la presencia de trombocitopenia en el hijo de EHIE materna. Sin embargo, las formas de hemorragia intraventricular encontradas en el grupo de casos fueron leves.
4. Con relación a las alteraciones metabólicas, concluimos que existe un riesgo para

hipomagnesemia no reportado en estudios previos, que debe ser estudiado de preferencia en estudios prospectivos; se encontró riesgo para hipoglucemia e hiponatremia (esta última en menores de 32 semanas de gestación), sin embargo, no se encontró riesgo para hiperbilirrubinemia a diferencia de lo reportado en estudios previos.

5. Con relación a alteraciones respiratorias, no se encontró efecto protector sobre

taquipnea transitoria del recién nacido en menores de 32 semanas de gestación.

6. Existe aparentemente un efecto protector sobre alteraciones digestivas y persistencia de conducto arterioso.
7. De acuerdo con estas observaciones, se pueden establecer recomendaciones para la vigilancia, escrutinio y manejo médico de los hijos de madres con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, en relación con la presentación de alteraciones específicas.

ABSTRACT

Objective: Determinate morbidity and mortality perinatal risk of neonates born to mothers with preeclampsia, compared with neonates born to healthy mothers.

Methodology: This is a retrospective, comparative cohort. We analyzed 1,178 files in a third level hospital from January 1st, 2000 to December 31st, 2001. There were 589 neonates born to mothers with diagnosis of preeclampsia (cases) and 589 of healthy mothers (controls), matched by gestational age. We analyzed maternal and neonatal variables for morbidity and mortality. Statistics: Central tendency tests and dispersion were applied according to the variable. We determined the risk to get sick with relative risk (RR) with a confidence interval (CI) of 95%. The statistical significance was established with Student t test and χ^2 . To determine the effect of maternal treatment on the fetus we used logistic regression.

Results: In relation to the severity of preeclampsia we found mild preeclampsia in 65.7% of cases, 23.2% in severe preeclampsia, 3.3% in eclampsia imminence, 2.7% eclampsia and 1.1% of HELLP syndrome. We found significative difference in the frequency of cesarean section and placental insufficiency in the case group. In relation to the neonatal variables, for the cases group, we found a higher relative risk for perinatal asphyxia, neurological alterations, hyperviscosity, thrombocytopenia, hypoglycemia and hypomagnesemia. Specifically in the cases with less than 32 gestacional weeks of age, there was a higher relative risk with statistical significative difference for transient tachypnea of the newborn, intraventricular hemorrhage stages I and II, hyperviscosity, thrombocytopenia, hyponatremia and hypoglycemia. No significance for the rest of maternal and neonatal variables.

Conclusions: Even though there is more understanding of the physiopathology of preeclampsia, the risk in the neonate to present metabolic, hematological and neurological alterations, persists yet.

KEY WORDS: Preeclampsia, morbidity, intrauterine growth retardation, perinatal asphyxia, preeclampsia-eclampsia.

REFERENCIAS

1. Roberts JM. Classification of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1989; 2: 112.
2. Cruz-Bolaños JA, Jiménez-Balderas EA, Jiménez Gallegos M. Comportamiento del feto y del neonato ante la toxemia. Efectos clínicos y terapéuticos. En: López-Llera M, EF. La toxemia del embarazo. Temas de terapéutica. México, DF: López-Llera; 1978, p. 165-219.
3. Gant NF, Worley RJ. Hypertension in pregnancy: concepts and management. New York: Appleton-Century-Crofts; 1980, p. 61-106.
4. Editorial classification of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1989; 1: 935-6.
5. Davey DA, Macguillivray I. The classification and definition of gene hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 892-8.
6. Clasificación Internacional de Enfermedades, OMS. Revisión 2000.
7. Zuspan FP. Hypertensive disorders of pregnancy, cap. 13. En: Neonatal-Perinatal Medicine. Fanaroff AA. Mosby Year Book, 1997: 241-57.
8. Himmelmann A, Nihlasson A, Svensson A. Hypertension in pregnancy and size at birth. *Blood Press* 1996; 5: 278-84.
9. Lin CC, Lindeheimer C, River P, Moawad All. Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 255-60.
10. Sooranna-SR, Morris-NH, Steer-PJ. Placental nitric oxide metabolism. *Reprod Fertile Dev* 1995; 7: 1525-31.
11. Rasmussen K. Fetal haemodynamics before and after treatment of maternal hypertension and pregnancy. *Dan Med Bull* 1987; 34: 170-2.
12. Bustamente S, Ying P, Romero S, Pierce MR, Voelker CA. Inducible nitric oxide synthase and regulation of central vessel caliber in the fetal rat. *Circulation* 1996; 94: 1948-53.
13. Symonds EM, Lamming GD, Graven DJ. The fetal rennin-angiotensin system in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 3-6.
14. Martin JN, Perry KG. Hypertension and preeclampsia. Cap. 7. In: Fetal and neonatal of maternal disease. Sweet AY. Mosby Year Book 1991: 224-40.
15. Murphy-DJ, Sellers-S, Mackenzie-IJ, Yudkin-PL, Jonson-AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995; 346: 1449-54.
16. Martikainen-MA, Airaksinen-EM, Heinonen-KM. The neurological condition of the newborn infant with maternal hypertension, examined at term. *Early Human Dev* 1988; 16: 214-9.
17. Paul DA. Effect of preeclampsia on mortality, intraventricular hemorrhage, and need for mechanical ventilation in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*, 1998; 1506: 381-6.
18. L Gamma EF, Apan O, Kocherlakota P. Effect of granulocyte colony-stimulation factor on preeclampsia-associated neonatal neutropenia. *J Pediatr* 1995; 126: 457-9.
19. Mirro R, Brown DR. Edema, proteinuria, trombocytopenia and leukopenia in infants of preeclamptic mother. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 851-2.
20. Mehta P, Vassa R, Newmann L, Karpatkin M. Trombocytopenia in the high-risk infant. *J Pediatr* 1989; 791.
21. Lox CD, Word RA, corrigan JJ. Effects of preeclampsia on maternal and cord blood clotting activity. *Am J Perinatol* 1985; 2279-82.
22. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Brown ER, Kirshnamoorthy KS. Allred en Maternal toxemia and neonatal germinal matriz haemorrhage in incubated infants less than 1751 g. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 571-6.
23. Dinesh MS, Shenai JP, Vaugh WK. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol* 1995; 15: 264-7.
24. Brazy JE, Grimm JK, Durhan NC, Little VA. Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the

- thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr* 1982; 100: 265-71.
25. Sokal MM, Koenings BMR, Rose JS, Verdon WE, Santulli TV. Neonatal hypermagnesemia and the meconium plug syndrome. *N Eng J Med* 1972; 286: 823-25.
26. Gómez-Gómez N, Cruz-Bolaños JA, Jiménez-Balderas E, Tudón-Garcés H. Recién nacido hijo de madre toxémica. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1985; 42: 179-87.
27. Alsatt LB. Transplacental hyponatremia in the newborn infant. *J Pediatr* 1965; 66: 985-8.
28. Parker CR Jr, Hankins GDV, Car BR. The effect of hypertension in pregnant women on fetal adrenal function and fetal plasma lipoprotein-cholesterol metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 263-9.
29. Baker DA, Hammed C, Tejan H. Lymphocyte subscets in the neonates of preeclamptic mothers. *A, Reprod Inmunol Microbiol* 1987; 14: 107-8.
30. Chambelain G. Raised blood pressure in pregnancy. The fetus in hypertension. *J Hosp Med* 1981; 26: 127-33.
31. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 32 weeks of gestation. *Pediatr* 1963; 32: 793-800.
32. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
33. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1992; 2: 353-63.
34. Normal blood values in the newborn period. In: Oski FA. *Hematologic problems in the newborn*. 3er. Ed. Philadelphia: WB Saunders; 1982, p. 11.
35. Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. *Clinical Perinatol* 1984; 1: 359.
36. Cornblath. Hypoglycemia in the neonate. *Seminars in Perinatology* 2000; 24: 136-49.
37. Koo WK, Tsang RC. Calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D. In: Tsang RC. *Nutritional Needs of the preterm infants*. USA: William and Wilkins; 1993, p. 135.
38. Chesly LC. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Gleincher (Ed). *Principles of medical therapy in pregnancy*. New York: Plenum Publishing Corp; 1985, p. 751-75.