

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

***FACTORES DE RIESGO DE MUERTE EN EL  
RECIEN NACIDO CON BAJO PESO***

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE  
NEONATOLOGIA**

**PRESENTA**

**DR. HECTOR MANUEL ESPARZA LEDEZMA**

**Hermosillo Sonora, Septiembre del 2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***FACTORES DE RIESGO DE MUERTE EN EL  
RECIEN NACIDO CON BAJO PESO***

TESIS

QUE PRESENTA PARA OBTENER EL TITULO DE NEONATOLOGIA

**DR. HECTOR MANUEL ESPARZA LEDEZMA**

**Dr. Ricardo Franco Hernández**  
Jefe de la División de Enseñanza  
Investigación

**Dr. Filiberto Pérez Duarte**  
Director General Hospital  
Infantil del Estado de Sonora

**Dr. Carlos A. Ramírez Rodríguez**  
Jefe del Servicio de Neonatología

**Dr. Gerardo Álvarez**  
Jefe de Epidemiología HIES

**Dr. Ramiro García Álvarez**  
Profesor Titular de Pediatría

Hermosillo Sonora, Septiembre del 2006

## **AGRADECIMIENTOS**

A Silvia y Héctor Daniel gracias por la paciencia de dos años más de residencia, siguen y serán siempre la razón de todo. Gracias Juan y Cristina por ser siempre nuestro apoyo.

A mi familia, mi mamá y mi hermana, gracias por su apoyo incondicional, siempre hacen saber que está ahí.

Al Dr. Ramírez, le agradezco dejarme compartir con usted dos años de formación profesional, agradezco infinitamente las enseñanzas de la neonatología, pero sobre todo por enseñarme una forma diferente de ver la vida.

Al Dr. Fajardo, Dra. Jaramillo, Dr. Montes, Dra. Durazo, Dr. Tiznado y Dr. López Caballero, gracias por sus enseñanzas y consejos, gracias por la paciencia que me tuvieron y por alentarme siempre a dar mi mayor esfuerzo y dedicación.

Al servicio de neonatología por permitirme realizar mi residencia, ahora sé que “no existen guerras ganadas sin héroes caídos”.

Al Hospital Infantil del Estado de Sonora, infinitas gracias una vez más.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
Introducción .....	6
Prefacio .....	8
Prólogo .....	9
Resumen .....	11
Planteamiento del problema .....	12
1. Antecedentes .....	13
1.1 Regulación del crecimiento intrauterino .....	13
1.2 Regulación vascular del crecimiento intrauterino .....	17
1.3 Regulación hormonal del crecimiento intrauterino .....	20
1.3.1 Lactogeno Placentario .....	20
1.3.2 Hormona de crecimiento placentaria .....	22
1.3.3 Gonadotrofina corionica .....	23
1.3.4 Esteroides placentario .....	23
1.3.5 Hormonas tiroideas .....	24
1.4 Insulina y los sistemas Insulin Like Growth Factor (IFG) .....	24
1.4.1 Insulin- Like Growth Factores .....	26
1.4.2 Leptina .....	32
1.5 Epidemiología del bajo peso al nacer.....	36
1.6 Definiciones .....	40
1.7 Principales causas de bajo peso al nacer .....	41
1.7.1 Numero de Gestaciones .....	42
1.7.2 Periodo entre cada uno de los embarazos .....	43
1.7.3 Historia previa de parto pretermino, peso bajo o RCIU .....	45
1.7.4 Raza/ Etnia .....	47
1.7.5 Edad materna .....	48
1.7.6 Estado civil .....	49
1.7.7 Factores nutricionales .....	50
1.7.8 Talla materna .....	59
1.7.9 Peso previo al embarazo .....	59
1.7.10 Factores médicos asociados .....	60
1.7.11 Atención prenatal .....	70.
1.8 Peso bajo al nacer, resultados perinatales .....	71
Objetivos .....	78
a) Hipótesis .....	79
b) Justificación .....	80
c) Métodos y técnicas .....	81
Resultados y análisis .....	87
Discusión .....	105
Anexos .....	108
a) Glosario de términos	
Bibliografía .....	109

## INTRODUCCION

El peso bajo al nacer se define como aquel menor de 2500 g, independientemente de la edad gestacional. Así este grupo se puede subdividir en recién nacidos con peso bajo para edad gestacional (PBEG), recién nacidos con retraso en crecimiento intrauterino (RCIU) y recién nacidos con crecimiento normal pero peso bajo.

A su vez el RCIU se subdivide en simétrico (Peso bajo, talla y perímetro cefálico por debajo de percentil 10), y asimétrico (Peso bajo, pero talla y perímetro cefálico dentro de percentil es normales).

Es de vital importancia la clasificación antropométrica de los recién nacidos, ya que existen diferencias importantes en la evolución neonatal entre los diferentes grupos.

Un crecimiento intrauterino inadecuado puede alterar considerablemente el peso al nacer. La afección del crecimiento se puede llevar a cabo tanto en el momento de la división como en el momento de la diferenciación celular, lo que ocasiona diversos grados de daño al nacer, y diferentes resultados perinatales y neonatales.

Existen muchos factores asociados con el peso bajo al nacimiento, que van desde factores demográficos (Peso materno, talla, edad, número de embarazo, recién nacido con peso bajo al nacer previo, parto pretermino previo), factores sociales (educación, estado civil, acceso a servicios de salud, ingresos familiares, tabaquismo, alcoholismo, uso de drogas) y patologías maternas (enfermedad hipertensiva del embarazo, diabetes, alteraciones de la coagulación, embarazos múltiples, infección de vías urinarias).

La importancia del peso bajo al nacer en la evolución neonatal y postnatal ha sido descrita en varios estudios, encontrando así un riesgo de muerte de hasta 14 veces más en los recién nacidos con peso menor de 2500 g.

Llama la atención que el 99% de los recién nacidos con peso bajo al nacer a nivel mundial se encuentran en los países en desarrollo, lo que hace pensar que juega un rol importante en la alta mortalidad neonatal e infantil de estos países.

A pesar de las intervenciones para disminuir el peso bajo al nacer, los resultados son pobres, por lo que continua siendo el principal factor de riesgo de muerte en la etapa neonatal.

## **PREFACIO**

En el presente estudio se realiza una recolección de datos para evaluar la mortalidad neonatal general del recién nacido con peso menor de 2500g y evaluar los resultados respecto a resultados de estudios previos llevados a cabo en nuestro hospital. Es la primera vez que se realiza un estudio de factores de riesgo de muerte para los recién nacidos que ingresan al servicio de neonatología.

Durante el periodo de dos años se ha observado una mejoría en la sobrevida del recién nacido pretermino en nuestro hospital, sin embargo continuamos tendiendo pobres resultados en aquellos pacientes con peso extremadamente bajo y en los recién nacidos con retraso en el crecimiento intrauterino.

Estudiamos los factores de riesgo de muerte, tanto maternos, perinatales y aquellas patologías neonatales que nos pudieran ayudar a comprender la mortalidad de nuestro hospital, y así poder generar acciones preventivas para disminuir las muertes neonatales en los menores de 2500 g.



## PROLOGO

El peso bajo al nacer continua siendo un problema de salud para los países en desarrollo. La diversidad de factores que lo ocasionan, así como las grandes diferencias en la mortalidad entre los diferentes grupos de bajo peso, hacen que su estudio sea complejo y muy amplio.

La presencia de bajo peso al nacer en forma elevada en un país es reflejo de la deficiente calidad en salud que se tiene, se estima que solo un 1% de los recién nacidos con bajo peso al nacer se encuentran en países desarrollados.

Es de llamar la atención que los países en desarrollo tengan la misma incidencia de prematuridad 5.6% vs. 4.8% que los países desarrollados, pero exista una diferencia de 11% de recién nacidos de término con peso menor a 2500g en los países en desarrollo vs. 2% de término menores de 2500 g en los países desarrollados.

Esto hace pensar que los factores sociales juegan un importante rol en el desarrollo de prematuridad y bajo peso al nacer.

Aun nos encontramos lejos de llegar a un ideal de peso bajo al nacer que sería de menos de 6% de todos los recién nacidos en nuestro país, así como de lograr una sobrevivencia de neonatos pretermino con peso extremadamente bajo al nacer.

Nuestro país ha llegado a presentar tasas de bajo peso al nacer de 10 a 12%, y solo algunas instituciones de salud de tercer nivel logran presentar estadísticas de sobrevivencia en neonatos con extremadamente bajo peso al nacer similares a los países desarrollados.

En nuestro hospital, la incidencia de bajo peso al nacer se estimó en 7.4%, por debajo de la media nacional, situación que podría estar influenciada por la talla materna de esta región del país. Así tenemos que nuestra mortalidad neonatal ha mejorado, sin embargo aun nos encontramos lejos de lo ideal, nuestro estudio

demuestra los principales factores de riesgo asociados a muerte tanto demográficos, sociales y neonatales. Esto es de suma importancia debido a que nos permitirá establecer estrategias de acción para disminuir la mortalidad neonatal en nuestro hospital y mejorar la calidad de vida de los sobrevivientes.

## **RESUMEN**

**Introducción:** El peso bajo al nacer constituye un problema de salud mundial que tiene su mayor impacto en los países en desarrollo. Existen diversas causas o factores de riesgo que condicionan una morbilidad y mortalidad alta en este grupo de pacientes. Así este grupo de pacientes se encuentra más vulnerable a no resistir los procesos de adaptación, además de llevar consigo una carga de estrés crónico que causa deterioro en la fisiología neonatal.

**Metodología:** Durante el periodo de Enero a Diciembre del 2005, se revisaron los expedientes clínicos de 290 RN que ingresaron al servicio de neonatología, de este grupo para el análisis de las variables de riesgo se excluyó a los recién nacidos que eran producto de gestaciones múltiples y a aquellos con malformaciones congénitas. Se realizó un análisis descriptivo inicial de la mortalidad general por grupos de peso y edad gestacional, una vez excluidos los recién nacidos con malformaciones y productos de embarazos múltiples se realizó Razón de Momios para Riesgo Relativo en variables no ajustadas, y una regresión logística divariada inicial para destacar a las variables más significativas para posteriormente realizar regresión lineal multivariada con exclusión de factores confusores para conocer a los factores de riesgo de mortalidad con más significancia en este grupo de pacientes.

**Resultados:** Del total de recién nacidos (290) con peso menor a 2500 g que ingresaron al estudio, se excluyeron a 75 recién nacidos con factores adversos (gemelos, malformaciones congénitas). Se encontró que dentro del grupo de pacientes de 1000g o menos se encuentra la mayoría de las muertes neonatales, además que analizando las variables se encontró que la necesidad de uso temprano de aminas, la ventilación mecánica, el peso al nacer entre 800-999 g y la presencia de hemorragia intraventricular son los factores que aumentan el riesgo de morir en este grupo de pacientes.

**Conclusiones:** El conocer las principales variables de riesgo nos permite identificar tempranamente a este grupo de pacientes y realizar medidas de acción inmediatas,

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La evaluación de los recién nacidos con peso menor a 2500g nos ayuda a estimar los alcances de un servicio de neonatología. Los factores de riesgo que determinan la morbilidad y mortalidad no solo dependen del peso y la edad gestacional al nacer, sino que incluyen a un sin número de intervenciones tanto de tratamiento, como sociales y demográficas.

El conocimiento de estos factores de riesgo no ayudaría de forma importante a la toma de acciones rápidas y propuestas a largo plazo para la reducción de este problema de salud.

Además es necesario conocer la evolución de la mortalidad neonatal por grupos de peso y edad gestacional por año y evaluar nuestros resultados con respecto a los años previos.

Durante los últimos años se han mejorado las condiciones de apoyo al servicio de neonatología de nuestro hospital, y esto ha redituado en mejoría de la sobrevivencia y de la calidad de la misma para los pacientes que ingresan a esta sala, sin embargo la demanda es alta y los recursos continúan siendo insuficientes.

Es necesario determinar nuestro alcance, y conocer nuestros límites para llevar a cabo una distribución adecuada de los recursos y poder ofrecer a otros la misma calidad de atención.

## **1.- ANTECEDENTES**

### **1.1 REGULACION DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

El crecimiento intrauterino es un proceso complejo, en virtud del cual, a partir de una única célula se va a construir un ser pluricelular con órganos y tejidos bien diferenciados.

Comprende dos periodos: un periodo embriogénico y un periodo de crecimiento fetal. Durante el primero se forman los diferentes órganos del feto y se extiende hasta la duodécima semana de la vida fetal.

Este periodo embriogénico se caracteriza por un gran incremento en el número de células y por el inicio de fenómenos precisos que permiten una expresión genética diferenciada en determinados grupos celulares que tendrán como consecuencia la correcta morfogénesis de los diversos órganos fetales.

Durante la primera semana gestacional la proliferación celular es muy intensa, sin que puedan apreciarse estructuras diferenciadas.

Durante la segunda semana la masa celular se diferencia en dos capas: el ectodermo y el endodermo. Durante la tercera semana aparece una nueva capa, el mesodermo. Durante la cuarta semana aparecen los somitas y se inicia la diferenciación de los órganos fetales, mostrando hacia la octava semana la apariencia humana.

De la octava a la duodécima semanas se completa la embriogenesis. La diferenciación celular y la maduración funcional se complementan en este periodo a un ritmo muy elevado.

Durante el periodo de crecimiento fetal, sigue el ritmo de multiplicación celular de un modo menos intenso, aunque mayor que durante el desarrollo postnatal. Los

órganos fetales adquieren la madurez propia para permitirles adaptarse a la vida extrauterina, a un ritmo que difiere entre un órgano a otro. La longitud y el peso informan sobre el proceso global del crecimiento y cada órgano tiene un ritmo propio de crecimiento y maduración funcional.

El crecimiento fetal tiene unas características distintas respecto al crecimiento extrauterino. El crecimiento en general es la expresión fenotípica de una potencialidad genética y para que esta potencialidad pueda expresarse adecuadamente, intervienen una serie de factores modulándola o regulándola.

Durante la vida intrauterina existe una gran demanda de nutrientes como consecuencia de la tasa rápida de crecimiento. Los mecanismos de regulación de la multiplicación y diferenciación celular son fundamentalmente autocrinos y paracrinos, sintetizándose una gran cantidad de factores tisulares de crecimiento que actúan localmente sin regulación endocrina, a diferencia de lo que ocurre en el crecimiento postnatal.

La expresión genética diferenciada se establece mediante mecanismos desconocidos y en conjunto el crecimiento intrauterino va a depender, por una parte, de la unidad feto-placentaria, por otra de factores maternos, de entre los que la nutrición juega un papel de primer orden, y asimismo de factores propios del feto influidos todos ellos por el componente genético.

Puesto que en la mitosis cada célula hija recibe los mismos genes de su progenitora, la diferenciación, que conducirá a que del primitivo óvulo fecundado se originen células tan distintas, estructural y funcionalmente, como una neurona y una célula epitelial, no puede explicarse por una diferencia en el contenido genético, sino por alguna forma de activación diferencial de dichos genes. (1, 2, 3)

Entre las hipótesis propuestas para explicarla, una de las que cuenta con mayor apoyo experimental es la que postula que existe una activación selectiva de zonas del ADN nuclear, bien en los genes reguladores o estructurales. Según los trabajos iniciales de Huang y Bonner, confirmados posteriormente por otros

autores, el mecanismo de activación-inactivación del ADN estaría relacionado con la forma en que éste se encontrara dentro de la cromatina nuclear.

Cuando se encuentra fuertemente unido a las histonas formando nucleosomas y empaquetado en estructuras aún más compactas, como los “solenoides” no es accesible a los factores de transcripción y a otras moléculas reguladoras responsables de su activación. Solamente los genes codificados en segmentos de ADN libre, que se ha liberado de su combinación con las histonas y otras moléculas que lo “enmascaran”, podrían expresarse y ser transcritos. Una de las características de estos segmentos es su sensibilidad a la acción de las nucleasas, concretamente a la ADNasa I, lo que ha sido utilizado para demostrar la existencia de zonas de la cromatina con capacidad para expresar un determinado gen. Las moléculas con capacidad para llevar a cabo esta activación son productos intracelulares o sustancias originadas fuera de la célula y transportadas al interior de ésta a través de la membrana celular. Actúan regulando la accesibilidad de los factores de transcripción a regiones específicas del ADN, y la unión de éstos al promotor de un determinado gen haría posible su expresión, es decir, la transcripción de la información al ARNm y su traducción posterior, de forma que en cada tejido cada célula sintetizará el producto apropiado en cada momento del desarrollo ontogénico.

En los últimos años se han identificado un gran número de factores de transcripción y sus respectivos genes, entre ellos los genes *homeobox*, que son una familia de genes ampliamente distribuidos en todas las especies de metazoos, y que en el hombre se han identificado asociados en grupos en varios cromosomas: 2, 7, 12 y 17, o dispersos en distintas zonas del genoma. Regulan la síntesis de factores de transcripción, como el PPAR gamma, la miogenina, el CBFA 1 o el SOX9, que regulan la diferenciación de una única célula mesenquimatosa pluripotencial común en adipocito, miocito, osteoblasto o condrocito y sus mutaciones son responsables de diversas malformaciones fetales y algunos tumores. (4, 5)

Además de la acción directa sobre el gen estructural, facilitando su expresión, estos factores pueden actuar sobre los genes reguladores, sobre el ARNm, sobre los ribosomas o sobre la molécula proteica final y lo más probable es que el proceso de síntesis enzimática, que constituye el primer paso de la diferenciación, sea regulado a través de varios de estos mecanismos, igual que sucede con la síntesis de proteínas en las células diferenciadas.

La activación diferencial y la expresión cronológicamente programada de diferentes genes permitirá a las células dirigir su propio metabolismo, sintetizar en cada momento aquellas moléculas que le son necesarias y adaptar su estructura progresivamente a la función que han de realizar: desarrollo del retículo endoplásmico en las células secretoras, mitocondrias más numerosas en las encargadas de realizar reacciones oxidativas, amplio desarrollo de los ribosomas en las que asumen funciones de síntesis proteica, etc.

La *morfogénesis* es el proceso de remodelación morfológica que sigue a la diferenciación; a través de él se forman las hojas germinativas, se diferencian los órganos y, finalmente, se configura la forma definitiva del organismo. Se inicia con cambios estructurales en las células, secundarios a su diferenciación bioquímica y especialización funcional, que van seguidos de migración y agrupamiento celular, mitogénesis y apoptosis o muerte celular programada.

Los tres mecanismos fundamentales de la morfogénesis son los siguientes:

- Síntesis y deposición de moléculas en la matriz extracelular.
- Producción de moléculas de reconocimiento celular.
- Expresión de mensajeros intercelulares, entre ellos los factores peptídicos de crecimiento.

Las moléculas de la matriz extracelular determinan la dirección de la migración de las células embrionarias. Las dos mejor conocidas son la fibronectina y la tenascina. La primera constituye un sustrato para el crecimiento, mientras que la tenascina interviene preferentemente en la orientación de la migración celular.



El segundo tipo de moléculas que intervienen decisivamente en la morfogénesis, son aquéllas especializadas en el reconocimiento de la posición de la célula en relación con las que la rodean. Aunque han sido identificadas varias moléculas con esta función, las mejor conocidas y más importantes son unas glucoproteínas calciodependientes denominadas genéricamente cadherinas. Todas ellas están constituidas por 723-748 aminoácidos, y forman parte de la membrana celular; la mayor parte de la molécula está situada externamente y una pequeña porción atraviesa la membrana y conecta con los haces de actina que forman parte del cito esqueleto. Su función es interaccionar con otras moléculas de la misma naturaleza en las células de su misma estirpe o de otra. La mayor o menor expresión de estas moléculas facilita la agrupación de las células en los tejidos y la constitución de los órganos.

El tercer tipo de factores que intervienen en la morfogénesis son los factores peptídicos. Éstos, además de las acciones mitogénicas o inhibitoras de la multiplicación celular, intervienen en el proceso de inducción y diferenciación celular modulados por la insulina, por el aporte de nutrientes y a través de su unión a las proteínas transportadoras, intervienen de manera decisiva en el crecimiento global del embrión y del feto y en el crecimiento y morfología de los distintos órganos. (5)

## **1.2 REGULACION VASCULAR DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

La placenta crece durante toda la gestación, incluso de una forma mucho más rápida que el feto hasta la semana 33. La mayor parte de la placenta es de origen fetal y existe una clara asociación entre peso placentario y peso fetal.

La placenta contribuye al crecimiento fetal al menos desde 3 aspectos diferentes:

- 1) Aportando nutrientes y oxígeno.
- 2) Regulando la difusión en la circulación materna de los productos del metabolismo fetal.

3) Actuando como un auténtico órgano endocrino con repercusiones sobre el metabolismo

.

Entre las múltiples funciones placentarias en relación con el crecimiento fetal, cabe distinguir:

- 1) Inmunológicas, tolerancia materna del feto.
- 2) Nutricionales.
- 3) Homeostáticas, difusión de productos del metabolismo fetal.
- 4) Hormonales, síntesis de esteroides, hormonas peptídicas y factores de crecimiento.

La implantación, placentación y desarrollo del lecho vascular uteroplacentario son aspectos muy importantes en relación con el crecimiento fetal. En el embarazo normal se produce un 30 a un 40% de aumento en la expansión del volumen sanguíneo. Este asunto ha sido muy bien estudiado en el embarazo de los ovinos.

En el animal no gestante, un 0,5% del volumen cardiaco va dirigido al útero mientras que este porcentaje de redistribución del volumen cardiaco aumenta alcanzando un 8% a la mitad del embarazo y un 16% al final del mismo. La placenta mantiene mecanismos para ayudar a que se establezca una constante regulación en las condiciones de transferencia de nutrientes y de gases entre la sangre materna y la fetal.

Estudios experimentales en animales muestran que las alteraciones en la perfusión uteroplacentaria producen efectos sobre el crecimiento de la unidad fetoplacentaria. Experimentos en la oveja embarazada muestran que embolizaciones repetidas del flujo sanguíneo uterino durante la última parte de la gestación producen un 40% de reducción del peso placentario y alteraciones en el crecimiento de los órganos similares a las observadas en los fetos con retraso intrauterino en embarazos complicados con hipertensión.

En estos casos, el flujo umbilical es reducido y, por tanto, también el metabolismo fetal oxidativo. La reducción del flujo local uterino conduce a una

hipoperfusión de los espacios intervillosos, con un inadecuado recambio entre los nutrientes y, como consecuencia, una detención del crecimiento.

El flujo placentario de sangre en humanos puede estar modificado de un modo significativo por alteraciones tan diversas como aumentos de la resistencia vascular uteroplacentaria, que puede estar aumentada por hipoxia grave, alcalosis metabólica, hipercapnia, hipocapnia o vasoconstricción inducida por catecolaminas, así como por modificaciones de la presión intrauterina o cambios en los patrones de la contractilidad uterina, produciéndose cambios en la regulación del flujo sanguíneo uteroplacentario.

Asimismo, pueden influir factores que puedan ser contributivos a una privación de oxígeno, así como situaciones que afectan a la liberación y transporte de oxígeno y nutrientes que serían condicionantes potenciales del retraso del crecimiento intrauterino.

El mecanismo de disminución del flujo uteroplacentario en los retrasos intrauterinos de crecimiento es complejo y puede estar motivado por factores tan diversos como estrechamiento de las arterias ilíacas o uterinas, arterionecrosis obstructivas conduciendo a una isquemia de las vellosidades placentarias, anomalías de la innervación simpática de las arterias ilíacas, vascularización anormal uterina y hemorragias ante parto recurrentes con separación prematura de la placenta o placenta previa entre otros.

La afectación vascular materna condicionando una disminución del flujo uteroplacentario puede ocasionar hasta un 25-30% de los casos de RCIU.

La oxigenación in útero es esencial para la vida y, si bien en los mamíferos la placenta es el principal responsable para la transferencia de oxígeno de la madre al feto, existen una serie de factores que pueden influir en el grado de oxigenación y que comprenden:

- 1) Factores maternos
- 2) Factores ambientales

### 3) Factores placentarios y fetales.

Por parte de la placenta, como se ha estudiado bien en el cordero, la transferencia placentaria de oxígeno al feto viene determinada por su capacidad de difusión del oxígeno y por el grado de perfusión placentaria.

La reducción del aporte de oxígeno también tiene consecuencias endocrinas en el sentido de producir una disminución de hormonas anabolizantes; puede haber aumento del cortisol plasmático fetal y reducción de la producción de IGF-I, como ha sido demostrado en la hipoxia fetal del cordero. (3,6)

## **1.3 REGULACION HORMONAL DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

### **1.3.1 Lactogeno placentario (LPh)**

Es una hormona peptídica relacionada con la hormona de crecimiento que es sintetizada exclusivamente por la placenta. Es producida por los trofoblastos placentarios y secretada a la circulación fetal, pero en menor proporción que en la circulación materna.

La síntesis de lactogeno placentario se incrementa con el desarrollo del embarazo, siendo detectable desde la sexta semana. La mayor parte circula en la madre, siendo en el feto las concentraciones 100 veces inferiores.

A nivel materno actúa como una hormona anabólica e incrementa la secreción de insulina, mejora la tolerancia a la glucosa, favorece la retención de nitrógeno y se ha señalado que el aumento en las concentraciones plasmáticas de IGF1 estaría en relación con ella.

Se ha considerado la posibilidad de que el lactogeno placentario humano estimule el crecimiento de las células pancreáticas fetales. Existen receptores placentarios específicos para el lactogeno placentario, aunque en algunas especies el lactogeno placentario ejerce su acción a través del receptor de GH.

El objetivo del lactogeno placentario sería incrementar la cantidad de glucosa y aminoácidos disponibles en la circulación materna para ser transferidos a la circulación fetal, es decir, aumenta la biodisponibilidad de nutrientes en el feto.

Tiene además una acción lipolítica en la madre que facilita la utilización de sus reservas grasas y un menor consumo de glucosa y aminoácidos durante el ayuno, con el consiguiente incremento en la oferta de estos al feto.

En conjunto es una hormona con efectos anabólicos en la madre que tiene como objetivo final incrementar la biodisponibilidad de la glucosa y aminoácidos en la circulación placentaria y fetal. A nivel fetal se han descrito la existencia de receptores y acciones biológicas en diversos tejidos, produciendo una estimulación de la glucogénesis hepática y de la captación de aminoácidos por parte de los tejidos fetales. Se ha podido comprobar un efecto directo sobre los condrocitos fetales humanos en cultivo en el sentido de estimular la síntesis de ADN.

Esta hormona contribuiría a regular el crecimiento fetal de una forma global, incrementando la biodisponibilidad de la glucosa y aminoácidos en la circulación materna y fetal y facilitando su captación por las células fetales. Se debe considerar su posible efecto directo sobre el crecimiento del sistema esquelético que debe señalarse a raíz de sus efectos sobre la síntesis de ADN en el cartílago epifisiario. Sin embargo, se han descrito depleciones genéticas que no han condicionado retrasos de crecimiento intrauterino y han dado lugar a recién nacidos normales.

Por ello, se ha discutido su papel en la regulación del crecimiento fetal, interpretándose como no esencial, dado que recién nacidos de mujeres sin lactogeno placentario inmunorreactivo durante el embarazo tienen un tamaño normal al nacer, incluso aunque los valores plasmáticos de IGF1 en el plasma materno sean muy bajos. (3,7)

### **1.3.2 Hormona de crecimiento placentaria**

Se ha demostrado también que en las células del sincitiotrofoblasto placentario se expresa el gen V de la hormona de crecimiento que es un pseudo-gen no expresado en el tejido hipofisiario, sintetizándose hormona de crecimiento.

La hormona de crecimiento placentaria difiere de la hipofisiaria en 13 aminoácidos, y es más básica. Es sintetizada en dos formas, una glicosilada de 25kda y otra no glicosilada de 22kda. Se han obtenido anticuerpos monoclonales específicos que permiten diferenciarla.

Sus niveles en el plasma materno comienzan a incrementarse a partir de la 15-20 semanas de gestación y hasta ese momento la única hormona de crecimiento detectable en el plasma materno es la de origen hipofisiario, mostrando el patrón típico de secreción en forma pulsátil.

A partir de la 15-20 semanas de gestación, los niveles plasmáticos de hormona de crecimiento placentaria comienzan a aumentar progresivamente, disminuyendo al mismo tiempo los de hormona hipofisiaria hasta su desaparición total. El incremento en los niveles de hormona placentaria conlleva un incremento paralelo de IGF1 plasmático.

Al inicio del trabajo de parto los niveles plasmáticos comienzan a disminuir hasta su total desaparición y tras este no se han detectado niveles circulantes en la sangre de cordón ni en la circulación fetal.

Los efectos biológicos de la hormona de crecimiento placentaria no son todavía bien conocidos. Es capaz de unirse a las proteínas de transporte de la hormona hipofisiaria, así como a sus receptores, y sus concentraciones en el plasma guardan buena relación con las de IGF1 materna. Se ha sugerido una función anabolizante en la madre, en el sentido de permitir la biodisponibilidad de nutrientes en la circulación feto-placentaria y regular de esta forma el crecimiento fetal. Los factores que controlan su secreción son igualmente desconocidos y no se ha demostrado un efecto directo sobre los tejidos fetales, tal como sugiere el hecho de que no está presente en la circulación fetal.

Sin embargo, el que sea sintetizada a nivel placentario y que la placenta exprese receptores para la hormona de crecimiento sugiere que podría estar implicada también en la regulación del crecimiento placentario. (3,8,9)

### **1.3.3 Gonadotropina corionica**

Las células del sincitiotrofoblasto sintetizan gonadotropina corionica, una hormona que es estructuralmente similar a la hormona lúteo tropa hipofisiaria. Entre sus funciones estaría la de mantener el cuerpo luteo durante el primer trimestre, además de regular la síntesis testicular de testosterona y contribuir a la diferenciación sexual. Se han hallado concentraciones plasmáticas elevadas en embarazos con trisomía 21.

### **1.3.4 Esteroides placentarios**

La placenta sintetiza progesterona a partir del colesterol, siendo parte de esta utilizada por las suprarrenales y el resto eliminado por la madre. La placenta expresa también las actividades enzimáticas 16- $\alpha$ -hidroxilasa y sulfotransferasa. Además de ellas metaboliza la mayor parte de la DHA sintetizada por la suprarrenal fetal en un estrógeno biológicamente activo, el estriol, cuya cuantificación en la clínica es un índice de actividad placentaria.

La placenta expresa asimismo las actividades enzimáticas sulfatasa y P-450-AROM, sintetizando grandes cantidades de estrona y estradiol a partir del sulfato de DHA, así como la actividad 11-B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II, metabolizando el cortisol a corticosterona. Estos esteroides estarían implicados en la regulación del crecimiento uterino y del flujo sanguíneo placentario, y consecuentemente, en el crecimiento fetal. (3)

### **1.3.5 Hormonas Tiroideas**

Las **Hormonas Tiroideas** tampoco se ha podido relacionar directamente con el control del crecimiento fetal. Algunas especies animales con hipotiroidismo fetal tienen hijos con RCIU, pero en otras especies y en humanos no se ha podido demostrar esta relación.

Una característica contemplada en casos de RCIU, es una alteración de la sensibilidad dentro de un amplio sistema endocrino, con una relativa resistencia a la insulina, IGF-I y GH24. La regulación de las proteínas transportadoras de IGF (IGFBP) también parece estar alterada. El sistema de la IGFBP-I está en menor grado suprimido en casos de RCIU, influyendo en la biodisponibilidad de la IGF-I. Cierta grado de resistencia a la GH implica un posible fallo en el crecimiento postnatal entre algunos casos de RCIU. (10,11)

#### **1.4 INSULINA Y LOS SISTEMAS INSULIN LIKE GROWTH FACTOR (IFG)**

Las principales hormonas implicadas en el control del crecimiento fetal parecen ser diferentes a las relacionadas con el crecimiento postnatal.

La **Insulina** ha sido ampliamente estudiada, y es conocido su papel permisivo en el crecimiento fetal. Casos experimentales de agenesia pancreática producen casos de RCIU ante la ausencia de insulina, que no permite un correcto abastecimiento de glucosa y aminoácidos. Hijos de madres diabéticas tienen un mayor peso al nacer, debido a un aumento del transporte transplacentario de glucosa y a una hiperinsulinemia fetal. Datos recientes definen a la insulina como un factor promotor del crecimiento fetal a través de su influencia sobre los receptores de IGF-I, y como regulador directo de la secreción de IGF-I.

La **IGF-I** es el principal factor endocrino-paracrino regulador del crecimiento fetal. El déficit homocigoto del gen de IGF-I y/o su receptor derivan casos de marcado RCIU. Cambios en el aporte de nutrientes en el feto influyen en la secreción de IGF-I, disminuyendo sus niveles en casos de desnutrición. La IGF-I influye en el transporte placentario de la glucosa a través de un aumento de la secreción de insulina. La insulina es el principal regulador de la IGF-I, y los niveles de la hormona de crecimiento (GH) también regulan la IGF-I, aunque en menor medida. Se ha comprobado la síntesis placentaria de IGF-I e IGF-II, y la posibilidad de la utilización de estos factores por la placenta a partir de su abastecimiento de la circulación fetal, existiendo una relación feto-placentaria en el control del crecimiento fetal.



La **IGF-II** participa como inductor de la síntesis proteica, favoreciendo la mitogénesis y posterior crecimiento. La IGF-II es un factor promotor del crecimiento local e intraútero, siendo clara su implicación en periodos preimplantación, etapas embrionarias y edades tempranas del embarazo. Niveles suprafisiológicos de esta hormona se relacionan con crecimientos tumorales. (10,12)

La **GH** no tiene un papel importante en la regulación del crecimiento fetal. Existe la presencia de la GH y de sus receptores en el feto, pero en menor concentración que en los adultos. La acción de la GH fetal está limitada por una inmadurez de sus receptores que limitan su acción en el hígado y su influencia en la secreción de IGF-I. La GH prenatal tiene un predominante efecto lipolítico y anti-insulínico. Niños con déficit de GH tienen menor talla al nacer, pero muestran un mayor grado de fallo en su crecimiento postnatal.

La interacción entre el aporte de nutrientes y el eje endocrino somatotrópico (IGF-I, IGF-II, GH, insulina) es esencial en el control del crecimiento fetal. Las concentraciones maternas y fetales de estas hormonas están reguladas por el aporte de nutrientes, al mismo tiempo que tienen influencia sobre el paso de nutrientes entre la placenta y el feto favoreciendo el crecimiento fetal. Estados de ayuno materno producen una disminución de IGF-I, aumento de IGFBP-I, y una mayor concentración de insulina, lo que regula en mayor medida el crecimiento fetal al final del embarazo.

La infusión de IGF-I en fetos animales, produce una disminución del catabolismo proteico, modifica la distribución de nutrientes favoreciendo el paso de glucosa, y disminuye la producción de lactato en la placenta.

En déficit del crecimiento, la relación entre el eje endocrino y el aporte de nutrientes está alterada, así como su efecto sobre la función placentaria. Los mecanismos de adaptación a situaciones restrictivas del entorno fracasan, dando lugar a casos de RCIU.

Los fluidos fetales representan una fuente adicional de hormonas y nutrientes para el feto incluyendo la IGF-I e IGFBP-I. El mecanismo del control de su utilización es desconocido, aunque hay evidencia del papel de la IGF-I en la utilización enteral de nutrientes.

La pared intestinal expresa receptores de IGF-I en épocas tempranas del embarazo. Altas dosis de IGF-I, administradas enteralmente, aumentan la concentración de esta hormona en suero. Estudios en fetos con atresia esofágica, limitante de la ingesta de líquido amniótico, muestran menor peso al nacer respecto los controles. Estudios experimentales con compresión esofágica implican un desarrollo de RCIU, junto a un retraso en la maduración intestinal. La infusión de bajas dosis de IGF-I más allá de la ligadura previene la restricción del crecimiento y posibilita una normal maduración intestinal.

#### **1.4.1 Insulin-Like Growth Factors**

Las IGF son polipéptidos de cadena simple, que pertenecen a la familia de la proinsulina y la relaxina. La IGF-I y la IGF-II son las formas existentes en el ser humano. La IGF-I está formada en un 62% por una secuencia homóloga a la IGF-II. Cada una de estas IGF tienen un peso molecular de aproximadamente 7,5 kDa. La IGF-I está codificada en el brazo largo del cromosoma 12, y la IGF-II en el brazo corto del cromosoma.

Las IGF se sintetizan en la mayoría de los tejidos como factores endocrinos, paracrinos y/o autocrinos. El hígado es la principal fuente de IGF circulantes.

El efecto mitogénico que ejercen estos factores sobre las células, está mediado por dos tipos de receptores:

1. Receptor tipo 1. Similar, pero no idéntico, al receptor de la insulina. Tiene una gran afinidad por la IGF-I.
2. Receptor tipo 2. Se diferencia del tipo 1 por un simple monómero. Tiene una mayor afinidad por la IGF-II.

Ambos tipos de receptores se pueden encontrar en prácticamente todos los tejidos, incluida la placenta.

En la vida postnatal, la IGF-I tiene efecto anabólico (promotor del crecimiento) y efecto metabólico (inhibición de la proteólisis y favorecedor del consumo de glucosa). El papel postnatal de la IGF-II es más incierto, ya que sus niveles son mayores en la vida fetal, y se considera más como un factor local intraútero promotor del crecimiento fetal. Una mayor expresión de IGF-II se relaciona con posibles crecimientos tumorales. Las IGF son transportadas por proteínas específicas (IGFBP). Se han identificado, en suero humano, 6 tipos de IGFBP (IGFBP-1 a 6). Estas proteínas transportadoras son los mayores reguladores de la acción de las IGF. Todas las proteínas transportadoras están formadas por 200-300 aminoácidos, junto a una secuencia señal de 20-40 aminoácidos. El peso molecular de estos péptidos oscila entre 25-31 kDa. La afinidad de las IGFBP por IGF está determinada por el estado de fosforilación, siendo las formas más fosforiladas las de mayor afinidad por las IGF. Estas formas fosforiladas disminuyen en los estados gestacionales.

La IGFBP-1 pertenece a la familia de proteínas transportadoras de alta afinidad, encargada de coordinar y regular la actividad biológica de IGF. Su peso molecular es de 25,3 kDa. Es una fosfoproteína sintetizada principalmente por el hígado y ampliamente distribuida en los espacios intra-extravasculares. El principal regulador de su síntesis es la insulina, la cual inhibe la transcripción del gen de IGFBP-I.

Los niveles de IGF-I en suero materno aumentan a medida que avanza la gestación. Después del parto los niveles de IGF-I descienden rápidamente. No existe correlación entre los niveles de esta proteína en suero materno y los encontrados en sangre de cordón umbilical a término, ni con el peso del recién nacido posterior. Es conocido que la producción fetal y materna de IGF-I es independiente, y que el paso de IGF-I a través de la barrera placentaria es improbable.

Los niveles circulantes de IGFBP-I en la madre se elevan tempranamente en el embarazo, alcanzando el pico máximo a las 12-13 semanas estacionales, concentración que se mantiene alta hasta llegar a término. La mayor parte del incremento de IGFBP-I, resulta de la secreción de la decidua endometrial, aunque

menor porcentaje es sintetizado por el hígado materno bajo la influencia de niveles elevados de estrógenos y progesterona. Los niveles maternos de IGFBP-I en el momento del parto están inversamente relacionados con el peso del recién nacido.

La presencia de IGF e IGFBP en embriones preimplantación indica la influencia de estas proteínas sobre el desarrollo fetal, incluso de manera previa a su implantación.

La IGF-I se detecta en diferentes tejidos fetales a partir de las 9 semanas de embarazo. Durante el primer trimestre gestacional, las membranas fetales (corion y amnios) influyen en el desarrollo fetal mediante la secreción local de IGF-I. En el segundo trimestre, la IGF-I y la IGF-II son abundantes en muchos tejidos fetales (epitelio intestinal, pulmonar, renal, etc).

Los niveles de IGF-I en sangre fetal son menores que en adultos. La IGF-I, en este medio, aumenta a medida que avanza la gestación. La regulación intraútero de la IGF-I está influenciada por el transporte placentario de glucosa, el cual regula al mismo tiempo la secreción de insulina fetal<sup>1</sup>.

La IGF-I tiene un papel determinante en el desarrollo cerebral. La IGF-I está presente en el tejido neural mesenquimal indiferenciado, y los niveles de sus receptores están elevados en el SNC, en etapas tempranas del desarrollo. En el periodo prenatal, la acción de la IGF-I en el crecimiento y desarrollo fetal es independiente de la GH, ya que casos con defecto de GH tienen recién nacidos con pesos normales.

Existe una relación directa entre los niveles de IGF-I en sangre de cordón umbilical y el peso del recién nacido en el momento del parto. Niveles bajos de IGF-I se han relacionado con casos de RCIU.

Se ha estudiado la IGF-I en líquido amniótico, en las 9-12 semanas de embarazo, siendo sus niveles menores que en sangre de cordón y aumentando, de la misma manera, a medida que avanza la gestación. Actualmente, no se conoce totalmente la función de la IGF-I en el primer trimestre de embarazo. La IGF-I es responsable de la proliferación celular y su diferenciación, de manera conocida, en estadios más avanzados del embarazo.

La presencia simultánea de IGF-I e IGFBP-I en diferentes tejidos, indica que los sitios de acción de la IGF-I están determinados por la distribución de IGFBP-I.

En el primer trimestre gestacional, los niveles de IGFBP-I son más elevados en líquido celómico extra-embriónico, que en líquido amniótico y suero materno. A las 9-12 semanas de embarazo se produce una elevación marcada de IGFBP-I en líquido amniótico, siendo la IGFBP más abundante en este medio. A término, los niveles son menores que en el segundo trimestre.

Contrariamente a la IGF-I, la IGFBP-I en sangre de cordón umbilical presenta una correlación inversa con el peso del recién nacido. Niveles elevados de IGFBP-I en líquido amniótico se relacionan también con casos de RCIU. En esta patología obstétrica se produce una superproducción de IGFBP-I por la decidua, siendo esta proteína un factor implicado en el RCIU, al mismo tiempo que limita la acción de la IGF-I y/o inhibe la correcta invasión trofoblástica. Desde que se conoce a la decidua como la principal fuente de IGFBP-I, el líquido amniótico parece ser el medio más predictivo de su afectación, en casos de patología obstétrica.

En caso de hipoxia fetal, se han descrito variaciones de IGFBP-I, en sangre de cordón umbilical. Recién nacidos con sufrimiento fetal tienen valores elevados de IGFBP-I, siendo los casos de hipoxia crónica los más afectados. Los estudios realizados en líquido amniótico no son concluyentes.

Ambas, la IGF-I y la IGFBP-I, intervienen en el proceso de maduración pulmonar. Existe una correlación inversa entre los niveles de IGFBP-I en líquido amniótico y el índice lecitina-esfingomielina. La IGF-I está presente en el líquido traqueal de los niños recién nacidos. La IGF-I existente en líquido amniótico también contribuye en la maduración gastrointestinal.

Los genes de las IGF e IGFBP se expresan en diferentes tejidos endocrinos fetales relacionados con la secreción de esteroides sexuales. La mutación del gen de la IGF-I produce un retraso en el desarrollo de los órganos sexuales primarios.

La placenta humana es un órgano endocrino activo que sintetiza IGF-I, IGF-II y IGFBP-I en etapas tempranas del embarazo. La IGF-I favorece la infiltración trofoblástica de las arterias espirales maternas. Por el contrario, la secreción endometrial / decidual de IGFBP-I en el mismo estadio gestacional, protege al

endometrio de la invasión trofoblástica, limitando la acción de la IGF-I. La IGFBP-I es conocida, formalmente, como la proteína placentaria.

En el **RCIU** los niveles circulantes de IGFBP-I en sangre materna y sangre de cordón umbilical se elevan. El ascenso de esta proteína es temprano, a las 16-24 semanas de embarazo. La fuente de dicho incremento puede deberse a una superproducción de la decidua endometrial, siendo ésta la responsable de una placentación anormal. La IGF-I disminuye, en sangre de cordón, en el RCIU. También fetos con RCIU, que presentan muerte fetal intraútero o muerte postnatal, tienen niveles más elevados de IGF-I junto a niveles descendidos de PH. El ascenso de los niveles de IGF-I puede indicar un proceso terminal en la adaptación fetal o fallo placentario. El papel predictivo de la IGF-I en sangre fetal respecto el RCIU es discutido en el primer trimestre gestacional, en cambio, su correlación con el peso fetal es más clara en la segunda mitad del embarazo.

En líquido amniótico, existen resultados contradictorios respecto la IGFBP-I y el RCIU. Unos autores defienden una elevación de la IGFBP-I, ya en las semanas 15-16 del embarazo, y otros no correlacionan los niveles de IGFBP-I en el este tiempo gestacional con el peso fetal en el momento del parto.

1. Los niveles de IGF-I y IGFBP-I en líquido amniótico, en las semanas 34-36 de gestación, presentan una correlación con la adecuación de los pesos al nacer para cada edad gestacional. La relación es inversa para la IGFBP-I al igual que en sangre de cordón umbilical, mientras la proporcionalidad de IGF-I también es inversa, pero diferente a la relación directa relatada en sangre fetal.
2. Existe un excelente nexo de linealidad intrínseca entre la IGF-I y la IGFBP-I en dichas semanas de gestación.
3. La capacidad diagnóstica de la amniocentesis en la semana 35, para demostrar la presencia de RCIU leve (<10 percentil) es limitada para la IGF-I (65%) y la IGFBPI (60%). En casos de RCIU severo (<5 percentil) la sensibilidad conseguida por la IGF-I es del 66,7% y hasta el 77,8% para la IGFBP-I. No existen estudios de IGF-I y IGFBP-I en las semanas 15-16 de embarazo. La

determinación de estos marcadores bioquímicos, de manera precoz, puede tener trascendencia en la práctica clínica como marcadores diagnóstico y pronóstico del RCIU.

Referente a otras patologías, niños con **delección parcial del gen de IGF-I**, de manera homocigota, presentan un RCIU severo, fallo de crecimiento postnatal y retraso mental moderado. (10,13, 14)

**Estados hipertensivos del embarazo (EHE)** muestran resultados contradictorios respecto a los niveles de IGF-I y IGFBP-I. Algunos estudios atribuyen las variaciones de IGFBP-I únicamente a aquellos casos de EHE asociados a RCIU.

**La diabetes gestacional insulino-dependiente** muestra niveles superiores de IGF-I en sangre de cordón umbilical, en casos de afectación de la glucemia materna, y de manera proporcional a la diferencia de peso fetal. La alteración de la secreción de IGFBP-I puede estar relacionada con fetos macrosómicos resultantes de una diabetes mellitas mal controladas durante el embarazo. La reducción de los niveles de esta proteína favorece la acción de la IGF-I sobre los tejidos fetales derivando un sobrecrecimiento fetal.

#### **1.4.2 Leptina**

La Leptina se identificó, por primera vez, por Friedman y sus colegas a finales de 1994. Leptina deriva del griego *leptos* y significa delgado. Esta proteína se describió inicialmente como factor derivado de los adipocitos con receptores en el SNC y tejidos periféricos. Desde su descubrimiento, más de 1.000 publicaciones han vinculado la Leptina con la fisiopatología y tratamiento de la obesidad.

La Leptina es un producto del *ob* gen, el cual se descubrió al estudiar la obesidad en un ratón afecto de déficit de gen *ob/ob* y consecuentemente de Leptina. El gen *ob* humano está situado en el cromosoma 7q31 y se expresa en las células del tejido adiposo, placenta, feto, glándula mamaria y ovario. La Leptina incluye 167 aminoácidos y su análisis estructural es similar al de las citoquinas. La Leptina se clasifica como citoquina tipo-1108.

Existe una fuerte relación entre los niveles séricos de Leptina y el peso corporal (expresado en índice de masa corporal ó % de grasa corporal). Las personas obesas muestran niveles superiores de Leptina.

Los niveles de Leptina reflejan el nivel de reserva grasa, al mismo tiempo que regulan el balance energético existente. En estados de ayuno disminuyen los niveles de Leptina, mientras que una mayor ingesta los aumenta. La producción de Leptina es mayor en la grasa subcutánea que en los depósitos grasos viscerales. (10,15)

Las mujeres tienen mayores niveles de Leptina que los hombres, debido a su distribución de grasa corporal, y al efecto inductor de los estrógenos-progesterona combinado con el efecto supresor de los andrógenos sobre la Leptina.

La composición de la dieta y diferentes factores hormonales también regulan los niveles séricos de Leptina. Niveles superiores de insulina provocan aumentos en la concentración de Leptina. El isoproterenol y receptores agonistas beta3-adrenérgicos reducen la expresión de Leptina circulante. Fumar tabaco, junto a su estado hiperadrenérgico, se asocia con la disminución de Leptina, aunque estudios recientes asocian niveles superiores de Leptina con un bajo peso en fumadores crónicos. Otros estudios en cambio, no encuentran asociación entre factores determinantes de diferentes estilos de vida (presión arterial, ingesta de glucosa, insulina, colesterol, historia reproductiva, actividad física, alcohol, tabaco) y los niveles de Leptina tras ajustar los individuos según su grado de adiposidad y edad. Los glucocorticoides aumentan la producción de Leptina in vitro y en humanos.

Diferentes citoquinas, factor necrótico tumoral alfa, interleuquina-1, e interleukina-6, también influyen en los niveles plasmáticos de Leptina. Queda todavía por conocer qué factores influyen en las variaciones circadianas y pulsatibilidad de la Leptina, que se han relacionado con las variaciones de estrógenos y LH. (15,160

La Leptina actúa a través de múltiples isoformas de receptor, los cuales se encuentran en diferentes áreas cerebrales. Dichos receptores pertenecen a la familia de las citoquinas. Tras su receptor, la Leptina activa funciones transductoras y de transcripción, y modula la expresión de diferentes neuropéptidos hipotalámicos. El neuropéptido mejor estudiado es el neuropéptido Y del núcleo arcuato, el cual influye en el eje hipotálamo-pituitario-gonadal y, a



través del núcleo paraventricular, en el eje tiroideo y adrenal. La Leptina atraviesa la membrana hemato-encefálica y actúa a nivel del hipotálamo (lugar crítico de la saciedad). Funcionalmente, destaca su papel regulador en el peso corporal y gasto energético, limitando la ingesta de alimentos y aumentando el gasto calórico.

Existe evidencia del efecto directo de Leptina sobre tejidos periféricos, ya que isoformas de receptor de Leptina se expresan en estos tejidos (pulmón, hígado, páncreas, etc.). Su transporte saturable en suero, junto a su proteína transportadora, permite a la Leptina ejercer un amplio campo de funciones diferentes aun mero factor de saciedad circulante. Los receptores existentes en el hígado se encargan de metabolizar la Leptina, y su vía de eliminación corporal es renal.

Es evidente el papel de la Leptina como factor implicado en el crecimiento y desarrollo fetal. Se ha demostrado la expresión del *ob* gen, la producción de Leptina y la presencia de su receptor en la placenta, sugiriendo un importante papel en la señal materno-fetal. La placenta no es la única fuente de Leptina durante el embarazo, pues diferentes estudios demuestran la síntesis de esta proteína en diferentes órganos fetales, y no en adultos, lo que atribuye a la Leptina un papel en el crecimiento en el feto.

Los trabajos realizados, hasta el momento, en la gestación, estudian la Leptina en suero materno y en sangre de cordón umbilical. Las mujeres gestantes tienen mayores niveles séricos de Leptina respecto a las no gestantes. La Leptina en sangre materna aumenta a medida que avanza la edad gestacional, y se relaciona con el índice de masa corporal de la madre, pero no se correlaciona con el peso fetal.

La Leptina, en sangre de cordón, muestra una correlación directa con el peso fetal, su índice de masa corporal y su peso neonatal posterior (casos de RCIU tienen menores niveles de Leptina, mientras los macrosómicos tienen niveles más elevados para su edad gestacional). Los niveles, en sangre de cordón, se elevan con el curso gestacional.

Existen diferencias respecto al sexo fetal, siendo mayores los niveles de Leptina en hembras que en varones. Las diferencias entre la arteria y la vena de cordón umbilical son contradictorias.

Se ha confirmado la presencia de Leptina en líquido amniótico, planteando una posible correlación entre estos valores y los de sangre de cordón umbilical. Hasta el momento, no se conoce exactamente el comportamiento de la Leptina en líquido amniótico, pues todos los estudios se centran en etapas tardías del embarazo.

La Leptina se excreta por leche materna y junto a la sintetizada por el niño juega un papel en la regulación de su ingesta y crecimiento postnatal.

La Leptina promueve la hematopoyesis y linfopoyesis del recién nacido.

Los niveles de Leptina en casos de patología obstétrica son motivo de estudio actual. (10, 15, 16, 17)

En el **RCIU** la afectación de los niveles de sangre de cordón es significativa en casos de hipoxia o sufrimiento fetal.

En la **diabetes gestacional**, los niveles maternos de Leptina no muestran variaciones a igual porcentaje de grasa corporal; excepto los casos que precisan insulina, que sí presentan un mayor nivel de Leptina en sangre de cordón.

En los **EHE** los resultados en sangre materna, sangre de cordón y líquido amniótico son contradictorios. El papel de la Leptina durante el embarazo y como factor regulador del crecimiento fetal queda por determinar, ante múltiples dudas, y tras conocer que los estudios realizados en animales no son extrapolables en humanos.

A la Leptina se le atribuye un papel anti-obesidad, aunque también interviene en mecanismos de adaptación energética en situaciones limitadas de ingesta. Niveles elevados de Leptina informan que los depósitos energéticos son suficientes, mientras que los niveles menores informan de depósitos energéticos limitados. La Leptina mantiene los niveles energéticos, inhibiendo la función termogénica de la hormona tiroidea, movilizand o otras reservas de energía favoreciendo la secreción glucocorticoidea e inhibiendo la función gonadal. Esta proteína evita la demanda energética del embarazo y la lactancia.

En un corto periodo de tiempo, desde su descubrimiento, los hallazgos existentes respecto la Leptina han cambiado considerablemente. Su papel simplemente lipostático a pasado a ser un amplio complejo endocrino todavía por conocer.

Dicha complejidad incluye sus diferentes lugares de producción, la gran variedad de receptores y órganos diana, el número de sistemas neuroendocrinos con los que interacciona, y las diversas funciones fisiológicas en las que está implicada. Esta complejidad, concretamente en términos de funcionalidad, significa que el sistema de la Leptina es algo mucho más que un simple paso al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en el tratamiento de la obesidad.

### **1.5 EPIDEMIOLOGIA DEL PESO BAJO AL NACER**

Más de 20 millones de niños en el mundo, que representan el 15.5% de todos los recién nacidos vivos nacen con peso bajo, esto ocurren en 96.6% de las veces en países en desarrollo. La incidencia de peso bajo en países en desarrollo es de 16.5%, mientras que en los países desarrollados se reporta un 7%. (18)

Las altas incidencias de peso bajo al nacer >15% y 20% con retraso en crecimiento intrauterino constituyen un problema de salud pública a nivel mundial. La presencia de peso bajo al nacer en niños de término se considera como retraso en crecimiento intrauterino, y se estima que aproximadamente 24% de los 30 millones de nacidos en países en desarrollo son afectados cada año. El pobre crecimiento durante el período intrauterino incrementa la morbilidad y mortalidad perinatal y neonatal.

La prematuridad y el retraso en crecimiento intrauterino son dos de las causas de bajo peso al nacer. La mayoría de los niños con PBN en países en desarrollo tienen RCIU, mientras que la mayoría de los niños en países industrializados con PBN son prematuros. (19)

El peso bajo al nacer ha sido definido por la OMS como aquel recién nacido vivo con peso menor de 2500 g. Esta definición se basa en observaciones epidemiológicas en las cuales se observa que aquellos niños con esta definición presentaban 20 veces más riesgo de muerte que aquellos con peso mayor a 2500 g al nacer.

La mitad de todos los recién nacidos con peso bajo al nacer ocurren en Asia central y del sur, en donde más de 27% de los recién nacidos son de peso bajo. Los niveles de peso bajo en África sub-Sahara son del 15%, en América Central y Sur América se reportan incidencias menores al 10%, en el Caribe del 14%. (18)

Uno de los mayores desafíos en el reporte de la incidencia de peso bajo es que en gran parte de los países en desarrollo los recién nacidos no tienen registro de peso al nacer.

El peso bajo al nacer define así, a un grupo heterogéneo de recién nacidos que pueden ser preterminos, con restricción del crecimiento o ambos. La edad gestacional menor es una causa de mortalidad, morbilidad y de incapacidad, a menor edad gestacional, aumenta el riesgo de mortalidad. Se ha observado que los rangos de mortalidad pueden variar hasta 100 veces conforme se modifican las edades gestacionales. Se sabe ahora que la restricción del crecimiento intrauterino puede afectar a las personas en etapas tardías, en las cuales se observa un pobre crecimiento en la infancia y una alta incidencia de diabetes tipo 2 e hipertensión en la etapa adulta. (18)

El bajo peso al nacer definido como menor de 2500 g, es usado como un índice de comparación global en la atención perinatal entre los países. Se usa también una definición en base a la edad gestacional, denominando prematuro al menor

de 37 semanas y muy prematuro a aquel con menos de 32 semanas de gestación. (20)

En 1997 en Chile se reportó una mortalidad de 10 x 1000 RNV, de los cuales 0.3% fueron menores de 1000 g, 0.8% de muy bajo peso y 5.1% con peso bajo. En cuanto a la edad gestacional el 0.8% (2251) fueron muy prematuros y el 5.3% (13,843) se clasificaron como prematuros.

Las cifras de RN BPN en Latinoamérica son variadas, Argentina 1995 (8.3%), Bolivia 1996 (12%), República Dominicana 1994 (14%), Ecuador 1995 (12%), Panamá 1993 (8.9%) y Uruguay 1993 (8.0%).

En EU en 1997 los RN con MBP al nacer constituyeron el 1.4% con diferencia en cuanto a su origen racial, 1.1% para blancos y 3.0% para raza negra.

En 1997 Canadá reportó una prevalencia de peso bajo al nacer del 6%, y de recién nacidos preterminos de 7.1%. Los RN con BPN con 7.5, 6.5 y 13% según raza. (22)

En Chile en el año 1997 casi la mitad de los niños que constituyen la mortalidad infantil ocurrió en el 5.1% de los RNV con BPN y casi un tercio de los fallecidos antes del año de edad se encontraban en el grupo de 0.8% que representa a los RN con MBPN, comparado con EU en el mismo año se refiere que el 65% de la mortalidad infantil ocurre en el 7% de los RNV que son menores de 2500 g al nacer.

Cabe destacar que las defunciones en el grupo de MBPN el 87% no tenían malformaciones asociadas, mientras que en el grupo de menores de 2500 g, el 63% fue la malformación la causa de su muerte. (18)

En los años setentas en un estudio mexicano de población cautiva con derecho a seguridad social, calculó que la prevalencia del peso bajo al nacer era del 10%. Para los años 1980-1988 el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia en

nuestro país, registro una incidencia nacional del 12%. De acuerdo con la OMS en 1985, México se comprometió a disminuir el problema del bajo peso al nacer a menos de 10%, y para 1991 se reporto un 8% de incidencia con solo 1% de niños con peso menor de 1500 g.

En 1991 para América Latina la prevalencia de bajo peso al nacer fue de 13.5%, y para 1994 y 1996 se reporto en un 11%.

En un reporte de la OPS en 1973 se señala que aproximadamente el 72.7% de las muertes neonatales ocurridas en países latinoamericanos estaban relacionadas con el bajo peso al nacer.

En 1995 un reporte de EU dio a conocer que los recién nacidos con peso menor de 1500 g, constituyen el 1.2% del total de recién nacidos pero el 64.5% de las muertes en el periodo neonatal. (22)

En 1988, Casanueva informo que al relacionar la mortalidad con el peso bajo al nacer en el Instituto nacional de Perinatología, se aprecio una franca relación exponencial entre ambas variables, de modo que los productos con BPN la mortalidad fue de 32x1000 nacidos vivos en comparación con 104 x 1000 RN vivos en los productos con BPN prematuros. En los menores de 1500 g, independientemente de la edad gestacional la mortalidad fue muy alta (707.3 x 1000 NV). Para 1998 esa misma institución reporto una incidencia de BPN del 18%.

Los niños con menos peso al nacer tienen mayor riesgo de morir después de su alta que aquellos con mas edad gestacional y mas peso, así la sobrevivencia en el periodo neonatal de 40% para aquellos con peso al nacer entre 501 y 750g se redujo a 20% en los últimos meses del año, mientras que la sobrevivencia del 60% para aquellos de 750 a 100g al alta, se redujo al 30% cerca del año de edad. (22)

Los neonatos con BPN y especialmente con peso inferior a 1 500 g (muy bajo peso al nacer), determinan el 60 % de la mortalidad neonatal y cerca del 4 % de la mortalidad infantil.

Se considera que la mortalidad durante el 1er. año de vida es 14 veces mayor en los niños con antecedentes de BPN respecto a los que lo hacen a término y peso normal. Se calcula que más de la mitad de los costos hospitalarios directos están relacionados con los cuidados de los recién nacidos con bajo peso.

De los sobrevivientes, se calcula que entre el 13 y el 24 % padecen trastornos neurológicos y entre el 6 y el 13 % déficit intelectual; repercutiendo en la adaptación social y calidad de vida. (22)

El crecimiento intrauterino se ha afectado de forma significativa en aquellos recién nacidos con MBPN, en los cuales EhrenKranz muestra datos de RCIU en 50% de los RN con peso de 700 g y 20% de aquellos con peso mayor a 700g están abajo del percentil 10 de crecimiento intrauterino. También demuestra el inevitable efecto adverso de haber nacido antes de tiempo, ya que independientemente de en que percentil se encuentre el peso al nacer, todos los recién nacidos tendrán un peso por debajo del percentil 10 a las 4 semanas de vida. (23)

#### **recién nacido con muy bajo peso al nacer.**

La incidencia de muy bajo peso al nacer (<1500 g), varía de 0.6 a 3% de todos los nacimientos. El grupo Neosano en México, reporta una prevalencia de muy bajo peso al nacer de 1.4% entre 24,987 nacimientos. De los 130 millones de bebés que nacen al año en el mundo, puede haber 780 000 a 3 900 000 recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Actualmente en países desarrollados (EUA), la supervivencia mejora a tal punto que aproximadamente la mitad de los menores de 750 g al nacer pueden egresar vivos de las unidades de cuidados intensivos neonatales, y hasta 86% de aquellos con pesos entre 750 y 1000 g. Los neonatos mayores de 1 Kg. al nacer tienen una supervivencia que en las mejores manos alcanza hasta un 94%. El grupo colaborativo Necosur, publicó una supervivencia en RNMBPN del 73%, el grupo Neosano detectó una supervivencia en menores de 1500 g, que osciló de 34% a casi 100% entre diferentes hospitales participantes entre el periodo 2002 a 2004. Durante el periodo 2001 a 2002, el Instituto Nacional de Perinatología reportó una tasa de mortalidad de 253 x 1000 en recién nacidos con peso menor a 1500g, teniendo como principal causa de defunción infecciones congénitas y de origen hospitalario. (24)

En el año 2003, un estudio colaborativo de 6 hospitales den Monterrey Nuevo León reportaron una prevalencia de 1.6% de recién nacidos con muy bajo peso al nacer de un total de 47,226 RNV, de los cuales se estimó una sobrevivencia de 63.5% y mortalidad en un 36.5% en este trabajo. Se reportaron como principales causas de muerte a la inmadurez extrema, sepsis y hemorragia intraventricular. (25)

## **1.6 DEFINICIONES**

**Peso bajo al nacer:** Es definido como el peso al nacer menor de 2500 g. Es usado como un indicador de la magnitud de RCIU en países en desarrollo, en donde la edad gestacional generalmente no es confiable.

**Prematurez:** Es usado para referirse a los recién nacidos con menos de 37 semanas de gestación. La mayoría, pero no todos los prematuros tendrán un peso menor a 2500g.

**Retraso en el crecimiento intrauterino:** Es un subtipo de peso bajo al nacer, con enorme importancia para los países en desarrollo. Es una condición en la cual el crecimiento intrauterino ha sido dañado. El RCIU por lo general es clasificado clínicamente cuando un feto nace con un peso por debajo del percentil 10 de crecimiento fetal de una población establecida. Los recién nacidos con RCIU pueden ser:

- a) Peso bajo al nacer de término (> 37 SDG con peso < 2500 g.)
- b) Pretermino, (< 37 SDG y peso por debajo de percentil 10)
- c) RCIU > 37 SDG con peso por debajo de percentil 10 >/- a 2500 g.

**Retraso en el crecimiento intrauterino con peso bajo al nacer:** En países en desarrollo el RCIU afecta dos tercios de los nacidos con peso menor a 2500 g, un tercio restante será pretermino.



**Pequeño para edad gestacional:** Son recién nacidos con peso al nacer por debajo del percentil de corte para la edad gestacional. Pequeño para edad gestacional no es sinónimo de RCIU.

### **1.7 PRINCIPALES CAUSAS DE PESO BAJO AL NACER**

El peso al nacer de un niño depende del tiempo de gestación y del crecimiento intrauterino fetal. Para cada nacido con peso bajo en Canadá, el costo de cuidados intensivos neonatal y seguimiento al año de edad se estimó en 8,443 dólares en 1987, actualmente se estima que el costo asciende a 48,183 dólares por cada sobreviviente con peso menor a 2500 g. Se estima que la creación de una estrategia que disminuya el nacimiento prematuro ahorraría aproximadamente 2 billones de dólares/año en cuidados de salud.

El retraso en el crecimiento intrauterino es asociado con un incremento de la mortalidad neonatal en el recién nacido de muy bajo peso al nacer, reportándose OR 2.77 95% IC (2.31, 3.33). El impacto del RCIU depende del tiempo en el cual se desarrolló la afección. Las infecciones virales en el primer trimestre de gestación originan generalmente un crecimiento simétrico (perímetro cefálico y peso), al contrario la insuficiencia útero placentaria en la etapa final del embarazo origina principalmente RCIU asimétrico (discrepancia entre perímetro cefálico y peso).

Se estima que aproximadamente 50% de los prematuros tienen peso menor a 2500 gramos y únicamente un 2% de los nacidos a término son menores a este peso.

El retraso en el crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer representan un problema de salud a nivel mundial.

Reducciones dramáticas en los rangos de mortalidad han sido reportados en las últimas 2 décadas para los pacientes prematuros, en países desarrollados como Francia y Finlandia la incidencia de peso bajo se ha reportado en un 4.4%, y en

años previos fue menor, sin embargo el aumento fue asociado a incremento en el numero de embarazos múltiples.

Canadá reporta una prevalencia de recién nacidos de bajo peso de 5.7% en 1995, otros países con cifras menor a 6% son Finlandia 4.0%, Irlanda 4.4%, Noruega 4.5%. (21)

### **1.7.1 Numero de gestaciones.**

El mecanismo biológico de como el numero de embarazos puede influir en el peso bajo al nacer y parto pretermino no es claro. No existen revisiones en las cuales se hayan identificado a la paridad como factor de peso bajo, existen varias revisiones sin embargo los resultados cuando son ajustados son confusos.

Kramer et al, en un análisis de nacimientos entre 1978 y 1996 en Montreal Canadá, reporto no incremento en el riesgo de nacimiento preterminos en mujeres primigestas cuando son comparadas con mujeres multigestas (OR 1.038, 95% CI 0.949, 1.135).

Henriksen et al, en un estudio prospectivo de corte en embarazos normales, reporto una asociacion entre nacimientos preterminos y mujeres trabajadoras, reportando 4.3% de incidencia de preterminos en mujeres primigestas trabajadoras y 4.4% en mujeres multigestas que trabajaban.

Shiono et al, en un estudio evaluando diferencias étnicas en madres de recién nacidos con peso bajo, no reporto diferencias entre mujeres nulípara y mujeres con recién nacidos previos con pesos normales.

Kesmodel et al, en un estudio prospectivo, evaluando el impacto del alcohol en el nacimiento pretermino, observo que las mujeres nulípara presentaban nacimientos preterminos en un 4,5%, en mujeres con un embarazo previo los rangos de nacimiento pretermino fueron de 3.6% (RR 0.80, 95% CI 0.68,0.93) y entre mujeres con alta paridad la incidencia fue de 4.2% (RR 0.94, 95% CI 0.76, 1,15). Lo que resultaría en una disminución marginal del riesgo de nacimiento pretermino para las madre secundigestas.

Frisbies et el, en un estudio de diferencias raciales y étnicas reporto un incremento del riesgo de RCIU en mujeres primigestas (RR 1.7, 95% CI 1.4, 1.9)

comparado con las mujeres multíparas, mientras que el riesgo de nacimiento pretermino no vario en cuanto al numero de gestaciones. (21,26,27)

Conclusiones.

Existe un riesgo mayor de presentar un parto pretermino y RCIU para los primeros embarazos cuando se comparan con los embarazos subsecuentes, pero al ser estudios observacionales es necesario realizar evaluaciones para determinar esta relación.

### ***1.7.2 Periodo entre cada uno de los embarazos.***

Se han propuesto varias teorías para explicar el efecto del periodo ínter genésico y el desarrollo del embarazo posterior.

Un periodo ínter genésico corto puede resultar en una inadecuada recuperación de los nutrientes materno y producir un crecimiento retardado en un embarazo subsiguiente.

Otra teoría es que el periodo ínter genésico corto puede influir en incrementar el estrés fetal y producir nacimientos preterminos con peso bajo.

Las mujeres con periodos ínter genésicos cortos tienen mas frecuentemente otros factores asociados como son una menor edad, alta paridad, historia previa de nacimientos preterminos/PBN, educación inadecuada, escasos recursos económicos y uso de tabaco.

Se cree que la habilidad de facilitar el crecimiento fetal in útero disminuye gradualmente al pasar los años posterior al primer embarazo. Después de que han ocurrido varios años desde la ultima gestación, las mujeres podrían adquirir un estado fisiológico parecido al de una primigesta, este fenómeno podría generar nacimiento pretermino y peso bajo en mujeres con periodos ínter genésicos largos.

Asociaciones epidemiológicas:

No existe evidencia especifica que muestre que el periodo ínter genésico genere un factor de riesgo para peso bajo y nacimientos preterminos.

Zhu et al, realizo un estudio de 7 años en el cual se incluyeron 173,205 recién nacidos quienes presentaron un periodo ínter genésico corto de 6 meses, en las cuales se observo un riesgo aumentado de tener un nacimiento con peso bajo

(OR 1.4 95% CI 1.3, 1.6) y pretermino (OR 1.4 95% CI 1.3, 1.5) y pequeño para edad gestacional (OR 1.3 95% CI 1.2, 1.4), cuando se compararon contra mujeres con periodos Inter. genésicos entre 18 y 23 meses. Aquellas mujeres con periodo ínter genésico de 120 meses tuvieron un riesgo incrementado de hijos con peso bajo al nacer (2.0 95% CI 1.3, 1.7) y pequeños para edad gestacional (OR 1.8, 95% CI 1.6, 2.0). Al ajustar la variables confusotas el autor concluye que el periodo ínter genésico óptimo con menor riesgo es entre 18 y 23 meses.

Fuentes- Afflick et al, estudiaron 289,842 nacimientos en EUA, el OR ajustado para recién nacidos muy prematuros (23-32 SDG) y moderadamente prematuros (33-37 SDG) fue de 1.47 (95% CI 1.3, .65) y 1.20 (95% CI 1.15, 1.25) respectivamente para periodos ínter genésicos menores a 6 meses; 1.39 (95% CI 1.25, 1.54) y 1.14 (95% CI 1.10, 1.18) respectivamente para aquellos embarazos con un periodo ínter genésico entre 6 y 11 meses; y 1.26 (95% CI 1.14, 1.41) y 1.15 (95% CI 1.10, 1.19) respectivamente para aquellos embarazos con periodos ínter genésicos entre los 12 y 17 meses y 1.12 (95% CI 1.13, 1.18) respectivamente para aquellos periodos de más de 59 meses cuando se compararon con intervalos de 18 a 59 meses.

Rawlings et al, estudiaron a familias de militares de raza blanca y negra para determinar el impacto de la raza en el intervalo ínter genésico. La presencia de un periodo ínter genésico más corto fue más común en mujeres de raza negra. El periodo ínter genésico menor de 9 meses fue asociado con un mayor riesgo de parto pretermino y peso bajo al nacer (Incidencia combinada 11.6% vs. 4.4% en mujeres con más de 9 meses de periodo ínter genésico,  $p= 0.020$ ) en mujeres de raza negra. El periodo ínter genésico menor de 3 meses fue asociado con riesgo de embarazo pretermino y peso bajo en mujeres blancas (11.8 vs. 2.8% para periodo inter genésico mayor de 3 meses,  $p < 0.001$ ). (21,28,29)

Conclusión:

Algunos estudios epidemiológicos indican el impacto del periodo ínter genésico en el riesgo de parto pretermino, recién nacido pequeño para edad estacional, retraso en crecimiento intrauterino y bajo peso. Tanto el periodo ínter genésico menor de 18 meses y aquel mayor de 60 meses son asociados con parto pretermino, SGA, RCIU y peso bajo al nacer. Por lo anterior todas la madres

deben de ser informadas de la ventajas de un periodo ínter genésico mayor de 18 meses a 23 meses, que reduciría el riesgo de peso bajo al nacer.

### ***1.7.3 Historia de un previa de parto pretermino, peso bajo o RCIU.***

Estudios han evaluado el riesgo de partos preterminos y RCIU en familias con historia previa de los mismos. No existen revisiones actuales.

Bloom et al, reviso nacimientos consecutivos en una institución durante 1988-99. Las mujeres quienes tuvieron un recién nacido menor a 35 semanas en la primera gestación tuvieron un riesgo incrementado de recurrencia (OR 5.6, 95% CI 4.5, 7.0). El riesgo de parto pretermino recurrente se estuvo incrementado en mujeres con membranas integras (OR 7.9, 95% CI 5.6, 11.3) o con ruptura de membranas (OR 5.5, 95% CI 3.2, 9.4).

Aquellas mujeres que tuvieron un segundo parto pretermino, este se desarrollo durante la primera semana siguiente respecto al primer embarazo en un 40%, y un 70% en las siguientes dos semanas respecto al primer embarazo.

Carr- Hill et al, reportaron la recurrencia de embarazo pretermino de manera escalonada, encontraron un riesgo de embarazo pretermino para aquellas mujeres con uno previo de termino en un 5%, para aquellas con un parto pretermino previo en 15%, con historia previo de parto de termino y pretermino en un 24%, y con historia de 2 partos preterminos el riesgo fue de un 32%.

Mercer et al, en un Studio prospectivo para predecir parto nacimientos preterminos, reportaron que las madres con historia previa de parto pretermino espontáneo tuvieron 2,5 veces mas incrementado el riesgo de repetir un segundo nacimiento pretermino comparado con aquellas madres sin historia previa (21.7% vs 8.8%,  $p < 0.001$ ).

Villar et al, realizaron un estudio prospectivo, randomizado en el que incluyeron a mujeres con embarazos de alto riesgo que habían tenido un parto pretermino previo, muerte fetal o muerte neonatal, a las cuales se les realizo un programa de apoyo psicológico, encontrando una incidencia de 16.6% de riesgo de repetir parto pretermino en aquellas sin apoyo vs. 14.4% en el grupo control, la

incidencia de repetir un recién nacido con peso bajo fue de 14.0% vs. 15.3% del grupo control respectivamente.

Shiono et al, encontraron que el peso medio para recién nacidos con antecedentes maternos de nacimiento con peso bajo al nacer fue de 3,117 g, en comparación con 3,429 g para aquellos sin antecedentes maternos anormales ( $p < 0.001$ ).

Kesmodel en un estudio para evaluar el impacto de uso alcohol materno en los nacimientos preterminos, encontró un 3.8% de incidencia en madres sin historia previa de nacimientos pretermino y un 14.2% en mujeres con historia previa de nacimiento pretermino (RR 3.78, 95% CI 3.1, 4.61). (21,30,31,32)

Conclusión:

La evidencia epidemiológica indica un incremento del riesgo para nacimiento pretermino y con peso bajo al nacer en una embarazo subsiguiente de aquellas mujeres con historia previa de nacimiento pretermino.

#### **1.7.4 Factores demográficos**

##### ***Raza/ Etnia***

Los efectos biológicos por los cuales el efecto de la raza influye no han sido estudiados. La hipótesis más común se relaciona con la presencia de estrés. LA hormona corticotropina se encuentra elevada en mujeres con nacimientos preterminos. El estrés crónico por la discriminación racial y otros factores que experimentan los grupos sociales bajos causan un efecto de desgaste en el eje hipotálamo-hipófisis previo a la concepción. Esto probablemente resulte en una homeostasis endocrina y hormonal alterada.

Una alteración en la vitamina D en mujeres de raza negra ha sido propuesta, debido a que ciertas personas con pigmentación excesiva de la piel o aquellas en grandes altitudes pueden generar un bloqueo de los rayos ultravioleta evitando la conversión de la pro hormona a vitamina D activa, lo que generaría cambios en la homeostasis del calcio, generando una alta incidencia de hipertensión, RCIU y nacimientos preterminos.

No existen revisiones sistemáticas sobre las razas y el riesgo de parto pretermino y peso bajo al nacer. Las revisiones narrativas han derivado de conclusiones de estudios seleccionados.

Collins et al, en un estudio realizados en Chicago, US. Encontró una incidencia de peso bajo al nacer en 14% de la población Afro-americana, comparado con 6% de a raza blanca.

Un 31% de las madres Afro-americanas que tenían nacimientos con peso bajo estaban viviendo en áreas censables, que indicaron un ingreso medio familiar menor de 10,000 dólares/año comparado con 4% de las mujeres de raza blanca.

Se ha estudiado también el riesgo de nacer en un país diferente al de la raza, así al Cabral et al, encontraron en un estudio retrospectivo de mujeres Afro-americanas quienes tuvieron menor riesgo de nacimiento pretermino (OR 0.46,95% CI 0.22,0.94) cuando se comparaban con mujeres Afro-americanas nacidas en US (0.59,95% CI 0.33, 1.03).

Una característica similar se observó para mujeres nacidas en USA comparado con aquellas que nacieron en México, donde se encontró un riesgo mayor de RCIU para las primeras de (RR 1.5,95% CI 1.1,2.1).

Shiono et al, reporta el peso al nacer de acuerdo a la raza, así el peso medio de los nacimientos de raza Afro americana es de 3,231 g, recién nacidos de raza China 3,272 g, recién nacidos Dominicanos 3,484 g, recién nacidos Mexicanos 3,431 g, recién nacidos blancos 3,503 g;  $p < 0.001$ . (21,30,33,34)

### **1.7.5 Edad materna**

Los mecanismos biológicos por los cuales se incrementa la incidencia de prematuridad y peso bajo al nacer en madres adolescentes son las siguientes.

- El suministro de sangre al cervix y útero no se ha desarrollado completamente en las adolescentes. Esto podría provocar pobre aporte de nutrientes al feto.
- El pobre aporte sanguíneo al cervix y útero favorecería un incremento en la incidencia de infecciones, que se asocian con nacimientos pretermino.
- Los niveles de hormonas gonadales son bajas en adolescentes, lo que resulta en ciclos menstruales anormales, algunas adolescentes asumen esta

irregularidad como psicológica cuando se encuentran con un embarazo actual. El iniciar el cuidado prenatal inmediatamente es muy importante.

- Una teoría de competición por los nutrientes entre el feto y la madre adolescente ha sido propuesta. Las madres adolescentes inmaduras requieren calorías para su crecimiento y desarrollo, algunas madres adolescentes no siguen las recomendaciones de incrementar el aporte calórico durante la gestación por la idea del ideal de verse delgadas. Un peso menor de 150 g en nacimientos de madres adolescentes comparado con madre adultas ha sido reportado.
- Existe una alta incidencia de embarazos no planeados en mujeres adolescentes.

No existen revisiones sistematizadas sobre el efecto de la edad materna sobre la evolución del embarazo.

Miller et al, estudio una población de adolescentes (<18ª) de 1989-1993 y encontró un control prenatal inadecuado en este grupo, encontrando además un riesgo de nacimientos con muy bajo peso al nacer IRR 1.7, 95% CI 1.2,2.2).

Ovros et al, reviso 6 años de embarazos en Hungría, y encontró una incidencia de parto pretermino de 18.6% en adolescentes comparado con 8.2% de la media nacional y una incidencia de RCIU de 16.3% comparado con 8.6% de la media nacional.

Slap reviso embarazos de madres menores de 20ª de edad, encontrando un OR para peso bajo al nacer de 1.99 (95% CI 1.52,2.61) en aquellas madre con cuidados prenatales inadecuados (definido como < 5 visitas) y un OR 1.38 (95% CI 1.03,1.84) para aquellas madres con historia de enfermedades.

El riesgo de embarazos preterminos se observa incrementado en madres con mas de 30 años de edad, cuando se compara con edades de 25 a 29ª (RR 1.03,95% CI 1.00,1.06), para madres de 30 a 34ª; 1.24 (95% CI 1.19,1.28) para madres de 35 a 39ª de edad y 1.51 ( 95% CI 1.40,1.63) para madres mayores de 40ª de edad. (21,35,36,37)

Intervenciones:

Varios estudios han desarrollado seguimientos de las madres adolescentes. Esto incluye visitas domiciliarias, visitas a las clínicas, apoyo social, identificación temprana, educación y programas escolares especiales.



Estudios metodológicos revisados han demostrado que las visitas domiciliarias y las visitas a las clínicas han sido efectivas para reducir la incidencia de partos preterminos y peso bajo al nacer, además el captar tempranamente a las adolescentes embarazadas en programas de atención prenatal ha reducido la incidencia de bajo peso la nacer en 2 estudios.

### **1.7.6 Estado marital**

Los mecanismos biológicos por los cuales el estado marital influye no son claros. Revisiones sobre el efecto del estado civil sobre el peso bajo al nacer y parto pretermino no ha sido publicados.

Kramer et al, en un análisis de nacimientos entre 1978 y 1996 en Montreal, Canadá, reporto un incremento de nacimientos preterminos en mujeres no casadas (OR ajustado 1.51,95% CI 1.36,1.68).

Shiono et al, reportaron una diferencia significativa entre el peso al nacer de los hijos de mujeres casada cuando se comparo con mujeres no casadas (3,403 g vs. 3,315 g,  $p < 0.01$ ).

Hanke et al, encontraron un incremento en la incidencia de peso bajo para edad gestacional en madres no casada (12/83) comparado con madres casadas (66/985). El riesgo fue estadísticamente significativo alto (OR 1.34, 95% CI 1.14,4.71).

Frisbie et al, en un estudio de razas y etnias no reporto diferencias entre el riesgo de RCIU o nacimientos preterminos en cuanto al estado civil.

Kesmodel et al, reporto una incidencia de 4% de nacimientos pretermino en mujeres casadas vs. 6.7% en mujeres casadas (RR 1.67, 95% CI 1.28,2.17). (21,26,27)

Conclusiones:

Estos estudios indican un riesgo incrementado de nacimientos pretermino y RCIU en mujeres no casada, Los resultados de estos estudios pueden ser confundidos con otros factores. Las bases del factor protector de estar casadas pueden ser de origen social, psicológico, emocional y de soporte económico.

### **1.7.7 Factores nutricionales.**

Una inadecuada nutrición es la causa más común implicada en un inadecuado crecimiento fetal. La adecuada nutrición fetal depende de varios factores que incluyen: Ingesta de nutrientes por la madre, aporte de nutrientes al útero y placenta, transporte de nutrientes a través de la placenta y regulación de los nutrientes por el feto.

El rol que juega la nutrición materna para afectar el crecimiento fetal es claro. En experimentos animales se ha observado que la desnutrición materna causa detención de crecimiento fetal, y que un retorno a la alimentación normal causa regresión de este efecto.

#### Intervenciones nutricionales

a) Medidas para mejorar la nutrición y el crecimiento fetal.

Harding et al, revisaron la causas nutricionales y las intervenciones para mejorar el crecimiento fetal en una revisión narrativa.

El feto obtiene un 10% de sus calorías del líquido amniótico tragado. En animales de experimentación se ha observado un beneficio para prevenir la restricción del crecimiento realizando infusión de nutrientes dentro del intestino fetal. Experimentos no controlados infundiendo glucosa y aminoácidos dentro del líquido amniótico de fetos humanos han demostrado beneficios. Otros estudios demostraron que la infusión directa de nutrientes a la circulación fetal es efectiva, sin embargo el riesgo beneficio no es conocido.

Gulmezoglu et al, revisaron 3 estudios evaluando el impacto de nutrientes maternos (glucosa o galactosa) en aquellos embarazos con sospecha de retraso en crecimiento intrauterino por el grupo de Colaboración Cochrane. No existió diferencia en el riesgo de SGA entre los que recibieron suplemento de glucosa y el resto del grupo (RR 1.11, 95% CI 0.64,1.92) o aquellos que recibieron galactosa (RR 0.78,95% CI 0.39,1.54).

Gulmezoglu et al, revisaron 2 estudios evaluando el efecto de oxígeno suplementario para el crecimiento fetal por el grupo de Colaboración Cochrane. No encontraron diferencias significativas en la media de peso al nacer. (21,38,39)

#### **Medidas para mejorar la nutrición materna.**

Kramer et al revisaron 4 estudios evaluando el impacto de el aporte de energía y proteínas en el desarrollo de los embarazos para el grupo de Colaboración Cochrane. Un total de 1108 mujeres fueron incluidas en estos estudios. De los 4 estudios únicamente 1 reporto el desarrollo de embarazo. Se observo una reducción del riesgo de embarazo pretermino (RR 0.45,95% CI 0.22,0.92), pero no hubo una diferencia en la incidencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (RR 1.01,95% CI 0.51,1.99). La reducción del riesgo de parto pretermino fue debatible, por no haber efecto sobre la duración del embarazo y el peso al nacer. (21,40)

### **Suplemento de nutrientes.**

Varios micro y macro nutrientes han sido estudiados en relación a la evolución materna y del feto durante el embarazo.

### **Dieta rica en proteínas.**

Experimentos en animales sugieren un efecto adverso de la suplementación con proteínas en la evolución del embarazo.

Kramer et al, revisaron 2 estudios que incluyeron a 1,076 mujeres para el grupo de Colaboración Cochrane. Un grupo experimental consumió 25% de proteínas en la dieta. Este grupo experimental demostró un menor incremento en la ganancia de peso materna, un incremento en el riesgo de nacimientos pequeños para la edad gestacional (RR 1.72, 95% CI 1.04,2.81), sin un incremento en el riesgo de muertes neonatales.

En conclusión, la evidencia no avala la recomendación de un aporte incrementado de proteínas durante el embarazo. (41,42)

### **Dieta isocalórica balanceada con proteínas.**

Un suplemento balanceado de calorías y proteínas ha demostrado un beneficio en el crecimiento fetal.

Kramer et al reviso el impacto de la dieta balanceada proteínas/energía (Cuando el contenido de proteínas en la dieta es menor de 25% del total de energía). El observo un incremento del peso materno (17g/semana) y una reducción del riesgo de nacimientos pequeños para edad gestacional (RR 0.68,95% CI 0.57,0.80), sin

embargo no se observó una diferencia significativa en el riesgo de nacimientos prematuros (RR 0.83, 95% CI 0.65, 1.06).

Higgins et al, reportaron un análisis de intervención nutricional, las participantes fueron secundigestas y se ingresaron a un programa de rehabilitación nutricional, el análisis incluyó 525 madres, quienes no reportaron el peso al nacer de su primer embarazo. En los resultados se observó una disminución de peso bajo al nacer (4.9% vs. 8.9%) cuando reportaron el peso al nacer de su primer embarazo y un peso al nacer 107 g mayor en su segundo recién nacido una vez dentro del programa, la incidencia de retraso en crecimiento intrauterino fue (1.4 vs. 2.4%) en las participantes.

Dubois et al, reportaron la evolución de embarazos gemelares utilizando el mismo programa de nutrición. La incidencia de bajo peso fue 25% menor y la incidencia de nacimientos prematuros fue 30% menor en el grupo de intervención.

Conclusión.

La suplementación de una dieta balanceada en calorías/proteínas ha disminuido el riesgo de nacimientos pequeños para edad gestacional. No existe diferencia en el peso al nacer de mujeres mal nutridas y aquellas adecuadamente nutridas quienes recibieron suplementación. Un balance entre energía/proteína es un prerrequisito para todos los embarazos. (43)

## **Hierro**

Los requerimientos de hierro incrementan durante el embarazo. Los cambios en los parámetros hematológicos sugieren que la deficiencia de hierro es evidente en la mayoría de las mujeres embarazadas. Sin embargo los cambios resultantes en serias implicaciones son poco comunes en países desarrollados.

Godfrey et al, encontró que el tamaño de la placenta tenía una relación inversa al nivel de hemoglobina materna. La influencia del contenido de oxígeno materno y la influencia sobre el crecimiento placentario, la generación de hormonas placentarias y su efecto sobre el crecimiento fetal es incierto.

La deficiencia de hierro produce liberación de norepinefrina que estimula la liberación de corticotropina y puede generar una cascada de inicio de trabajo de parto.

La hipoxia crónica resultante de una anemia puede causar estrés y liberación de corticotropina.

La deficiencia de hierro puede predisponer a las mujeres a desarrollar infecciones.

La presencia de niveles elevados de hemoglobina puede aumentar la viscosidad de la sangre produciendo una reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario. Esto puede generar nacimientos con RCIU.

Asociación epidemiológica.

Rasmusen et al, evaluaron 23 estudios controlados aleatorizados de suplementación con hierro en nacimientos preterminos, peso bajo al nacer y RCIU.

El rango de RR para nacimiento pretermino entre los varios estudios con anemia moderada era de 0.6 a 2.63 y para anemia severa era de 1.10 a 4.01.

El rango de RR para peso bajo al nacer era de 0.76 a 2.96 para anemia moderada y 1.0 a 6.33 para anemia severa. Una reducción de peso al nacer entre 200 y 400 g fue estimada de forma no controlada para aquellas mujeres con anemia severa (<80g/dl).

Mahomed et al, evaluaron los efectos de la suplementación con hierro en el embarazo, los resultados y parámetros hematológicos de 20 estudios fueron evaluados por el grupo de Colaboración Cochrane. Encontraron que había una mejoría de los parámetros hematológicos maternos, pero no había una diferencia estadísticamente significativa del peso al nacimiento entre el grupo placebo y el que recibía suplemento con hierro, no había ninguna reducción en la proporción de peso bajo al nacer (RR 1.12,95% CI 0.72,1.73), SGA (RR 1.09,95% CI 0.8, 1.49) y nacimiento pretermino (RR 1.40,95% CI 0.94, 2.09) cuando el hierro fue utilizado selectivamente vs. Rutinariamente. Estos resultados solo se informaron en un estudio. Los autores concluyeron que el suplemento con hierro era eficaz elevando el estado de hierro materno, pero no había bastante información disponible para evaluar el impacto en los resultados de los embarazos.

Cuervo et al, evaluaron estudios controlados aleatorizados que evalúan el impacto del modo de tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo para el grupo de Colaboración Cochrane. Solo un estudio comparaba hierro oral vs. Hierro intravenoso examinando el efecto sobre el nacimiento. Encontrando que no había ningún cambio estadísticamente significativo en el

riesgo para nacimientos con peso bajo para edad gestacional con cualquier método de terapia (RR 1.6, 95% CI 0.56, 4.56).

Debido a las recomendaciones de a OMS, UNICEF en apoyo al uso de suplementación de hierro durante el embarazo los autores reconocieron dificultades éticas de realizar estudio controlado aleatorizado. (44,45)

#### Conclusión

Los estudios epidemiológicos de las varias partes del mundo hacen pensar en que la suplementación con hierro es asociado a una mejoría del estado de hierro materno. No hay ninguna evidencia de que la suplementación con hierro disminuya la incidencia de nacimientos prematuro, con peso bajo al nacer o con RCIU.

#### **Acido Fólico**

Durante el embarazo hay una producción aumentada de células y células en divisiones rápidas en el feto, por lo que se requieren de cantidades aumentadas de folatos. Esto ha llevado a una práctica rutinaria de complemento de ácido fólico en las mujeres embarazadas.

Mahomed evaluó 21 estudios aleatorizados controlados, que evalúan el impacto de la suplementación con ácido fólico y los resultados de los embarazos para el grupo de Colaboración Cochrane, los ensayos eran de variable calidad.

La suplementación con ácido fólico mejoró los parámetros bioquímicos del estado de ácido fólico. No había ninguna diferencia en el riesgo de nacimiento prematuro (RR 1.03, 95% CI 0.71, 1.49) o en peso bajo al nacer (RR 0.75, 95% CI 0.50, 1.12) entre los dos grupos. El autor concluyó que no existe ninguna evidencia a favor o en contra de la suplementación con ácido fólico para la prevención de nacimientos prematuro o con peso bajo.

Ramkrishnan evaluó estudios de seguimiento y seis estudios controlados aleatorizados y concluyó que el efecto de ácido fólico como complemento en el crecimiento fetal no es concluyente. había falta de estudios controlados que evalúen el efecto del ácido fólico sobre el efecto en nacimientos prematuros, con peso bajo y en RCIU. (21)

Conclusión:

La calidad de los estudios que evalúan el impacto del ácido fólico es pobre. La mejoría del estado hematológico materno no se asoció con una reducción significativa de los nacimientos prematuros, con peso bajo o con retraso en crecimiento intrauterino. Esta revisión no incluye el efecto protector del ácido fólico sobre los problemas malformativos del sistema nervioso central.

### **Calcio.**

La deficiencia de calcio produce una liberación de paratohormona y renina. Los niveles elevados de paratohormona incrementan la concentración de calcio y producen vasoconstricción. Esto puede resultar en enfermedades inducidas por hipertensión en el embarazo y parto prematuro y retraso en crecimiento intrauterino.

La hipertensión inducida por el embarazo son un grupo de desórdenes que contribuyen al nacimiento prematuro y restricción del crecimiento fetal. En Etiopía el alto contenido de calcio en la dieta dedujo la incidencia de preclampsia y eclampsia.

Atallah et al, revisaron 11 estudios de calidad en los que se utilizó suplemento de calcio para prevenir la hipertensión inducida por el embarazo para el grupo de colaboración Cochrane. Una reducción del riesgo de tensión arterial elevada fue notada en el grupo de suplementación de calcio (RR 0.81, 95% CI 0.74, 0.89) en todas las mujeres, mujeres con riesgo de hipertensión (RR 0.45, 95% CI 0.31, 0.66) y en mujeres con baja ingesta de calcio (RR 0.49, 95% CI 0.38, 0.62). Sin embargo no se encontró un efecto en el riesgo de parto prematuro para todos los grupos de mujeres.

Una reducción en el riesgo de recién nacidos con peso bajo al nacer fue observado (RR 0.83, 95% CI 0.71, 0.98) en los grupos combinados de alto y bajo riesgo.

Onis et al, en una revisión de 5 estudios con suplemento de calcio, concluye que la suplementación con calcio no disminuye el riesgo de RCIU (OR 0.77, 95% CI 0.51, 1.16).

**Conclusión:**

La evidencia epidemiológica indica que la suplementación con calcio puede ser beneficiosa para las mujeres con riesgo particular de desarrollar hipertensión

inducida por el embarazo, lo que causaría una disminución de nacimientos pretermino y con peso najo al nacer.

### **Magnesio**

El magnesio es requerido para la síntesis de proteínas y regulación de la actividad eléctrica de las membranas celulares, Estudios epidemiológicos has indicado que el magnesio tiene un efecto benéfico sobre el crecimiento fetal.

Asociación epidemiológica.

Makrides et al, revisaron 7 estudios evaluando el impacto de la suplementacion de magnesio en embarazos y su evolución para el grupo de Colaboración Cochrane, seis de los estudios fueron ramdomizaos. En ellos se observo una reducción en el riesgo de parto pretermino en los estudios con suplemento de magnesio antes de las 25 semanas de gestación (RR 0.73, 95% CI 0.57 , 0.94), peso bajo al nacer (RR 0.67, 95% CI 0.46, 0.96) y peso bajo para la edad gestacional (RR 0.70, 95% CI 0.53, 0.93) comparado con el uso de placebo. Sin embargo esta conclusión esta en debate debido a la calidad de los estudios evaluados.

Conclusión:

El mecanismo biológico de la acción del suplemento con magnesio no es claro. La mayoría de la evidencia actual sugiere que la suplementacion con magnesio disminuye el riesgo de parto pretermino, peso bajo y RCIU, sin embargo es necesario de mas estudios.

### **Vitamina D**

Los requerimientos de vitamina D se incrementan durante el embarazo.

Mahomed et al revisaron 2 estudios ramdomizados controlados de la suplementacion con vitamina D en el embarazo. Los estudios tuvieron muestras pequeñas, en las cuales se observo que no existe diferencia en el riesgo de peso bajo al nacer (RR0.55, 95% CI 0.24, 1.25) y SGA (RR 0.54, 95% CI 0.26, 1.10). Basados en una muestra pequeña los autores concluyen que la evidencia es insuficiente.

### **Zinc**



El zinc juega un rol vital en la función celular. La deficiencia de zinc ha sido reportada asociada con complicaciones severas en el embarazo, incluyendo peso bajo al nacer, hipertensión, trabajo de parto prolongado y hemorragia posparto. El mecanismo biológico no es claro.

Asociación epidemiológica.

Mahomed et al revisaron siete estudios evaluando el impacto de la suplementación con zinc para Cochrane. Observado una reducción del riesgo de parto prematuro (RR 0.74, 95% CI 0.56, 0.98) con suplementación de zinc. Sin embargo no existió una reducción de peso bajo para edad gestacional (RR 0.90, 95% CI 0.64, 1.28), Peso bajo al nacer (RR 0.77, 95% CI 0.56, 1.06), cambios en el peso al nacer o en la duración de la gestación. Los autores recomiendan nuevos estudios para emitir conclusiones válidas.

Osendarp et al, desarrollaron un estudio controlado, randomizado de suplemento de zinc entre las semanas 12 y 16 de gestación hasta el final del embarazo en una población de Bangladesh. La incidencia de bajo peso al nacer fue 43% en todo el estudio, sin encontrar diferencia entre los grupos con suplemento de zinc y placebo. Los recién nacidos con peso bajo al nacer tuvieron una menor incidencia de morbilidad neonatal e infantil.

Conclusiones:

La evidencia epidemiológica indica que la deficiencia de zinc puede jugar un papel importante en los nacimientos prematuro. Sin embargo son necesarias nuevas búsquedas y estudios para esclarecer el mecanismo biológico.

### **Ingesta de sal.**

La ingesta de sal ha sido debate debido a que puede generar retención de agua y por lo tanto edema, además interactuar con el riesgo de por si ya presente de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo.

Duley et al, revisaron 2 estudios evaluando los cambios en la ingesta de sal durante el embarazo y los efectos en la evolución de la misma para Cochrane. Un total de 603 mujeres fueron evaluadas. En el estudio no se encontraron diferencias estadísticas en el riesgo de RCIU (RR 1.5, 95% CI 0.73, 3.07), peso bajo al nacer (RR 0.84, 95% CI 0.42, 1.67) o parto prematuro (RR 1.08, 95% CI

0.45, 2.56). Los autores concluyen que no existe suficiente evidencia para recomendar una disminución en el consumo de sal durante el embarazo.

### **Factores antropométricos.**

Existen tres factores antropométricos relacionados con parto pretermino, que son:

- a) Ganancia de peso durante e embarazo.
- b) Peso materno previo al embarazo.
- c) Talla materna.

El instituto de Medicina de USA, recomienda una ganancia de peso de acuerdo al índice de masa corporal previo al embarazo.

Para IMC <19.8 se recomienda ganancia de peso durante el embarazo de 28 a 40 lb, para IMC entre 19.8 y 26, la ganancia de peso recomendada es de 25 a 36 lb, para IMC de 26.1 a 29, se recomienda una ganancia de peso de 15 a 25 lb, y para aquellas mujeres con IMC > 29, la ganancia de peso durante el embarazo se recomienda en 15 lb).

El peso ganado durante el embarazo se refleja en el incremento de tejido uterino, el volumen de plasma, placenta, feto y de tejido mamario.

Carmichael et al, revisaron 13 estudios en los que se reporta el efecto del peso ganado durante el embarazo y la evolución de los mismos. El peso ganado durante el embarazo fue descrito de forma diferente entre los estudios. Algunos estudios comparaban el peso ganado de acuerdo a un estándar ideal de ganancia de peso, en lugar de tomar el índice de masa corporal.

La mayoría de los estudios reportan un incremento del riesgo de parto pretermino de aproximadamente 50-100% en mujeres con insuficiente ganancia de peso. Sin embargo los autores concluyen que son necesarios nuevos estudios para emitir conclusiones validas.

#### **1.7.8 Talla materna**

La talla materna es resultante de factores genéticos, efectos del medio ambiente y la nutrición. El papel exacto de la talla materna sobre el peso al nacer aun no es claro.

La influencia del peso al nacer ha sido estudiada en varios reportes epidemiológicos. Se ha observado un efecto Inter.-generación.

Luke et al, revisaron los efectos de la talla materna con el peso al nacer, encontrando que la mayoría de las mujeres con talla materna aumentada, también tuvieron recién nacidos con talla larga.

Conclusión:

La talla materna es determinante del peso al nacer. El impacto sobre nacimiento pretermino, RCIU no es claro.

### **1.7.9 *Peso previo al embarazo***

No existen revisiones que examinen el peso antes del embarazo y la evolución del mismo.

Kirchengast et al, estudiaron a mujeres Austricas y Alemanas, para compara que el peso previo al embarazo era de mayor relevancia que el peso ganado durante el mismo para el peso al nacer del recién nacido. Encontraron que el peso previo al embarazo fue asociado con peso alto al nacer y con un mayor tamaño en la circunferencia cefálica. La incidencia de peso bajo fue significativamente mayor en las mujeres con peso bajo comparadas con peso normal, sobrepeso materno y madres obesas.

Hickey et al, estudiaron grupos etnicos y peso previo al embarazo en los EU. Un índice de masa corporal bajo previo al embarazo se asocia con un riesgo mayor de nacimiento pretermino entre las 33 – 36 semanas de gestación en la población negra; (OR 1.4, 95% CI 1.1, 1.8 para IMC de 16.5 a 19.7) y en población blanca (OR 1.5, 95% CI 1.1, 1.2 para IMC de 16.5 a 19.7) pero no se observo esto en población hispana. (45,46)

Conclusión:

El efecto del peso previo al embarazo puede unicamente ser evaluado para estudios epidemiológicos. La evidencia avalada sugiere que un peso bajo previo a embarazarse se asocia con un riesgo incrementado de nacimiento pretermino y peso bajo al nacer.

### **1.7.10 *Factores médicos.***

Condiciones medicas maternas generales.

Los nutrientes y el oxígeno son factores claves para el crecimiento fetal. Las condiciones maternas alteradas pueden resultar en alteraciones del crecimiento fetal.

Condiciones asociadas al embarazo.

La hipertensión inducida por el embarazo es la causa más comúnmente asociada con alteración del crecimiento fetal. La insuficiencia uteroplacentaria y los infartos de la placenta se observan frecuentemente en madres con hipertensión en el embarazo.

La diabetes gestacional usualmente resulta en recién nacidos grandes para la edad gestacional. Sin embargo en madres con intolerancia a la glucosa previa, a las cuales se le superpone la diabetes gestacional pueden desarrollar restricción en el crecimiento.

Las alteraciones maternas de la coagulación (condiciones asociadas con incremento del riesgo de trombosis de la arteria y vena umbilical) pueden afectar el desarrollo de la placenta y generar RCIU.

Las infecciones como rubéola, citomegalovirus, malaria, sífilis, varicela, herpes, histeria, virus de Epstein Barr y enfermedad de Chagas, pueden causar restricción del crecimiento fetal. Después de una fase inicial de viremia, los organismos causan villitis en la placenta. El mecanismo exacto por el cual este mecanismo causa alteración del crecimiento no está claro. La presencia de virus de la rubéola, inhibe la mitosis celular. Citomegalovirus causa daño celular y focal en los tejidos. La destrucción celular y la inhibición de la división celular afectan el crecimiento fetal.

### **Infecciones.**

Algunas teorías han sido propuestas para explicar la patogénesis de la infección en el trabajo de parto pretermino. El tracto genital es colonizado generalmente con lacto bacilos acidofílicos y muy rara vez por otros organismos como estafilococo, estreptococo y Gardnerella Vaginalis.

La infección de la vagina puede actuar como punto de inicio de infección ascendente, generando ruptura de membranas, infección cori amniótica y subsiguiente parto pretermino.

Los organismos generan proteasas, estas causan hidrólisis de la barrera mucosa y favorecen la entrada de los microorganismos. Las proteasas generadas también interaccionan con el colágeno de las membranas fetales. también liberan sialidazas que se unen a los residuos de ácido sálico que se encuentran en la mucosa cervical y rompen la barrera protectora. La mayoría de los organismos que son anaerobios producen sales de ácidos grasos que inhiben a los fibroblastos.

### **Vaginosis Bacteriana.**

Generalmente ocurre cuando hay cambios en la flora del tracto genital inferior. *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Peptoestreptococos*, *Ureaplasma* y *Mycoplasma*, pueden reemplazar la flora normal. La incidencia de vaginosis bacteriana es reportada en mujeres embarazadas en un 10 a 41% y hasta más de 50% en poblaciones en riesgo.

Flynn et al, revisaron los casos controles de la evolución de mujeres embarazadas con vaginosis bacteriana. El riesgo de nacimiento prematuro en mujeres con vaginosis bacteriana fue de (OR 2.05, 95% CI 1.67, 2.50). El riesgo de peso bajo al nacer fue reportado en 6 estudios, (OR 1.73, 95% CI 1.11, 2.69).

McGregor et al, revisaron los casos controles de vaginosis bacteriana en varios estudios, los rangos para parto prematuro variaron de 1.8 a 2.7. Aquellos estudios en los que se demostró vaginosis en etapas tempranas del embarazo se asociaron con un mayor riesgo de parto prematuro y nacimientos con peso bajo al nacer.

Oleszchuk et al, revisaron los estudios de infección vaginal y evolución obstétrica, ellos concluyen que estas infecciones generaron nacimientos prematuro y bajo peso al nacer.

Yost et al, revisaron el impacto de la vaginosis y el nacimiento prematuro. El RR para parto prematuro fue desde 1.4 a 1.9 y 5.0 a 7.5 para las madre con vaginosis bacteriana después de la semana 26 de gestación y antes de la semana 16 de gestación respectivamente.

Morris et al, en un reciente reporte observo que los factores de riesgo para vaginosis bacteriana son uso de tabaco, grupo de raza negra, y uso de aparatos

anticonceptivos intrauterinos. La evidencia sugiere que la VB es causante de parto pretermino y subsiguiente peso bajo al nacer.

Brocklehurst et al, revisaron 5 estudios randomizados controlados que evaluaban la eficacia de terapia antibiótica contra la vaginosis bacteriana, los estudios incluidos eran de alta calidad. Tres estudios comparaban amoxicilina con placebo, un estudio comparaba clindamicina crema vaginal contra placebo. El tratamiento fue efectivo en eliminar la infección (OR 2.0, 95% CI 0.17, 0.27) en mujeres embarazadas. Esto llevo a una reducción del riesgo de nacimiento pretermino del (RR 0.78, 95% CI 0.60, 1.02). Esta reducción también se observo en el subgrupo de madres con nacimientos pretermino previos (OR 0.37, 95% CI 0.23,0.60). Sin embargo los autores sugieren que no hay diferencias en el riesgo de parto pretermino y que el screening no esta justificado para todas las mujeres embarazadas.

Carey et al, desarrollaron un estudio controlado en el que se incluyeron 1,953 mujeres, y se observo que el metronidazol fue efectivo para eliminar la infección. Las mujeres fueron tratadas en el segundo trimestre de gestación y la duración del mismo fue corta. No se observaron diferencias para el riesgo de parto pretermino (RR 1.0, 95% CI 0.8, 1.2) o peso bajo al nacer (1.0, 95% CI 0.7, 1.2). (21,47,48)

Conclusión.

La vaginosis bacteriana es una causa reconocida de embarazos complicados. La evidencia confirma su rol como causa de nacimientos pretermino, y bajo peso al nacer. Sin embargo los estudios de intervención han fallado para establecer el rol del tratamiento para la prevención de partos pretermino. Un grupo selecto de mujeres con antecedentes de nacimiento pretermino podrían beneficiarse por medio de un screening para tratamiento.

### **Tricomoniasis**

Cotch et al, reportaron para el estudio “infección vaginal y Prematurez”, la prevalencia de tricomoniasis en la mitad del embarazo en clínicas urbanas de un 12.6%. Los rangos fueron mayores en mujeres fumadoras, no casadas y con educación baja.

Gulmezoglu et al, revisaron en un estudio controlado, randomizado el uso de tratamiento con Benzoilmetronidazol vs. Placebo. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos (12% vs. 11%). El tratamiento no incremento la duración de la gestación. (21)

Klebanoff et al, desarrollaron un estudio controlado, de 315 mujeres tratadas con metronizadol y 289 en un grupo placebo. Los resultados mostraron una incidencia de parto pretermino 19% en el grupo tratado y 10.7% en el grupo de placebo. Además la incidencia de ruptura de membranas fue mayor en el grupo con tratamiento. No hubo diferencias en el riesgo de nacimientos con peso bajo. (49)

### **Infección por Chlamydia.**

Chlamydia es una infección de transmisión sexual. Su relación con resultados adversos de embarazos no esta bien establecida. La infección por Chlamydia puede resultar en conjuntivitis severa y neumonía en neonatos.

Brocklehurst et al, revisaron 11 estudios de buena calidad, comparando el tratamiento de chlamydia con diferentes antibióticos vs. Placebo. Para el tratamiento con amoxicilina no hubo diferencias en el riesgo de nacimiento pretermino entre placebo y el grupo con antibiótico (RR 0.9 95% CI 0.56, 1.46) sin embargo la evolución del embarazo solo fue reportada en este estudio. (50)

No existió diferencia entre el riesgo de nacimiento pretermino entre los grupos que recibieron azitromicina y eritromicina (RR 0.75, 95% CI 0.28, 2.04). En conclusión no ha sido establecida la asociación entre infección por chlamydia y parto pretermino.

### **Sífilis.**

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual. Un incremento ha sido reportado en Estados Unidos a partir de 1990 al 2000. El efecto de la sífilis durante el embarazo incluye muertes fetales, abortos, y sífilis congénita. Sin embargo no existen estudios que apoyen el uso de tratamiento con penicilina mujeres embarazadas para prevenir el nacimiento pretermino o el peso bajo al nacer. El screening en búsqueda de sífilis se encuentra actualmente avalado para toda mujer embarazada.

### **Infecciones del tracto urinario,**

La infección de vías urinarias es común durante el embarazo. La incidencia ha sido reportada entre 17 a 20% de las mujeres embarazadas. Se ha asociado a la IVU con la presencia de ruptura prematura de membranas . La infección puede ser sintomática o asintomática. La bacteriuria asintomática resulta en pielonefritis en un 30% de las mujeres no tratadas.

Vázquez et al, revisaron 5 estudios controlados evaluando el impacto del tratamiento de la infección urinaria en las embarazadas y la evolución y resultado de los mismos. Los estudios incluyeron muestras pequeñas, con tratamientos intravenosos o intramusculares. Un alto grado de curación fueron reportados en todos los estudios. Pero no existieron diferencias en la incidencia de nacimientos preterminos. (51)

Los autores concluyen que no existe diferencia en los resultados de curación entre los diversos antibióticos para la erradicación de la infección urinaria.

Samill et al, revisaron 14 estudios randomizados controlados, comparando el tratamiento con placebo vs antibiotico para la bacteriuria asintomatica. Aunque la calidad metodológica de los estudios fue pobre, se observó una reducción del riesgo de nacimiento pretermino y peso bajo al nacer en el grupo tratado (RR 0.64, 95% CI 0.50, 0.82) . En un metanálisis se observó una disminución del riesgo de nacimiento pretermino en aquellos pacientes quienes recibieron terapia antibiótica continua vs. no tratamiento (RR 0.67, 95% CI 0.48, 0.94).

Conclusión.

La infección del tracto urinario es bien reconocida con causa de nacimiento pretermino y peso bajo al nacer. El tratamiento a las madres con sintomatología o asintomáticas está indicado.

### **Amenaza de parto pretermino**



- La amenaza de parto pretermino puede ocurrir con o sin ruptura de membranas. La ruptura de membranas ocurre en aproximadamente un tercio de los nacimientos pretermino.
- Una cierta proporción de mujeres son hospitalizadas con amenaza de parto pretermino sin ruptura de membranas. En estos casos la infección por urea plasma y micoplasma han sido asociados al inicio de trabajo de parto.

Kenyon et al, revisaron 13 estudios ramdomizados controlados para evaluar la efectividad del antibiótico versus placebo en la ruptura prematura de membranas para Cochrane. Una reducción en el riesgo de infección materna fue observada (RR 0.85, 95% CI 0.76, 0.96). Se encontró una reducción significativa del numero de niños nacidos durante las 48 hrs seguidas al inicio del tratamiento (RR 0.77, 95% CI 0.72, 0.83) y durante los siguientes 7 días (RR 0.88, 95% CI 0.84, 0.92). Los autores concluyen que existe suficiente evidencia a favor del uso de antibióticos en mujeres con ruptura prematura de membranas.

King et al, revisaron 10 estudios ramdomizados controlados, para el tratamiento de mujeres con trabajo de parto pretermino sin ruptura de membranas, identificadas entre la semana 20 y 36 de gestación. Encontrando que los embarazos se prolongaron 5.4 días mas en el grupo con tratamiento versus el grupo con placebo. Sin embargo se encontró un incremento de la mortalidad perinatal en el grupo que recibió tratamiento (OR 3.36, 95% CI 1.21, 9.32). No se observo una reducción del riesgo de nacimiento pretermino. Los autores concluyen que los antibióticos no están recomendados para el tratamiento de parto pretermino en mujeres con membranas integras. (21,52,53,54)

### **Tabaquismo**

La asociación de uso de tabaco con peso bajo al nacer, peso bajo para edad gestacional, y nacimientos preterminos ha sido evaluada constantemente. El uso de tabaco ha sido asociado con consecuencias ante parto, intraparto y posparto.

Existen varios mecanismo propuestos, de cómo las madres expuestas al tabaco pueden alterar la vida fetal. El más importante de estos factores es la nicotina, el metabólico cotinina y el monóxido de carbono.

La nicotina se convierte en cotinina en la sangre materna y es transportada a través de la placenta. En si la nicotina atraviesa libremente la placenta. La

concentración de nicotina es 15% mayor en la sangre fetal y 88% mayor en el líquido amniótico comparado con la sangre materna.

La cotinina en modelos animales experimentales causa cambios vasculares y metabólicos. Reduce el flujo de la arteria uterina, causa cambios en el flujo de la arteria umbilical y la concentración de oxígeno y balance ácido-base, además puede incrementar la presión arterial y disminuir la frecuencia cardíaca fetal.

Los infartos placentarios secundarios al uso de tabaco pueden causar alteraciones del flujo uteroplacentario.

El monóxido de carbono liberado de fumar, cruza libremente la barrera placentaria. Las concentraciones fetales de monóxido de carbono son 15% mayores que en la madre. Este causa una disociación de la curva de la hemoglobina y disminuye la afinidad del feto por el oxígeno.

Los recién nacidos de madres fumadoras tienen elevadas concentraciones de eritropoyetina en el cordón umbilical. Esto sugiere una respuesta fetal a la hipoxia.

Una alteración en el transporte de nutrientes como el zinc, ha sido reportada en madres fumadoras.

Las madres fumadoras comen menos y tienen una pobre ganancia de peso durante el embarazo.

Un estudio de Perkins et al, observó una reducción de 207 g de peso en los recién nacidos de madres fumadoras. Él observó una reducción de 100 g en el peso por cada 1 microgramo/litro de concentración sérica de cotinina.

Walsh en una revisión examinando el efecto del tabaquismo materno en la evolución perinatal y postnatal observó que el uso de tabaco puede aumentar el riesgo de pérdidas perinatales y abortos.

Lumley et al en una revisión de 1957 a 1986 que incluían 100 publicaciones y aproximadamente medio millón de embarazos, encontró una reducción del peso al nacer en los hijos de madres fumadoras.

Nordentoft et al, en Dinamarca observó el efecto dosis – respuesta. Las madres que fumaban de 0 a 9 cigarrillos/día tuvieron OR ajustado 2.4 (95% CI 1.52, 4.68), en aquellas con 15 o más cigarrillos/día tuvieron un OR ajustado de 2.88 (95% CI 1.36, 6.09) de nacimientos con retraso en crecimiento intrauterino comparado con los no fumadores.

More et al, estudiaron los efectos del tabaquismo en mujeres Afro-americanas, observando efecto dosis respuesta. Las fumadoras leves (< media cajetilla/día) tuvieron OR 1.89 (95% CI 1.15, 3.13) para peso bajo al nacer, y OR 1.74 (95% CI 1.0, 3.02) de nacimientos pretermino; aquellas con mas de media cajetilla/día tuvieron OR 3.03 (95% CI 1.90, 4.86) para peso bajo al nacer y OR 2.60 (95% CI 1.55, 4.35) para nacimientos pretermino.

En un estudio de McDonal, controlando las variables confusotas se observo que las mujeres con mas de 10 cigarrillos/día tenían un incremento del riesgo de peso bajo al nacer de OR 1.51 (95% CI 1.44, 1.57), el riesgo se reducía al nivel de no fumadoras una vez que se dejaba de fumar antes del segundo trimestre de gestación.

Windham et el, en un estudio de fumadoras pasivas y activas en el impacto del peso al nacer y nacimientos pretermino en 4099 nacimientos en California, se encontró que la exposición a humo de cigarro de mas de 7h al día fue asociado con un riesgo alto de nacimiento antes de las 35 semanas de gestación (OR ajustado 2.4, 95% CI 1.0, 5.3) (55,56,57,58)

### **Uso de alcohol**

El alcohol es la segunda sustancia mas estudiada en relación al embarazo. El mecanismo exacto de cómo afecta el alcohol al feto no es claro.

La excreción de etanol por el feto es inefectiva. La barrera placentaria es permeable al feto, por lo que esta directamente expuesto a los niveles de etanol en la madre. La circulación prolongada del acetaldehído, una sustancia derivada del alcohol es fototóxica.

En animales de experimentación, los fetos expuestos al alcohol tienen niveles elevados de prostaglandinas. Las prostaglandinas incrementan los niveles de actividad de AMPc, esto disminuye la división celular y por lo tanto produce peso bajo al nacer.

Un efecto protector en bebedores leves ha sido sugerido, ya que incrementa la concentración de estrógenos en la sangre, y este efecto se ha asociado como protector de adversidades perinatales.

Abel et al, en una revisión de la literatura relacionada con exposición a alcohol en el embarazo, encontró de 26 de 56 reportes demostraron un peso bajo al nacer asociado a consumo de alcohol.

En un reporte posterior se encontró que más de 2 bebidas al día fueron asociadas con disminución del peso al nacer de 200 g.

Kesmodel et al, desarrollaron un cuestionario para una población de estudio de 18,228 mujeres embarazadas durante las semanas 16 y 30 de gestación. Un riesgo significativamente incrementado de nacimientos preterminos se observó en aquellas mujeres con más de 10 bebidas por semana antes de las 16 semanas de gestación (RR 2.93, 95% CI 1.52, 5.63) y a las 30 semanas de gestación (3.0, 95% CI 1.02, 8.8).

### **Uso de cafeína**

El mecanismo exacto por el cual interfiere el crecimiento fetal no está claro. Se ha propuesto que el metabolismo de la cafeína es 3 veces menor en mujeres embarazadas que en no embarazadas. La placenta transporta cafeína libremente. Los recién nacidos no tienen desarrollado el complejo enzimático para metabolizar la cafeína.

Se ha observado que la cafeína disminuye los niveles de la enzima fosfodiesterasa, que resulta en una inhibición del metabolismo de AMPc, los niveles altos de AMPc disminuyen la división celular y puede producir peso bajo al nacer.

Los niveles incrementados de AMPc pueden generar liberación de catecolaminas que causan vasoconstricción, lo que ocasiona una reducción de la perfusión uteroplacentaria.

Cristian et al, revisó 15 estudios que evaluaban el impacto del consumo materno de café en el peso al nacer del niño. Seis estudios demostraron asociación estadística significativa de reducción de peso al nacer por aumento del consumo de café, Dos estudios no observaron relación.

Clauson et al, en un estudio prospectivo de 873 mujeres evaluando el impacto de uso de café y evolución del embarazo. No observaron diferencias en el peso al nacer y el consumo de cafeína.

Santos et al observo que 12 de 22 estudios de cafeína en el embarazo reportaban asociación con peso bajo al nacer y alto consumo de café. 3 de 11 estudios demostraron asociación significativa de consumo de café con nacimiento pretermino.

Rondo et al en un estudio llevado a cabo en Sao Paulo Brasil, realizo un cuestionario para demostrar asociación de peso bajo al nacer y consumo de café. encontró que 85% de las madres con RCIU habían consumido café durante el embarazo, en un estudio subsiguiente controlando los factores de alcohol y tabaco en las mismas madres se encontró (OR 1.66, 95% CI 1.02, 2.70) de riesgo para peso bajo al nacer. El efecto de dosis respuesta es observado de la siguiente manera, para aquellas consumidoras de < 1 taza/día el riesgo de RCIU fue de (OR 1.55, 95% CI 0.99, 2.44) para 1 a 2 tazas al día (OR 2.25, 95% CI 1.34, 3.78) y para aquellas con mas de 3 tazas al día se encuentro un (OR 2.07, 95% CI 1.14, 3.78) comparado contra las no bebedoras de café.

### **Uso de cocaína.**

La concentración en el plasma de colinesterasa es baja en mujeres embarazadas y en el feto, esto condicionaría una reducción en la excreción de cocaína.

La cocaína cruza la barrera de la placenta libremente, La exposición del feto a la cocaína causa una inhibición en la regulación de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina,

La elevada concentración de norepinefrina resulta en una vasoconstricción en el feto y reduce el aporte de nutrientes.

Hozman et al, revisaron 24 estudios (aproximadamente 100 mujeres por estudio) que reportaban uso de cocaína durante el embarazo. Los análisis no ajustados observaron una reducción del peso al nacer del rango de 265 a 610 g, y los análisis ajustados demostraron una reducción de 78 a 382 g menos de peso en los recién nacidos de madres expuestas a cocaína.

El rango de la diferencia de edad gestacional fue de 0.3 a 2.4 semanas de gestación. Se observo un riesgo mayor de abruptio placentae en los embarazos expuestos a cocaína.

Conclusión.

El uso de cocaína es un factor importante modificable de efectos adversos del embarazo. La cocaína es asociada con menor peso al nacer y probablemente con menor edad gestacional. El dejar de usar cocaína en el primer trimestre de gestación está asociado a una reducción importante del impacto.

#### **1.7.11 Atención prenatal.**

Blonde et al revisaron la eficacia de los programas de atención prenatal. Un total de 11 estudios randomizados controlados fueron identificados, Tres estudios fueron excluidos. Los programas incluían visitas domiciliarias a embarazos de alto riesgo entre las semanas 20 y 36 de gestación. Sin embargo estos estudios no ofrecieron ninguna diferencia para el riesgo de parto prematuro (OR 1.0, 95% CI 0.8, 1.1). La ausencia de efectos benéficos fue atribuida a problemas metodológicos de los estudios.

Carroli et al, revisaron estudios controlados de cuidados prenatales. Siete estudios fueron identificados. No existió diferencia significativa en el riesgo de bajo peso al nacer (OR 1.04, 95% CI 0.93, 1.17) entre los modelos de reducción del número de control prenatal y el grupo con control estándar. No se observó diferencia en la mortalidad (OR 1.06, 95% CI 0.82, 1.36).

Ovros et al, comparó la evolución de los embarazos de mujeres que recibieron control prenatal y aquellas quienes no tuvieron cuidados prenatales, en Hungría entre 1996 y 1998. 54 (1%) de un total de 5,262 partos no tuvieron control prenatal, encontrando una incidencia elevada de nacimientos prematuros (OR 3.1, 95% CI 1.4, 6.8) y menor peso al nacer ( $p < 0.001$ ) en mujeres sin control prenatal.

## **RECIEN NACIDOS DE BAJO PESO Y RESULTADOS PERINATALES**

Los recién nacidos con peso bajo al nacer son generalmente asociados con una morbilidad y mortalidad incrementada, un sistema inmune dañado y con un pobre pronóstico de desarrollo cognitivo para la etapa neonatal y su etapa de lactante.

Los recién nacidos con bajo peso al nacer tienen un riesgo mayor de desarrollar episodios de diarrea que necesitan hospitalización. Además el riesgo de desarrollar neumonía o infecciones agudas respiratorias es mayor que en aquellos niños con peso adecuado al nacer y hasta tres veces más riesgo para aquellos con peso menor a 2000g.

El bajo peso al nacer se encuentra implicado en la función inmune de la infancia. El riesgo de muerte neonatal para los niños con peso al nacer de 2000 a 2499 g es estimado en 4 veces más que aquellos con peso entre 2500 a 2499 g y hasta 10 veces más riesgo de muerte que aquellos con peso al nacer entre 3000 y 3499g.

En general se estima que el riesgo de muerte es 14 veces mayor en los niños con bajo peso al nacer que en los niños que nacen con peso normal a término. En Brasil el 67% que mueren durante la primera semana de vida son recién nacidos con bajo peso al nacer. En Indonesia los rangos de mortalidad son de 40% y en Sudán de 35%. La mortalidad infantil (menor de 1 año) para los recién nacidos con bajo peso al nacer fue de 47% en Brasil y 19% en Indonesia.

Los recién nacidos con bajo peso al nacer durante el periodo postnatal (Mayores de 28 días) tienen alto rangos de mortalidad, sin embargo este riesgo suele ser mayor durante la etapa neonatal. En Bangladesh se estima que más de la mitad de las muertes por infecciones respiratorias aguda y diarrea se evitarían si el bajo peso al nacer fuera eliminado.

La talla materna no es la única reflexión de alteración genética inter-generación que puede causar el bajo peso al nacer. Aquellos adolescentes y adultos nacidos con peso bajo al nacer tienen generalmente un menor índice de masa corporal, que resulta en una menor capacidad de trabajo y menor productividad.

Cuando la restricción del crecimiento ocurre en etapas tempranas del embarazo, los recién nacidos experimentan una detención del crecimiento simétrico (perímetro cefálico, talla, peso y circunferencia abdominal por debajo del percentil

10). Cuando el crecimiento in útero ocurre en etapas tardías de la gestación los recién nacidos experimentan crecimiento asimétrico (peso bajo, talla y perímetro cefálico normal).

Los rangos de mortalidad son elevados para los recién nacidos con crecimiento asimétrico, pero el pronóstico de crecimiento a largo plazo y su desarrollo puede ser apropiado durante una vez alcanzado el primero o segundo año de vida. Aquellos niños que mantengan un crecimiento anormal generalmente serán 5cm más cortos en la etapa adulta. Aquellos niños con prematuros (Quienes son usualmente asimétricos), una vez que sobreviven tienen un mejor pronóstico que aquellos con RCIU.

La disfunción neurológica está asociada con déficit de atención, hiperactividad, y pobre desarrollo escolar. La disfunción neurológica cuando se presenta en RCIU, afecta más a los niños que a las niñas, y a aquellos niños con medio socioeconómico bajo.

Los recién nacidos con RCIU simétrico que experimentan detención del crecimiento de la cabeza son más afectados neurológicamente.

Para los recién nacidos con RCIU asimétrico, la prevención de la asfixia reduce la prevalencia de discapacidades mayores o menores, especialmente la parálisis cerebral y el retraso mental que frecuentemente se observa en estos niños.

El retraso en el crecimiento intrauterino es un problema de salud de países en desarrollo, que generalmente es agravado por complicaciones obstétricas y problemas perinatales, y por la mala calidad de la atención en salud, el estado nutricional y las deprivaciones psicosociales. Así un déficit en el crecimiento en las etapas tempranas podría tomarse como el mejor predictor para el desarrollo de déficit motores y mentales en la infancia.

Rivero et al, en un estudio llevado a cabo en una población Argentina de 519 embarazos, 7.7% fueron identificados como recién nacidos con RCIU. Dentro de las variables maternas se encontró una diferencia significativa para tabaquismo e



hipertensión inducida por el embarazo para el desarrollo de RCIU. El dato obstétrico mas relevante fue la presencia de Apgar bajo al nacer encontrando un 8% de Apgar menor de 7 en los nacimientos con RCIU vs. 3.9% en aquellos con crecimiento normal y menores tasas de alojamiento conjunto en los pacientes con RCIU.

Meadow y cols realizaron un estudio avalado por estudios epidemiológicos anteriores, que demuestra que aunque fallecen muchos niños con extremadamente bajo peso al nacimiento (< 1.000 g), la mayoría sucumben rápidamente. Los autores encuentran que si se considera la supervivencia de los niños que están vivos al cuarto día, el porcentaje de supervivientes se aumenta, dejando de tener significado el grupo de peso. (59)

Además del peso y de la edad gestacional, otro factor que influyen en el grado de supervivencia parece ser el sexo, con una mayor supervivencia de las mujeres. Sin embargo, Guijarro Ponce y cols encuentran una mayor supervivencia en varones en su estudio en niños nacidos con menos de 1.000 g. (60).

Cidras Pidre et al, en un estudio retrospectivo de 1994 a 1998, que incluyo a recién nacidos con peso al nacer menor de 1800g , encontró que la media de peso de los niños que fallecieron fue de 1600 g, la edad gestacional de 30.2 SDG y el día de fallecimiento el día 19. La mitad de los niños fallecieron en los tres primeros días de vida. (61)

El porcentaje de supervivencia en los niños con el peso de nacimiento igual o inferior a 1.000 g es del 42,3%. Si se considera sólo los niños que llegan vivos al segundo día de vida, la supervivencia se incrementa al 57,6% y el incremento es al 72,3% para los que llegan vivos al tercer día de vida. Para los que llegan vivos al cuarto día la supervivencia es del 72,3%, con escaso incremento en los que llegaron vivos a los días posteriores. Si se considera sólo los que llegan vivos al cuarto día de vida, la supervivencia se aproxima al 80%.

McIntire et al, en un estudio que incluyo un total de 122,754 mujeres adultas y adolescentes con embarazos únicos sin malformaciones, evaluaron la evolución

neonatal, mortalidad, Apgar a los 5 minutos, pH de arteria umbilical y la morbilidad por prematuridad de 1988 a 1996, en recién nacidos de 24 a 36 semanas de gestación. Aproximadamente 12,317 recién nacidos pretermino quienes fueron analizados no especificaban el percentil del peso al nacer, estos tenían morbilidad y mortalidad aumentada. Aproximadamente 82,361 recién nacidos quienes nacieron a término tuvieron peso al nacer por debajo del percentil 75. El índice de mortalidad neonatal se reportó en un 0.03 por ciento en el grupo de referencia (Percentil 25 al 75), se incrementó a un 0.3 por ciento para aquellos con peso al nacer por debajo del percentil 3 ( $p < 0.001$ ). La incidencia de Apgar bajo a los 5 minutos menor de 3 y los valores del pH de la arteria umbilical  $< 7.0$  fue el doble en los niños con peso al nacer por debajo del percentil 3 ( $p = 0.003$ ).

La incidencia de intubación al nacer, crisis convulsivas durante el primer día de vida y sepsis fue significativamente mayor en los recién nacidos con peso al nacer por debajo del percentil 3 para la edad gestacional. Estas diferencias persisten una vez ajustadas las variables de raza, número de embarazos y sexo. (62)

Regev et al, examinaron el efecto del crecimiento intrauterino en la mortalidad y morbilidad en una población de recién nacidos prematuros en Israel. Su estudio incluyó a 2764 recién nacidos con muy bajo peso al nacer sin malformaciones congénitas asociadas, nacidos entre las semanas 24 y 31 de gestación, durante los años de 1995 a 1999. Cuatrocientos seis (15%) fueron pequeños para la edad gestacional. El efecto de la edad gestacional sobre la mortalidad, displasia pulmonar y retinopatía fue evaluado por regresión logística. Los resultados después de ajustar los factores perinatales demostraron que los recién nacidos pequeños para la edad gestacional tuvieron 4.52 más riesgo de muerte (95% CI 3.24, 6.33), 3.42 veces más displasia pulmonar (95% CI 2.29, 5.13) y 2.06 más riesgo de retinopatía grado 3 o 4 (95% CI 1.15, 3.66) que aquellos con peso adecuado para la edad gestacional. (63)

Simchen et al, en un estudio para evaluar el crecimiento fetal como generador de complicaciones neonatales, incluyó a recién nacidos entre las 27 y 35 semanas

de gestación durante un periodo de 4 años. Los recién nacidos con anomalías congénitas o hijos de madre diabética fueron excluidos. Los grupos fueron categorizados como pequeño para edad gestacional (SGA) a aquellos con peso para edad por debajo de percentil 10 y como adecuado para edad gestacional (AGA) cuando el peso se encontraba entre los percentiles 10 y 90. Los factores controlados durante el análisis fueron preclampsia, HELLP, RPM, abrupcio placentae, modo de nacimiento, exposición a esteroide, sexo masculino y Apgar bajo.

Aproximadamente 75 niños fueron incluidos como SGA y 209 en el grupo de AGA. Los recién nacidos con SGA tuvieron elevados rangos de mortalidad ( $p=0.003$ ). Estos recién nacidos tuvieron además más episodios de sepsis comprobada por cultivo ( $p=0.001$ ). No existieron diferencias significativas con respecto a otras variables o patologías asociadas a morbilidad. (64)

Garite et al, desarrollaron un estudio retrospectivo que incluyó a 29,916 recién nacidos prematuros entre 23 y 34 semanas de gestación de 124 unidades de cuidados intensivos neonatales, para evaluar al RCIU como factor adverso para mortalidad y morbilidad neonatal. Del total de la muestra 1,451 (4.8%) tuvieron RCIU, 2,936 (9.8%) fueron pequeños para la edad gestacional y 3,708 (12.4%) tuvieron uno o dos de los marcadores. Aproximadamente en 22,798 recién nacidos (76%) se observó un crecimiento normal.

La presencia de RCIU fue asociada con un incremento de la mortalidad, ECN, necesidad de asistencia respiratoria y retinopatía de la prematuridad. Cuando el análisis se ajustó a las variables de edad gestacional, exposición a esteroides, sexo masculino o modo de nacimiento, las asociaciones permanecieron significativas. (65)

Zaw et al, en un estudio para evaluar el impacto de los nacimientos pequeños para la edad gestacional evaluados por de acuerdo diferentes gráficas de crecimiento neonatal y fetal, incluyó a 1267 recién nacidos menores de 34 SDG sin anomalías congénitas nacidos entre 1993 y 2001. Los resultados reportaron una incidencia de recién nacidos pequeños para edad gestacional de 11.6% (n 147) de acuerdo a las gráficas de crecimiento neonatal, pero la incidencia se

incremento cuando se evaluaron por medio de las graficas de crecimiento fetal 23.3% (n 295). De acuerdo a las graficas de crecimiento fetal cuando los SGA fueron comparados con recién nacidos con crecimiento normal se incremento el riesgo de SDR (OR 1.40 95% CI 1.0, 1.95), displasia pulmonar (OR 2.18 95% IC 1.33, 3.59), Hemorragia intraventricular (OR 1.67, 95% CI 1.13, 2.45) y retinopatía de la prematuridad (OR 3.88, 95% CI 2.33, 6.48). Sin embargo solo la mortalidad neonatal (OR 3.64, 95% CI 1.64, 8.09), la retinopatía (OR 5.38, 95% CI 2.87, 10.90) y la Enterocolitis necrozante fueron positivamente asociadas con los pequeños para edad gestacional utilizando las graficas de crecimiento neonatal. Los autores concluyen que utilizando las graficas de crecimiento fetal se pueden identificar mejor a los recién nacidos con alto riesgo de morbilidad respiratoria y hemorragia intraventricular. (Desarrollo adverso RCIU).

Morley et al, en un estudio randomizado, controlado, al comparar el uso de formula normal, formula enriquecida y alimentación al seno materno en recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional no encontró diferencias en la escala mental y psicomotora de Bayley a los 18 meses de edad. Sin embargo a los 9 meses de edad los niños que recibieron formulas enriquecidas tenían un bajo coeficiente intelectual (99.5 vs. 102.0) Una desventaja significativa fue observada en las niñas (5.1, 95% CI 7.8, 2.4) pero no en los niños.

Los recién nacidos alimentados al seno materno tuvieron un nivel en la escala mental de Bayley y en la escala psicomotora mayor a los 18 meses de edad, que aquellos alimentados con formula. Los autores concluyen que las formulas enriquecidas para los recién nacidos con bajo peso al nacer no tienen efecto sobre el desarrollo mental. A los 9 meses de edad las niñas alimentadas con formulas enriquecidas tuvieron desventajas mentales, pero esto no persistió hasta los 18 meses. (Neurodesarrollo pequeños para edad gestacional)

Cok et al, realizaron un estudio en recién nacidos con parto pretermino o pequeños para edad gestacional en menores de 32 semanas de gestación o menores de 1500 g en Holanda, a los cuales se les aplico un cuestionario a los familiares y un examen para la evaluación cognitiva a los 9 años de edad. Se incluyo a una muestra de 134 recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional y 410 con crecimiento fetal normal, encontrando que la mortalidad neonatal fue significativamente mayor en el grupo con peso bajo aun después de

ajustar la variables confusotas como edad gestacional, sexo, embarazo múltiple y modo de nacimiento (OR 2.56, 95% CI 1.26, 5.26). Los pequeños para la edad gestacional tuvieron mayores desventajas motoras gruesas y disfunción neurológica, pero menor parálisis cerebral que aquellos con peso adecuado a la edad. El desarrollo cognitivo a los 5 años de edad en los recién nacidos pequeños para la edad fue significativamente peor que aquellos normales (OR 2.44,95% CI 1.05, 5.55). A los 9 años de edad los recién nacidos con peso bajo tuvieron mayor necesidad de educación especial (16.4%) que aquellos con peso normal para la edad gestacional (11.9%). (67)

# OBJETIVOS

## Objetivo General

- a) Conocer la mortalidad general de los recién nacidos con peso menor a 2500 g, hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

## Objetivo Secundario

- a) Estimar los principales factores de riesgo de muerte en los recién nacidos menores de 2500 g, hospitalizados, una vez que se ha eliminado el factor de malformación congénita o embarazo múltiple.
- b) Poder desarrollar estrategias de prevención una vez que entendamos los factores de riesgo de muerte para iniciar un programa de erradicación de estos factores.

## **HIPOTESIS**

La mortalidad y morbilidad neonatal se encuentran fuertemente relacionadas con el peso al nacer, sin embargo no solo el peso al nacer influye sobre la evolución neonatal, existen otros factores de riesgo que pueden ser corregidos para mejorar la mortalidad en el grupo de pacientes menores de 2500g de peso al nacer.

## **JUSTIFICACION**

En nuestro hospital no existen estudios previos que evalúen la evolución neonatal de los recién nacidos con peso menor de 2500g.

Es necesario conocer la evolución de los recién nacidos con bajo peso al nacer, así como la evolución neonatal por peso al nacer y semanas de gestación para determinar nuestras estadísticas y conocer nuestro crecimiento.

El conocimiento amplio de los factores de riesgo favorecería el desarrollo de intervenciones para mejorar la sobrevida de este grupo de paciente.



## **MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. En el cual se realizaron dos análisis, uno de tipo descriptivo para conocer la mortalidad en el recién nacido menor de 2500 g, de acuerdo al peso y semanas de gestación al nacer, y un análisis estadístico en el cual se estudiaron los factores de riesgo de muerte en el periodo neonatal de los recién nacidos que ingresaron al servicio de neonatología con peso menor a 2500 g.

### **LUGAR Y TIEMPO DE REALIZACION DEL ESTUDIO**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, el cual es un hospital donde se registran aproximadamente 7000 nacimientos/año, y que cuenta con una sala de neonatología en la cual se tiene un promedio de 1000 a 1200 egresos/año. Se revisaron los expedientes clínicos de las madres de los recién nacidos y de los recién nacidos que ingresaron a servicio con peso menor de 2500 g durante el periodo de Enero a Diciembre del 2005, para una cobertura del estudio de 12 meses.

### **SUJETOS DE ESTUDIO**

Todos los recién nacidos con peso menor a 2500g que requirieron hospitalización en el servicio de neonatología.

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

recién nacidos con peso al nacer menor de 2500g, expediente clínico completo del recién nacido y de la madre.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION PARA OBJETIVO PRINCIPAL.**

Peso al nacer mayor de 2499g, expediente clínico del recién nacido o materno incompleto, recién nacidos gemelares o trillizos, recién nacidos con malformaciones congénitas.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION PARA OBJETIVO SECUNDARIO**

Peso al nacer menor de 2499g, expediente clínico del recién nacido o materno incompleto.

## **DEFINICION DE LAS VARIABLES**

### **PESO AL NACER**

Se divide el peso al nacer de acuerdo a la clasificación de la OMS en recién nacido de bajo peso aquel con peso entre 1500 y 2499g, recién nacido con muy bajo peso al nacer entre 1000 y 1499g, recién nacido con peso extremadamente bajo al nacer entre 800 y 999g y neonato diminuto a aquellos recién nacidos con peso menor a 799g.

### **PESO BAJO AL NACER**

Se define como peso bajo al nacer de acuerdo a la OMS como aquel recién nacido con peso menor a 2500 g, independientemente de su edad gestacional

### **EDAD GESTACIONAL**

Para fines del estudio se dividió a los recién nacidos de la siguiente manera, en menor de 1) 28 SDG, 2) 29 a 31 SDG, 3) 32 a 34 SDG, 4) 35 a 36 SDG y 5) mayor de 37 SDG.

### **PUNTUACIÓN DE APGAR**

Se clasifica como puntuación de Apgar normal a aquel mayor de 7, Apgar bajo menor de 7 al minuto y para fines del estudio en 3 grupos: menor de 7, menor de 5 y menor de 3 al minuto.

## **PUNTUACIÓN DE SILVERMAN ANDERSON**

Se considera como SA normal a aquel con puntuación menor a 4 y como SA anormal aquel con puntuación de 4 o mayor.

## **DIAS TOTALES DE VENTILACIÓN**

Para fines del estudio se dividen en 4 grupos, 1) menor de 3 días, 2) 4 a 7 días, 3) 7 a 14 días y 4) mas de 14 días.

## **SDR (ANTES ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA)**

Síndrome de dificultad respiratoria se define como la presencia de dificultad respiratoria progresiva, presencia de hipoxemia, hipercapnia y acidosis y clasificación radiológica en grados de acuerdo a la severidad: SDR grado II, III o IV.

## **INTUBACION ENDOTRAQUEAL**

Para fines del estudio se tomo como necesidad de intubación solo a aquellos que requirieron el procedimiento durante las primeras 24h, ya sea por dificultad respiratoria progresiva, apnea o asfixia perinatal.

## **SUFACTANTE PULMONAR**

Se definió como aplicación positiva a aquellos que recibieron una sola o dos dosis de surfactante independientemente del tiempo de aplicación, profiláctica o de rescate.

## **SEPSIS TEMPRANA**

Se definió como sepsis temprana a aquel recién nacido con antecedentes maternos infecciosos (RPM >18h, fiebre materna, corioamnioitis, infección de vías urinarias u otras infecciones maternas) manifestaciones clínicas (fiebre, apnea, bradicardia, hipotensión, polipnea), resultados de laboratorio anormales (leucopenia, neutropenia, índice bandas/neutrofilos anormal, plaquetopenia, PCR mayor de 10), y hemocultivo positivo tomado antes de los primeros 3 días de vida.

## **SEPSIS TARDIA**

Se definió como sepsis tardía a aquel recién nacido con manifestaciones clínicas (polipnea, fiebre, vomito, crisis convulsivas, distensión abdominal, apnea, bradicardia, hipotensión), resultados de laboratorio anormales (leucopenia, neutropenia, índice de bandas/neutrofilos anormal, plaquetopenia, PCT mayor de 0.5 o PCR mayor de 10) y hemocultivo positivo tomado después del cuarto día de vida.

## **ENTEROCOLITIS NECROZANTE**

Se definió como enterocolitis positiva, a aquellos pacientes con presencia de características clínicas: vomito, distensión abdominal, residuo gástrico, dibujo de asas, radiografía de abdomen anormal (neumatosi, íleo, asciti, perforación intestinal) y/o características bioquímicas (acidosis, trombocitopenia, hiponatremia). Esto para fines del estudio independiente del grado de enterocolitis de acuerdo a la clasificación de Bell y cols.

## **ESTANCIA EN DIAS**

Para fines del estudio se dividió en 6 grupos, 1) menos de 7 días, 2) de 8 a 14 días, 3) de 15 a 29 días, 4) de 30 a 44 días, 5) de 44 a 60 y 6) mas de 60 días de estancia.

## **INDICE PONDERAL**

Se clasifico en dos grupos, tomando como índice ponderal anormal a aquellos con resultado mayor de 2.6 e índice ponderal normal a aquellos recién nacidos con IP igual o menor a 2.5.

INDICE PONDERAL=  $\text{Peso en gramos} \times 100 / \text{talla cm}^3$

## **TIPO DE RCIU (RETRASO EN CRECIMIENTO INTRUTERINO)**

Se considero como RCIU simétrico a aquellos recién nacidos con (Peso, talla y PC por debajo del percentil 10 para la edad gestacional) y RCIU asimétrico a aquellos con (Peso < percentil 10, pero talla y PC normales). Se clasifico a los

recién nacidos utilizando la tabla de crecimiento para lactantes pretermino de (pendiente).

### **CLASIFICACION DE LOS RECIEN NACIDOS**

Se clasifico a los recién nacidos en PBEG (Peso bajo para edad gestacional) y PAEG (Peso adecuado a la edad gestacional) de acuerdo a las tablas de peso para edad de Jurado García.

### **DEFUNCIÓN**

Se dividió en grupos para evaluación de la mortalidad en, menor de 24 hrs, mayor de 24hrs pero antes de 7 días, y mayor de 7 días.

### **ESCOLARIDAD MATERNA**

Se dividió para fines del estudio en los siguientes grupos: 1) ninguna, 2) primaria, 3) secundaria, 4) preparatoria, 5) profesional, esto independientemente de ser completa o incompleta. No fue posible determinar la escolaridad en años totales debido a que lo historia perinatal de registro no cuenta con este dato.

La presencia de alcoholismo, tabaquismo y toxicomanías para fines del estudio se considero como positiva o negativa independientemente del grado de adicción y cantidad de consumo.

### **CONTROL PRENATAL**

Se tomo como punto de corte para control prenatal positivo a aquellas mujeres que completaron 5 consultas o mas.

### **NUMERO DE GESTACIONES**

Se dividió en 1) primigesta, 2) secundigesta y 3) multigesta, esta última a aquellas mujeres con tres embarazos o más.

### **ABORTO PREVIO**

A la presencia de aborto previo independientemente del numero de estos.

## **ESTEROIDES PRENATALES**

Un resultado positivo fue aquel que recibió una dosis completa o incompleta de esteroides prenatales independientemente del tipo de esteroide y tiempo de aplicación. Este grupo a su vez se dividió en otra variable en esquema completo o incompleto con betametasona, dexametasona o hidrocortisona.

Las patologías maternas se dividieron en dos grupos, el primero que abarcaba las enfermedades hipertensivas del embarazo (Preclamsia severa, leve, eclampsia y síndrome de HELLP), y el otro grupo en otras patologías (Oligohidramnios, Ruptura de membranas de mas de 18hrs, desprendimiento de placenta, embarazo múltiple).

## RESULTADOS

- a) Durante el periodo de estudio que corresponde a Enero- Diciembre del 2005, en el HIES-HIMES, se registraron un total de 6927 recién nacidos vivos.
  
- a) Se registraron 514 recién nacidos vivos con peso menor a 2500 g, que corresponde a 7.4% del total de nacimientos.
  
- b) Ingresaron al servicio de neonatología un total de 325 recién nacidos con peso menor a 2500 g, que corresponde al 63% del total recién nacidos con peso bajo y a un 4.6% del total de nacimientos.
  
- c) Se eliminaron un total de 35 expedientes clínicos. Se tomaron a 290 recién nacidos con peso bajo al nacer como universo de estudio, los cuales se estudiaron dentro del objetivo de mortalidad neonatal general.
  
- d) Para cumplir con objetivo de factores de riesgo de muerte, se eliminaron un total de 75 recién nacidos que no cumplían con los criterios de ingreso (embarazos múltiples, malformaciones congénitas), por lo que el universo de estudio para este análisis se redujo a 215 recién nacidos.

**ANALISIS DE LA MORTALIDAD GENERAL Y SOBREVIDA DE LOS RN CON  
BAJO PESO AL NACER, DE ACUERDO A GRUPOS DE PESO Y EDAD  
GESTACIONAL.**

<b>EDAD GESTACIONAL</b>	<b>&lt; 28 SDG</b>	<b>29 A 31 SDG</b>	<b>32 A 34 SDG</b>	<b>35 A 36 SDG</b>	<b>&gt; 37 SDG</b>
<b>NUMERO TOTAL</b>	<b>19 (6.5%)</b>	<b>36 (12.3%)</b>	<b>140 (48.1%)</b>	<b>70 (24.0%)</b>	<b>26 (8.9%)</b>
<b>MORTALIDAD</b>	<b>18 (94.7%)</b>	<b>15 (41.6%)</b>	<b>25 (17.8%)</b>	<b>1 (1.4%)</b>	<b>5 (19.2%)</b>
<b>SOBREVIDA</b>	<b>5.4</b>	<b>58.4</b>	<b>82.2</b>	<b>98.6</b>	<b>80.2</b>
<b>LETALIDAD</b>	<b>94.7</b>	<b>41.6</b>	<b>17.9</b>	<b>1.4</b>	<b>19.2</b>

Del total de los 290 recién nacidos que ingresaron al estudio de mortalidad, se encontraron 19 (6.5%) recién nacidos <28 SDG, en los cuales el porcentaje de mortalidad fue de 94.7%, un total de 36 (12.3%) recién nacidos entre 29 a 31 SDG fueron encontrados, los cuales presentaron un porcentaje de mortalidad del 41.6%, y una sobrevida del 58.4%.

Aquellos recién nacidos entre las semanas 32 a 34 de gestación fueron 140 (48.1%), grupo en el cual se encontró a la mayor población de los recién nacidos con peso menor a 2500 g, estos recién nacidos presentaron una mortalidad de 17.8% y sobrevida del 82.2%.

Dentro del grupo de recién nacidos entre las semanas 35 a 36 de gestación se reportaron 70 (24.0%) recién nacidos, la tasa de mortalidad fue la mas baja



reportada en el grupo de estudio, encontrándose en 1.4%, y la sobrevida que fue la mas alta en 98.6%.

Los recién nacidos con peso menor a 2500 g, pero edad gestacional de termino (>37 SDG) fueron 26 (8.9%), la mortalidad fue del 19% y la sobrevida del 80.2%.

Llama la atención la mortalidad incrementada en el grupo de pacientes con más de 37 semanas de gestación pero peso menor a 2500 g en comparación con los nacimientos casi a término. Este resultado nos hace pensar en el fuerte impacto que tiene la restricción de peso (RCIU) en la evolución neonatal de estos recién nacidos. Los pacientes que llegan a termino con peso bajo, generalmente ha experimentado condiciones adversas crónicas durante la gestación, son paciente sometidos a hipoxia, con bajas reservas de glucogeno, que generalmente presentan Apgar bajos y se encuentran propensos a asfixia perinatal. Una vez que han logrado salir delante de la etapa aguda, estos pacientes presentan más riesgo de infecciones y desarrollo de ECN en la etapa neonatal, lo que aumenta considerablemente la mortalidad de estos pacientes.

Por lo anterior, los resultados obtenidos nos obligan a mejorar los esfuerzos en los cuidados de los recién nacidos con RCIU, debido a que se ha demostrado su mayor riesgo de mortalidad en la etapa neonatal, independientemente de la edad gestacional con que se presenten.

**ANALISIS DE LA MORTALIDAD GENERAL Y SOBREVIDA EN LOS RECIEN NACIDOS CON PESO BAJO, DE ACUERDO AL PESO AL NACER.**

<b>PESO/ GRAMOS</b>	<b>&lt; 800</b>	<b>800 A 900</b>	<b>1000 A 1499</b>	<b>1500 A 2499</b>
<b>NUMERO DE PACIENTES</b>	<b>12 (4.2%)</b>	<b>20 (6.8%)</b>	<b>67 (23.0%)</b>	<b>192 (65.9%)</b>
<b>MORTALIDAD %</b>	<b>12 (100%)</b>	<b>14 (70%)</b>	<b>20 (29.8%)</b>	<b>18 (9.3%)</b>
<b>SOBREVIDA</b>	<b>0.0%</b>	<b>30.0%</b>	<b>70.8%</b>	<b>90.7%</b>
<b>LETALIDAD</b>	<b>100.0</b>	<b>70.0</b>	<b>29.9</b>	<b>9.4</b>

Una vez que se hace la división de los recién nacidos de acuerdo al peso al nacer, se hace evidente el papel fundamental que implican unos pocos gramos de ganancia de peso en la sobrevida de los recién nacidos, así encontramos en nuestro estudio un total de 12 (4.2%) recién nacidos considerados neonatos diminutos (<800g), los cuales presentaron una mortalidad del 100%.

Aquellos recién nacidos dentro del grupo de peso extremadamente bajo (800-999g), se encontró a 20 pacientes, en los cuales la mortalidad se estimo en 70%, con una sobrevida del 30% únicamente.

Para los recién nacidos con peso al nacer entre 1000 a 1500 g, (grupo de muy bajo peso al nacer) la incidencia fue de 67 (23%) del total de la muestra, encontrando una mortalidad del 29.8% y sobrevida del 70.8%.

Los recién nacidos con peso al nacer entre 1500 a 2499 g fueron 192, constituyendo el mayor grupo de pacientes con el 65.9% del total. En estos paciente los porcentajes de mortalidad se estimaron en 9.3% y la sobrevida en 90.7%.

Así pues los resultados en nuestro servicio están lejos de ser los reportados por unidades de cuidados intensivos de países desarrollados, en los cuales la mortalidad de los recién nacidos de bajo peso 1500 a 2499 g es casi del 1%, y la tasa de supervivencia para los recién nacidos diminutos (<800 g) llega a ser del 40%.

Sin embargo situando los resultados en nuestro entorno, se ha logrado una mejoría considerable de la sobrevida en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. En el 2003, en el trabajo de tesis realizado por la Dra. Casillas R3 y el Dr. Ramírez se reportaba una sobrevida para los menores de 1250 g solo del 15%, por lo que se ha logrado un crecimiento de la sobrevida en 2 años de más del 40%.

Los resultados arrojados en los menores de 800 g nos obligan a tomar en cuenta límites de viabilidad para nuestro servicio, y poder optimizar los recursos humanos, económicos y técnicos en estos pacientes hasta no lograr un mejor soporte tecnológico, necesario para ofrecer una calidad de sobrevida a este grupo complejo de pacientes.

### **MORTALIDAD DE ACUERDO A LA CLASIFICACION ANTROPOMETRICA**

<b>PESO/EDAD</b>	<b>PBEG</b>	<b>PAEG</b>
	<b>134 (46%)</b>	<b>154 (54%)</b>
<b>MORTALIDAD</b>	<b>39/ 134 (29%)</b>	<b>24/157 (15.2%)</b>

Los recién nacidos fueron clasificados de acuerdo al peso para edad gestacional para evaluar la mortalidad, encontramos que 134 RN presentaban peso bajo para la edad gestacional y 154 RN eran normales con concordancia de peso y edad. Un total de 39/134 (29%) pacientes fallecieron en el grupo de PBEG comparado con 24/157 (15.2%) del grupo de PAEG. Esto nos indica una vez más el impacto del peso al nacer sobre la mortalidad neonatal.

## MORTALIDAD DE ACUERDO A LA CLASIFICACION ANTROPOMETRICA

TIPO RCIU	SIMETRICO	ASIMETRICO	SIN RCIU	SIN CLASIFICAR
	22 (7.5%)	78 (26.8%)	140 (48.1%)	51 (17.5%)
MORTALIDAD	7/22 (31.8%)	11/78 (14.1%)	17/ 140 (12.1%)	28/51 (54%)

Realizamos a su vez una clasificación del universo de estudio de acuerdo a la presencia de retraso en crecimiento intrauterino, la prevalencia total de RCIU global fue de 34.3%, este resultado es mayor al reportado por otras publicaciones, el RCIU simétrico se presentó en 22 (7.5%) pacientes, y la mortalidad fue más alta que en el grupo con RCIU asimétrico 7/22 (31.8%) vs. 11/78 (14.1%).

Un gran número de pacientes no tenían somatometría a su ingreso al servicio, llama la atención que la mortalidad en estos pacientes rebasó el 50% (28/51), esto nos hace pensar que este grupo de pacientes con alta mortalidad requirieron de maniobras de reanimación más frecuentemente en la sala de parto, lo que retrasó y en ocasiones obvió la toma del perímetro cefálico y talla.

La mortalidad del grupo de pacientes con RCIU simétrico, también se encontró mayor al de otras series reportadas, esto es un problema grave de salud y la presencia de RCIU en el 34% de los niños que ingresan al servicio nos incrementa la incidencia de una serie de patologías neonatales que se presentan más frecuentemente en este grupo de pacientes, así como una mortalidad más elevada.

## MORTALIDAD DE ACUERDO A LA CLASIFICACION ANTROPOMETRICA

<b>INDICE PONDERAL</b>	<b>IP 2.5 O &lt;</b> 205 (70.4%)	<b>IP 2.6 O &gt;</b> 29 (9.9%)	<b>SIN CLASIFICAR</b> 57 (19.5%)
<b>MORTALIDAD</b>	23/205 (11.2%)	10/ 29 (34.4%)	30/57 (52.6%)

El índice ponderal ayuda a la clasificación exacta de los recién nacidos que tienen RCIU simétrico, así evaluando la talla al nacer se considera que aquellos con IP > 2.6 tendrán restricción del crecimiento simétrico, en nuestros resultados la presencia de IP > 2.6 se presento en 29 (9.9%) pacientes, aproximadamente la mitad que si se clasifica únicamente por las tablas de percentiles, la mortalidad en este grupo llego a 34.4%, similar al grupo de RCIU clasificado por percentiles de peso al nacer.

El uso del índice ponderal nos ayuda a clasificar a los recién nacidos con verdadero RCIU y evaluar el pronóstico y acciones a cuidar durante su desarrollo neonatal. La mortalidad se encuentra más elevada en el grupo con índice ponderal > 2.6.

## ANALISIS ESTADISTICO PARA DETERMINAR FACTORES DE RIESGO DE MUERTE

### CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y PERINATALES

Características seleccionadas de los recién nacidos con peso menor a 2500 g HIES, 2005				
<i>Variable</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>	$\chi^2$ <sup>A/</sup>	<i>Valor de P</i>
<b>Sexo</b>			0,12	0,7331
Masculino	110	51,2		
Femenino	105	48,8		
<b>Peso al nacer (gr)</b>			215,01	<.0001
< 800	7	3,3		
800 - 999	14	6,5		
1000 - 1499	52	24,2		
1500 - 2499	142	66,1		
<b>Semanas de gestación</b>			111,86	<.0001
< 28	13	6,1		
29 - 31	24	11,2		
32 - 34	95	44,2		
35 - 36	62	28,8		
> 37	21	9,8		
<b>Estado</b>			77,40	<.0001
Vivos	172	20		
Defunciones	43	80		
<b>Apgar al nacimiento</b>			226,65	<.0001
5 a 6 al minuto	39	18,1		
3 a 4 al minuto	18	8,4		
0 a 2 al minuto	21	9,8		
Normal, > 7	129	60,0		
Se desconoce	8	3,7		
<b>Clasificación de peso para su edad</b>			0,79	0,3753
Peso bajo	101	47,0		
Peso adecuado	114	53,0		
<b>clasificación de acuerdo a tipo de RCIU</b>			153.7	<.0001
RCIU simétrico	15	6.9		
RCIU asimétrico	65	30.2		
No clasificable	32	14.8		
Sin RCIU	103	47.9		
<b>A/ <math>\chi^2</math> para diferencia de proporciones</b>				

Del total de recién nacidos (215), que cumplieron los criterios de ingreso para cumplir el segundo objetivo del trabajo, se encontró un predominio muy leve del sexo masculino en los pacientes menores de 2500 g, 110 (51.2%) vs. 105 (48.8%), esto no fue significativo ( $p= 0.7131$ )

En cuanto al peso al nacer continuo siendo el peso bajo (1500 a 2449) el que mas predomino en un 66.1% del total. Se encontró valor de ( $p=0.001$ ) para diferencia de proporciones entre los grupos., igual efecto se observo para la edad gestacional, en las que se encontraron 13 pacientes con edad < de 28 SDG (6.1%), 29 a 31 SDG (11.2%), de 32 a 34 SDG (44.2%), de 35 a 36 SDG (28.8%) y mayores de 37 SDG (9.8%).

Se presentaron 43 defunciones en el grupo estudiado, que corresponden a 20% de mortalidad para recién nacidos menores de 2500g sin malformaciones congénitas y productos únicos.

La presencia de Apgar bajo (< 7 al minuto), se presento en el 36.2% de todos los recién nacidos independientemente del peso o estado de prematurez al nacer. Esto podría interpretarse como evidencia no valida, debido a que se estudiaron recién nacidos pretermino, y este grupo generalmente tiene una pobre respuesta motora.

La vía de nacimiento se reporto en un 35.5% vía vaginal y 65% vía cesárea. Mas adelante se reporta el factor protector del nacimiento vía abdominal para los recién nacidos con peso bajo.

## CARACTERÍSTICAS PERINATALES, MENORES DE 2500 G, HIES 2005

<b>Características perinatales de los recién nacidos con peso menor a 2500 g HIES, 2005</b>				
<i>Variable</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>	$\chi^2$ <sup>A/</sup>	<i>Valor de P</i>
<b><i>Control prenatal &gt; 5</i></b>				
Si	82	38.1	345.55	<.0001
No	133	61.8		
<b><i>Ruptura de membranas &gt; 18h</i></b>				
Si	48	22.3	215,01	<.0001
No	165	76.7		
Se desconoce	2	0.93		
<b><i>vía de nacimiento</i></b>				
Parto	76	35.5	126.6	<.0001
Cesárea	138	64.49		
<b><i>Esteroides prenatales</i></b>				
Si	61	28.3	472.4	<.0001
No	154	71.6		
<b><i>Enfermedad hipertensiva del embarazo</i></b>				
Preclampsia severa	32	14.9	226,65	<.0001
Preclampsia leve	7	3.2		
Eclampsia	2	0.93		
HELLP	4	1.87		
Ninguna	169	78.9		
<b><i>Edad materna</i></b>				
< 15	1	.47	143.9	<.0001
15 a 19a	76	35.3		
20 a 24a	67	31.1		
25 a 30a	47	21.8		
31 a 35a	19	8.8		
> 36a	5	2.3		
A/ $\chi^2$ para diferencia de proporciones				

Un control prenatal mayor de 5 consultas, se presentó en 82 (38.1%) del total de pacientes vs. 61.8% sin control prenatal o inadecuado. (p=< 0.001). La presencia de RPM > 18h se encontró en 48 pacientes, 22.3% del total del estudio.

Un total de 61 pacientes, (28.1%) recibieron una o dos dosis de surfactante, sin evaluar el tiempo de administración (profiláctico o rescate). (p=<0.0001).



La presencia de Enfermedad hipertensiva del embarazo se encontró en 45 pacientes (20%), datos similares a los reportado por otras series, que identifican desde 15 hasta 25% de EHE en recién nacidos con peso bajo al nacer.

Se identifico hasta 76 nacimientos, 35.5% del total de menores de 2500 g ocurrieron en madres adolescentes, el resto se presento en la etapa de edad reproductiva 20 a 30ª un 50% de todos los nacimientos. Se reporto (p <0.0001) para la diferencia de proporciones entre los grupos de edad materna.

<b>Características de intervenciones en los recién nacidos con peso menor a 2500 g HIES, 2005</b>				
<b>Variable</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2</math><sup>A/</sup></b>	<b>Valor de P</b>
<b>intubación antes de 24h</b>			18.4	<.0001
Si	76	35.3		
No	139	64.6		
<b>Uso y días de ventilación mecánica</b>			213.9	<.0001
3 o menos	37	17.2		
4 a 7 días	22	10.2		
8 a 14 días	19	8.8		
14 o mas	10	4.6		
Ninguno	127	59.0		
<b>Uso de aminas en primeras 24h</b>			38.5	<.0001
Si	62	28.8		
No	153	71.1		
<b>días de estancia</b>			108.1	<.0001
<7 días	80	37.2		
8 a 14 días	40	18.6		
15 a 29 días	53	24.6		
30 a 44 días	24	11.1		
45 a 60 días	13	6.0		
> 60 días	5	2.3		
<b>Surfactante Pulmonar</b>			79.8	<.0001
Si	42			
No	173			
<b>Exanguinotransfusion</b>			100.6	<.0001
Si	10	4.65		
No	205	95.35		

A/  $\chi^2$  para diferencia de proporciones

Dentro de los resultados se encontró que un 35.3% de los pacientes requirieron intubación endotraqueal durante las primeras 24 horas de vida vs. 64.6% en los cuales no se utilizó ventilación mecánica. ( $p < 0.0001$ ).

El grupo de días de ventilación en el cual se incluyó a más pacientes fue aquel < de 3 días de ventilación 37 (17.2%), este resultado puede ser explicado por las muertes neonatales tempranas. Solo 10 pacientes (4.6%) requirieron de ventilación mecánica asistida por más de 14 días. Los días de uso de ventilación también ha sido uno de los puntos de mejoría respecto a los años previos, en los cuales los recién nacidos de muy bajo peso permanecían intubados por periodos prolongados.

Fue necesario el uso de aminos en 62 pacientes (28.8%), este porcentaje es alto si tomamos en cuenta el total de recién nacidos con peso menor de 1500 g, sin embargo es imposible en base a nuestro resultado determinar si el uso frecuente de aminos es debido a deterioro del paciente, a abuso del medicamento o a falta de tecnología para la valoración hemodinámica de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer.

En el año de estudio, solo a 10(4.65%) pacientes se les realizó exanguinotransfusión.

La aplicación de surfactante pulmonar se realizó en 42 pacientes (19.5%), y no se aplicó en 173 pacientes (80%). La patología pulmonar respiratoria más frecuente en el grupo de estudio fue la Taquipnea transitoria del recién nacido.

**Características de las patologías en los recién nacidos con peso menor a 2500 g HIES, 2005**

<b>Variable</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2</math> A/</b>	<b>Valor de P</b>
<b>SDR</b>			263.5	<.0001
SDR 4	14	6.5		
SDR 3	27	12.6		
SDR 2	17	7.9		
No SDR	156	72.9		
<b>Sepsis temprana</b>			61.5	<.0001
Si	50	23.2		
No	165	76.7		
<b>Sepsis tardía</b>			30.5	<.0001
Si	67	31.1		
No	148	68.8		
<b>Enterocolitis Necrozante</b>			171.5	<.0001
Si	58	26.9		
No	157	73.1		
<b>Hemorragia intraventricular</b>			108.13	<.0001
Si	9	4.19		
No	27	12.56		
Se desconoce	179	83.2		

A/  $\chi^2$  para diferencia de proporciones

## ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MUERTE

*Regresión logística bivariada para factores asociados al riesgo de muerte en neonatos con bajo peso al nacer. HIES, 2005.*

<i>Variable</i>	<i>Odds Ratio A/</i>	<i>χ<sup>2</sup> B/</i>	<i>95% CI OR</i>
<b><i>Peso al nacer (I = 1500 - 2499 g)</i></b>			
—1000 a 1499 g	4,388	11,1407	(1.84, 10.45)
— 800 a999 g	43.66	27.28	(10.585, 180.137)
<b><i>Semanas de gestación (I= &gt;37)</i></b>			
— 29 a 31 SDG	9.50		(1.802, 50.077)
<b><i>Apgar al minuto (I= &gt; 7 o normal)</i></b>			
5 a 6	3.0	4.73	(1.118, 8.433)
3 a 4	7.5	11.97	(2.406, 23.832)
0 a 2	10.8	18.94	(3.702, 31.611)
<b><i>Intubación antes de 24h de vida. (I= si)</i></b>	9.9	32.1	(4.506, 21.752)
<b><i>Días de ventilación mecánica. (I= ninguno)</i></b>			
3 o menos	45.037	44.3	(14.689, 138.079)
4 a 7 días	11.384	14.1	(3.208, 40.404)
8 a 14 días	8.712	9.7	(2.242, 33.854)
Mas de 14 días	6.099	3.9	(1.019, 36.492)
<b><i>SDR (I= si)</i></b>			
SDR grado 4	34.45	8.641	(8.641, 137.34)
SDR grado 3	7.52	2.976	(2.976, 19.005)
SDR grado 2	3.91	1.214	(1.211, 12.635)

Se realizó un análisis de regresión logística para identificación de variables de riesgo de muerte en menores de 2500g, los hallazgos muestran que los pacientes con peso al nacer entre 800 y 999 g presentan un riesgo de muerte de hasta 43 veces más cuando se compara con el peso al nacer entre 1500 a 2499 g. (OR 43.66 95% CI 10.5, 180.13) y aquellos con muy bajo peso al nacer presentan un riesgo de muerte 4.3 veces mayor que los de peso de más de 1500 g (OR 4.38 95% CI 1.84, 10.31).

En cuanto a las semanas de gestación, únicamente fue significativa la edad gestacional entre 29 a 31 SDG, con un riesgo de muerte de 9,5 veces más que cuando se compara con los mayores de 37 semanas de gestación (OR 9.5, 95% CI 1.80, 50.07). Las demás edades estacionales presentaron riesgo elevado, sin embargo una vez realizados los intervalos de confianza los resultados fueron invalidados.

La presencia de Apgar bajo se correlaciono directamente con riesgo de muerte, así los paciente con Apgar 5-6 tuvieron (OR 3.0, 95% CI 1.1, 8.43), aquellos con Apgar 3-4 (OR 7.5, 95% CI 2.40, 23.83) y los que presentaron Apgar menor de 2 al minuto presentaron (OR 10,8, 95% CI 3.70, 31.71).

La presencia de intubación endotraqueal por 3 días o menos se asocio con mayor riesgo de mortalidad (OR 45.03, 95% CI 14.68, 138.07), esto explicado principalmente por las muertes neonatales tempranas de los recién nacidos diminutos y con peso extremadamente bajo.

En cuanto a la presencia de SDR, el riesgo de mortalidad fue mayor en aquellos paciente con grados IV y III de SDR, (OR 34.5, 95% CI 8.64, 137.34). Y (OR 7.52, 95% CI 2.97, 19.00) respectivamente.

## ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MUERTE

*Regresión logística bivariada para factores asociados al riesgo de muerte en neonatos con bajo peso al nacer. HIES, 2005.*

<i>Variable</i>	<i>Odds Ratio A/</i>	<i><math>\chi^2</math> B/</i>	<i>95% CI OR</i>
<i>Surfactante (1=si)</i>	5.129	18.49	(2.435, 10.803)
<i>Sepsis temprana (1=si)</i>	2.754	76.148	(1.341, 5.656)
<i>Hemorragia intraventricular (1=si)</i>	20.793	62.918	(1.903, 227.14)
<i>índice Ponderal (1= IP &lt; 2.5, normal)</i>			
IP > 2.6 o anormal	3.604	60.358	(1.296, 10.021)
<i>RCIU (1= crecimiento normal)</i>			
RCIU simétrico	6.058	91.173	(1.882, 19.503)
<i>Uso de aminos antes de 24h (1= si)</i>	11.750	391.797	(5.432, 25.415)
<i>Uso de antibioticos (1= ninguno)</i>			
Ampicilina- amikacina	4.619	11.729	(1.924, 11.090)
<i>vía de nacimiento (1= parto)</i>			
Cesárea	0.497	4.08	(0.252, 0.979)
<i>No. de gestación (1= multigesta)</i>			
Secundigesta	0.347	4.75	(0.134, 0.898)

*Se examinaron también las variables: sexo, sepsis tardía, enterocolitis, otras patologías pulmonares, estancia en días, hiperbilirrubinemia, m y factores maternos como estado civil, edad materna, control prenatal, ruptura de membranas. Ninguna fue estadísticamente significativa.*

Dentro de las variables estudiadas el uso de surfactante y la sepsis temprana presentaron mayor riesgo de muerte cuando se comparaba con el no uso de surfactante y con los pacientes sin sepsis (OR 5.129, 95% CI 2.435, 10.803) y (OR 2.74, 95% CI 1.341, 5.656) respectivamente. Los pacientes que presentaron hemorragia intraventricular presentaron un riesgo de muerte de (OR 20.79, 95% CI 1.90. 227.3), estos resultados con intervalos de confianza tan amplios pueden ser debidos a que la muestra de nuestro estudio es pequeña y la incidencia de ciertas patologías no fue reportada en todos los recién nacidos del universo.

La presencia de índice Ponderal anormal y RCIU simétrico también se asociaron con riesgo de muerte (OR 3.60, 95% CI 1.296, 10.021) y (OR 6.058, 95% CI 1.882, 19.053).

La necesidad de uso de aminos antes de las 24h de vida también se asocio con riesgo incrementado de muerte (OR 11.75, 95% CI 5.432, 25.415).

En nuestros resultados observamos que el nacimiento por cesárea y el antecedente de embarazo previo (secundigestas) presentaban un factor protector para mortalidad. (OR 0.497, 95% CI 0.252, 0.979) y (OR 0.347, 95% CI 0.134, 0.898).

Se examinaron intencionalmente otras variables mencionadas como de riesgo como son Enterocolitis necrozante, sepsis tardía, factores maternos como edad, escolaridad y el uso de esteroides prenatales, sin embargo los resultados no fueron significativos por lo que no se incluyen en las graficas de descripción.

## **ANALISIS FINAL**

Se realizo un ajuste de los factores confusores para las variables significativas mencionadas anteriormente por medio de una regresion logistica multivariada, encontrando como resultado una vez eliminados los confusores que los factores de riesgo asociado a muerte más significativos fueron:

- a) **Peso al nacer entre 800-999g con (OR 32.387, 95% CI 4.99, 210.09).**
- b) **Tres o menos días de ventilación con (OR 21.46, 95% CI 5.298, 89.996)**
- c) **Hemorragia intraventricular (OR 19.358, 95% CI 1.102, 340.090).**
- d) **Uso de aminos en las primeras 24h de vida.(OR 4.265, 95% CI 1.2,15.0)**

## REGRESION LOGISTICA MULTIVARIADA, ELIMINADO VARIABLES CONFUSORAS

<b>Regresion logistica bivariada final, con eliminacion retrograda de factores confusores de mortalidad, en RN menores de 2500g, HIES 2005.</b>			
<i>Variable</i>	<i>Odds Ratio B/</i>	<i>χ<sup>2</sup> C/</i>	<i>95% CI OR</i>
<b>Peso al nacer (1 = 1500 a 2499 g)</b>			
– 800 a 999 g	32,387	13,2898	(4.99, 210.09)
<b>Ventilacion mecanica y dias de ventilacion (1= ninguno)</b>			
3 o menos dias de ventilacion	21.46	21.79	(5.298, 86.996)
<b>Hemorragia intraventricular (1= no)</b>			
Si	19.358	6.671	(1.102, 340.090)
<b>Uso de aminas primeras 24h (1= no)</b>			
Si	4.265	5.063	(1.206, 15.089)
<b>Datos basados en una muestra efectiva de 215 RN con peso menor a 2500 g, (43 defunciones/172 vivos)</b>			
<b>Razon de momios ajustada por: (Sexo, Peso, Semanas de gestacion, Apgar, Intubacion, Uso de ventilacion, SDR, Uso de surfactante, Hemorragia intraventricular, Indice ponderal, RCIU, Uso de aminas, Uso de antibioticos, Via de nacimiento y Numero de gestacion).</b>			
<b>El procedimiento de eliminacion hacia atras fue usado para seleccionar la variables a entrar en el modelo final.</b>			
<b>C/ χ<sup>2</sup> de Wald para coeficientes individuales.</b>			



## DISCUSION

- a) En el presente estudio, la mortalidad general para el recién nacido menor de 2500 g es de 128 por cada 1000 RN vivos en nuestro hospital.
- b) El mayor número de defunciones se presenta en aquellos recién nacidos con peso menor de 1000g y menores de 31 SDG, presentando un porcentaje de letalidad de hasta 81%.
- c) En el año 2005 se redujo la mortalidad neonatal en los recién nacidos con peso **800 a 999 g** y aquellos con peso de **1000 a 1499g**, los cuales actualmente presentan una sobrevida de **30% y 70.8%** respectivamente, en comparación con el año 2003 en el cual la sobrevida del recién nacido menor de **1249 g** era del **15%**.
- d) En el presente estudio solo el peso al nacer entre 800 – 1499 g, y la edad gestacional entre 29 y 31 SDG tuvieron significancia estadística en la RM cruda como factores de riesgo de muerte, sin embargo ambos presentaron intervalos de confianza amplios, lo que puede traducir el tamaño de la muestra. Las otras edades gestacionales también presentaron una RM elevada, sin embargo sus intervalos de confianza invalidaron el resultado.
- e) El Apgar bajo al minuto, la necesidad de intubación en las primeras 24 h y el uso de surfactante pulmonar podrían estar asociados con el resultado significativo de RM cruda del SDR gdo IV como factor de riesgo de muerte de hasta (RM 34.9 IC 95% 8.641, 137.34).
- f) La presencia de sepsis temprana tuvo una RM cruda de 2.7 con (IC 95% 1.341, 5.656), sin embargo llama la atención que la sepsis tardía que se consideraría como infección nosocomial no represente un factor de riesgo de muerte.

- g) La vía de nacimiento abdominal ofrece un factor protector aparente con una RM cruda 0.347 (IC 95% 0.252, 0.979), por lo que se debe reevaluar el motivo por el cual se manejo el nacimiento vía vaginal en los otros pacientes.
  
- h) Llama la atención que aquellos RN con IP y RCIU que presentan un riesgo de muerte de 3.604 (IC 95% 1.296, 10.021) y 6.058 (IC 95% 1.882, 19.503), al momento del ajuste se invalidan
  
- i) Una vez ajustadas todas las variables significativas solamente el peso al nacer entre 800 – 900 g, la presencia de hemorragia intraventricular, la necesidad de uso de aminas dentro de las primeras 24h y la ventilación menor de 3 días se asociaron como factores reales de riesgo de muerte.
  
- j) Que nos traduce? Todas las variables significativas del estudio están fuertemente asociadas a un estado **hemodinámico disfuncional** en el recién nacido, con consecuencias graves y repercusiones letales inmediatas, que llevan al uso de intervenciones necesarias que se asocian con mortalidad en este grupo de pacientes.
  
- k) El estado de gravedad al ingreso independientemente de la edad gestacional y peso, se asocia fuertemente con riesgo de muerte.
  
- l) Es obligatorio en el personal medico del hospital el realizar la antropometría correspondiente en cada recién nacido, en aquellos con situaciones de gravedad debe realizarse una vez estabilizado el paciente.
  
- m) Medidas de prevención dirigidas específicamente a mejorar los factores perinatales que llevan a disfunción hemodinámica en el recién nacido, principalmente trauma obstétrico en el pretermino, asfixia perinatal,

acidosis metabólica secundaria, que traducen clínicamente Apgar bajo, intubación rápida (antes de 24h) y uso de aminas (?).

n) Enfocar los esfuerzos al control del estado hemodinámico en los recién nacidos con peso menor a 2500 g. Es necesario que el servicio cuente con brazaletes de medición de acuerdo a peso del paciente.

o) *Aminas (Realmente necesarias por la gravedad del paciente o abuso de las mismas y repercusión secundaria?)*

p) Es necesario la planeación de un estudio similar con un tamaño de muestra mayor para ajustar los intervalos de confianza y buscar intencionadamente otros factores de riesgo descritos en la literatura.

q) Con los resultados encontrados es necesario establecer líneas de investigación dirigidas a controlar los factores de riesgo potenciales descritos en el presente estudio.

r) La neonatología una de las ramas de la medicina que mas crecimiento científico y técnico ha tenido en los últimos años, es necesario contar con el equipo humano y tecnología adecuada para disminuir la mortalidad neonatal general y ofrecer sobre todo una **sobrevida de calidad**.

## **GLOSARIO**

### **PESO AL NACER**

Se divide el peso al nacer de acuerdo a la clasificación de la OMS en recién nacido de bajo peso aquel con peso entre 1500 y 2499g, recién nacido con muy bajo peso al nacer entre 1000 y 1499g, recién nacido con peso extremadamente bajo al nacer entre 800 y 999g y neonato diminuto a aquellos recién nacidos con peso menor a 799g.

### **PESO BAJO AL NACER**

Se define como peso bajo al nacer de acuerdo a la OMS como aquel recién nacido con peso menor a 2500 g, independientemente de su edad gestacional

### **EDAD GESTACIONAL**

Para fines del estudio se dividió a los recién nacidos de la siguiente manera, en menor de 1) 28 SDG, 2) 29 a 31 SDG, 3) 32 a 34 SDG, 4) 35 a 36 SDG y 5) mayor de 37 SDG.

### **SDG**

Semanas de gestación cumplidas al momento del nacer de acuerdo a la valoración de Capurro.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Ballabriga A: Crecimiento intrauterino. An Esp Pediatr 1995; 70: 91-7.**
- 2) Metcoff J: Clinical assessment of nutritional status at birth. Pediatr Clin N Am 1994; 41: 875-91.**
- 3) Ballabriga, Carrascosa: Nutricion en la infancia y la adolescencia.**
- 4) Carrascosa A. Ballabriga A. Crecimiento intrauterino. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, Eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, 2ª Edición. Barcelona: Doyma; 2000. p. 131-153.**
- 5) Hernández Rodríguez M.: Regulación del crecimiento intrauterino, Bol Pediatr 2004; 44: 206-211.**
- 6) Iwamoto HS, Murray MA, Chernausek SD: Effects of acute hypoxemia on insulin-like growth factors and their binding proteins in fetal sheep. Am J Physiol 1992; 263: E1151-E1156.**
- 7) Handwerger S: The physiology of placental lactogen in human pregnancy. Endocrinol Rev 1991; 12: 329-36.**
- 8) Mirlesse V, Frankerne F, Alsat E y cols: Placental growth hormone levels in normal and pregnancies with intrauterine growth retardation. Pediatr Res 1993; 34: 439-42.**

- 9) Chowen JA, Evain-Brion D, Pozo J y cols: Decreased expression of placental growth hormone in intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1996; 39: 736-9.
- 10) Gomez Roig, Diagnostico prenatal del retraso en el crecimiento intrauterino mediante marcadores bioquimicos, tesis doctoral, Universidad de Barcelona, 2002.
- 11) Gluckman PD, Harding JE. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1997;48 Suppl 1:11-16.
- 12) Chevallier B, Lagarde A, Degrelle H, Belaisch-Allart J, Giraudet P, Gallet JP. Insulin-like growth factor binding protein 1 level in amniotic fluid: correlation with birth weight. *Biol Neonate* 1998;73:404-406.
- 13) Chard T. Insulin-like growth factors and their binding proteins in normal and abnormal human fetal growth. *Growth Regul* 1994;4:91-100.
- 14) Klauwer D, Blum WF, Hanitsch S, Rascher W, Lee PD, Kiess W. IGF-I, IGF-II, free IGF-I and IGFBP-1, -2 and -3 levels in venous cord blood: relationship to birthweight, length and gestational age in healthy newborns. *Acta Paediatr* 1997;86:826-833.
- 15) Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV, Dieguez C, Casanueva FF. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinol* 1997 Oct;138:4501-04.
- 16) Hauguel-de Mouzon S, Leperq J. Placental leptin and pregnancy pathologies. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29:534-537.

- 17) Sabogal JC, Munoz L. Leptin in obstetrics and gynecology: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:225-230.
- 18) Wardlaw Tessa, Low Birthweight, Country, Regional and global estimates. *World Health Organization*, 2004.
- 19) Pojda J, Kelly L. et al. Low Birthweight. *ACC/SCN Workshop* 2000.
- 20) Aguila A, et al. Recien nacido de muy bajo peso, situacion actual. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2000;65(2): 138-142
- 21) Shah P, Ohlsoon A. et al. Literature Review of Low Birth Weight, Including Small for Gestational Age and Preterm Birth. *Toronto Public Health* 2002.
- 22) Velazquez N, Yunes-Zarraga JL, Recien nacidos con bajo peso: Causas, problemas y perspectivas a futuro. *Bo Med Hosp. Infant*, 61 (1): 73-86.
- 23) Ehrenkranz RA, Younes N et al. Papile La Longitudina growth of hospitalized very low weight infants. *Pediatrics* 1999;104(2): 280-89.
- 24) Murguia de Sierra T, Vazquez Solano E. El Recien nacido de muy bajo peso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006;63(2):4-7.
- 25) Hinojosa Perez J, Pi;a Ceballos VM, et al. Morbi-mortalidad del recien nacido con peso menor de 1,500 g en Monterrey, Nuevo Leon. *Bol Med Hosp. Mex* 2003;60(4):571-578.

- 26) Kramer MS, Platt R, Yang H, Joseph KS, Wen SW, Morin L et al. Secular trends in preterm birth: a hospital-based cohort study. *JAMA* 1998;280:1849-54.
- 27) Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology* 2000;11:512-18.
- 28) Zhu BP, Haines KM, Le T, McGrath-Miller K, Boulton ML. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes among white and black women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1403-10.
- 29) Fuentes-Afflick E, Hessel NA. Interpregnancy interval and the risk of premature infants. *Obstet Gynecol* 2000;95:383-90.
- 30) Shiono PH, Rauh VA, Park M, Lederman SA, Zuskar D. Ethnic differences in birthweight: The role of lifestyle and other factors. *Am J Pub Health* 1997;87:787-93.
- 31) Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;98:379-85.
- 32) Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. *BJOG* 1985;92:921-28.
- 33) Collins JW, Jr., David RJ. The differential effect of traditional risk factors on infant birthweight among blacks and whites in Chicago. *Am J Public Health* 1990;80:679-81.
- 34) Dubay L, Joyce T, Kaestner R, Kenney GM. Changes in prenatal care timing and low birth weight by race and socioeconomic status: implications for the Medicaid expansions for pregnant women. *Health Services Research* 2001;36:373-98.



- 35) Miller HS, Lesser KB, Reed KL. Adolescence and very low birth weight infants: a disproportionate association. *Obstet Gynecol* 1996;87:83-88.
- 36) Orvos H, Nyirati I, Hajdu J, Pal A, Nyari T, Kovacs L. Is adolescent pregnancy associated with adverse perinatal outcome? *J Perinat Med* 1999;27:199-203.
- 37) Slap GB, Schwartz JS. Risk factors for low birth weight to adolescent mothers. *J Adol Health Care* 1989;10:267-74.
- 38) Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.
- 39) Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.
- 40) Kramer MS. Nutritional advice in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.
- 41) Kramer MS. High protein supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.
- 42) Kramer MS. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.

- 43) Rasmussen K. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron- deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? *J Nutr* 2001;131:S590-601.
- 44) Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.
- 45) Kirchengast S, Hartmann B, Schweppe KW, Husslein P. Impact of maternal body build characteristics on newborn size in two different European populations. *Hum Biol* 1998;70:761-74.
- 46) Kirchengast S, Hartmann B. Maternal prepregnancy weight status and pregnancy weight gain as major determinants for newborn weight and size. *Ann Hum Biol* 1998;25:17-28.
- 47) Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract* 1999;48:885-92.
- 48) McGregor JA, French JI. Bacterial vaginosis and preterm birth. *N Engl J Med* 1996;334:1337-38.
- 49) Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *New Engl J Med* 2001;345:487-93.
- 50) Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 1.

- 51) Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.
- 52) Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1
- 53) King J, Flenady V. Antibiotics for preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 1.
- 54) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: The ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001;357:989-94.
- 55) Perkins SL, Belcher JM, Livesey JF. A Canadian tertiary care centre study of maternal and umbilical cord cotinine levels as markers of smoking during pregnancy: relationship to neonatal effects. *Can J Pub Health* 1997;88:232-37.
- 56) Lumley J. Stopping smoking. *BJOG* 1987;94:289-92.
- 57) Abel EL. Smoking during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring. *Hum Biol* 1980;52:593-625.
- 58) Nordentoft M, Lou HC, Hansen D, Nim J, Pryds O, Rubin P et al. Intrauterine growth retardation and premature delivery: the influence of maternal smoking and psychosocial factors. *Am J Public Health* 1996;86:347-54.
- 59) Meadow W, Reimshisel T, Lantos J. Birth weight-specific mortality for extremely low birth weight infants vanishes by four days of life: Epidemiology and ethics in the neonatal intensive care unit.

- 60) Guijarro Ponce JA, Manzano Villalba MA, Ferragut Marqués MA, Usandizaga Calparsoro M. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 54-60.
- 61) Cidras Pidre, Gonzales Azpeitia et al. Estudios de mortalidad perinatal de los recién nacidos de muy bajo peso. *BSCP Can Ped* 2000; 24- n° 3:191-200.
- 62) McIntire D, Bloom SL et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234-8.
- 63) Regev RH, Ayala L. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003;143:186-91.
- 64) Simchen MJ, Beiner ME. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17(4) 187-192.
- 65) Garite TJ, Clarck R. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:481-7.
- 66) Zaw W, Gagnon R. The Risks of Adverse Neonatal Outcome Among Preterm Small for Gestational Age Infants According to Neonatal Versus Fetal Growth Standards. *Pediatrics* 2003;111;1273-1277.
- 67) Kok JH. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *B J Obstet Gynecol* 1998;105:162-68.