

11249

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

4



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**RIESGO PARA MORBILIDAD Y MORTALIDAD
EN EL HIJO DE MADRE CON ENFERMEDAD HIPERTENSIVA
INDUCIDA POR EL EMBARAZO**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN:**

NEONATOLOGÍA

**PRESENTA:
DR. ULISES BLAZ RODRÍGUEZ**

**PROFESOR TITULAR:
DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA**

**ASESOR:
DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO**



INPer

MÉXICO, D.F. SEPTIEMBRE 2002.



Universidad Nacional
Autónoma de México



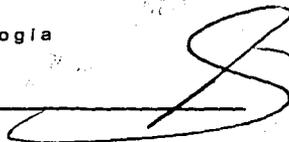
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**TESIS
FALLA
DE
ORIGEN**



**Riesgo para Morbilidad y Mortalidad
en el Hijo de Madre con Enfermedad Hipertensiva
Inducida por el Embarazo.**

Se autoriza el presente trabajo de Tesis.

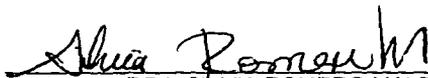
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA



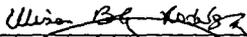
DR. RUBÉN BOLAÑOS ANCONA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA



DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO
ASESOR DE TESIS



DR. ULISES BLAZ RODRÍGUEZ
TESISTA

DEDICATORIA

A MIS PADRES:

Por haberme dado la vida, por haberme formado creyendo en mí y en la humanidad.

A MIS HERMANOS:

A Emmanuel, Héctor, Sergio y Cristina por su apoyo y motivación.

A Francisco que aunque se encuentre ausente es un verdadero ejemplo y guía.

A MIS VIEJOS AMIGOS

Y COMPAÑEROS DE PROFESIÓN:

A Edgar e Isabel, futuros padres; a Oscar y Maricela, a Verónica y Arturo.

A Piedad con todo mi afecto aunque nos encontremos tan distanciados.

A Rocío, Leticia, Víctor y Laura por el camino que tenemos en común.

A MAGDALENA:

Por tu comprensión y tu amor.

Gracias por ser mi alegría y mi motivo de superación e inspiración.

A LOS QUE HAN SIDO UN APOYO DURANTE ÉSTOS 2 AÑOS:

A Alma, por tu gran amistad y tu apoyo en momentos difíciles.

A mis compañeros residentes.

Al personal de Enfermería, Inhaloterapia Trabajo Social, y Secretarial.

A LA DRA. SILVIA ROMERO:

Por su asesoría, apoyo, enseñanzas y paciencia.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
CAPÍTULO I:	
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVOS.....	15
HIPÓTESIS.....	15
CAPÍTULO II:	
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	16
METODOLOGÍA.....	16
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NO INCLUSIÓN.....	17
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	18
DEFINICIONES OPERACIONALES.....	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	32
CAPÍTULO III:	
RESULTADOS.....	33
CAPÍTULO IV:	
DISCUSIÓN.....	38
CAPÍTULO V:	
CONCLUSIONES.....	44
ANEXOS.....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	49

RESUMEN

Introducción: se realizó un estudio descriptivo para la determinación del riesgo de morbilidad y mortalidad en el hijo de madre con Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo (EHIE), de forma comparativa a hijos de madres sanas. El estudio realizado fue una cohorte comparativa retrospectiva realizada en el Instituto Nacional de Perinatología de la Secretaría de Salud, en cortes realizados del 1º. de enero al 31 de diciembre de 1998 y del 1º. de enero al 31 de diciembre de 2001. **Material y Métodos:** se revisaron los expedientes clínicos de 1,178 pacientes, con 589 casos y 589 controles, pareados por Edad Gestacional; se emplearon como Criterios de Inclusión para los Casos la presencia de EHIE materna diagnosticada y estadificada en el Instituto, y nacimiento de los neonatos en el período de estudio, mientras para el grupo de Controles el diagnóstico materno de Sana y nacimiento en el período de estudio; Criterios de No Inclusión: para el ambos grupos, la existencia de Expediente neonatal o materno incompleto. Las variables del estudio fueron: 1) Maternas: edad, control prenatal, gestaciones, tipo de EHIE y periodicidad de la misma, coexistencia con enfermedades maternas preexistentes (diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica) o intercurrentes con el embarazo (diabetes gestacional), alteraciones placentarias: desprendimiento prematuro de placenta normoinsera o insuficiencia placentaria, tratamiento médico durante la gestación con antihipertensivos, esteroides y/o anticonvulsivantes; 2) Neonatales: sexo, edad gestacional, somatometría neonatal (peso, longitud supina, perímetro cefálico), troficidad del neonato, presencia de retraso del crecimiento intrauterino así como su tipo, días de hospitalización; 3) Morbilidad Neonatal: asfixia neonatal, alteraciones respiratorias, neurológicas, digestivas, cardiovasculares, hematológicas y/o metabólicas, así como sepsis neonatal; 4) Mortalidad. **Análisis Estadístico:** los datos se captaron en una Base de Datos Excel y el procesamiento se realizó con el Programa SPSS; se realizaron medidas de tendencia central y desviación estándar para variables

cuantitativas continuas y discretas, para las ordinales se empleó mediana y para las nominales frecuencias y Riesgo Relativo con Intervalo de Confianza del 95%, así como T de Student y Ji^2 . *Resultados:* se revisaron 1,178 expedientes clínicos maternos y neonatales, encontrándose 387 casos de EHIE leve, 137 de EHIE severa, 16 de Eclampsia y 7 de Síndrome de HELLP; en relación a la vía de resolución del embarazo, la vía de resolución electiva y urgente más empleada para las madres con EHIE es la cesárea; la distribución por género no tuvo diferencias estadísticamente significativas, con 282 casos y 307 controles masculinos *versus* 276 casos y 313 controles femeninos; del total, 25 casos y 10 controles cursaron con insuficiencia placentaria con calcificaciones, mientras 2 casos y 7 controles cursaron con desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, donde los casos con insuficiencia placentaria se relacionaron con coexistencia con diabetes mellitus o gestacional. No se presentaron efectos secundarios neonatales por la medicación materna. En relación con la morbilidad, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para alteraciones neurológicas (encefalopatía hipóxico-isquémica y hemorragias intraventriculares), hipoglucemia, poliglobulia, trombocitopenia, hipomagnesemia, y asfisia perinatal. No existe diferencia estadísticamente significativa para RCIU, alteraciones respiratorias, patología digestiva (enterocolitis necrosante y otras), anemia, leucopenia, hipocalcemia, hiponatremia, hipokaliemia, hiperbilirrubinemia, persistencia del conducto arterioso ni sepsis neonatal. En relación a la mortalidad, no existe diferencia estadísticamente significativa. *Conclusiones:* se corroboraron las observaciones existentes en la literatura acerca de un mayor riesgo en la población de hijos de madres con EHIE para desarrollar alteraciones metabólicas y hematológicas excepto la Hiperbilirrubinemia, así como el efecto protector sobre alteraciones respiratorias y digestivas; se espera que los resultados sirvan para orientar el escrutinio y manejo de éstos pacientes en relación con las alteraciones para las que tienen más predisposición.

Palabras clave: Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo, Morbilidad, Mortalidad.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE), es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal a nivel mundial. No se conoce la morbilidad precisa en el momento actual, sin embargo se calcula entre el 6 y el 8% de todos los embarazos, principalmente al término de la primera gestación (85%), ocurriendo en el 14-20% de las gestaciones múltiples. Ésta alteración se puede presentar también en las madres que cuentan con el antecedente de hipertensión arterial sistémica crónica preexistente. Su impacto en el recién nacido cubre un rango muy amplio de alteraciones que van desde la prematurez, pobre desarrollo fetal, peso bajo para la edad gestacional, hasta el incremento de la mortalidad directa, relacionándose como causa de óbitos (en series norteamericanas hasta del 37%) y muertes neonatales tempranas; por otro lado, en los neonatos que sobreviven se presenta una morbilidad asociada principalmente a alteraciones metabólicas, neurológicas, hematológicas e inmunológicas, así como digestivas. Sin embargo, éstos datos han sido reportados en trabajos descriptivos o series de casos, existiendo pocos estudios comparativos que permitan conocer la incidencia de la morbilidad y la mortalidad de los hijos de madres con EHIE confrontada con la que presentan los hijos de madres sanas de la misma edad gestacional; por otro lado, la existencia de nuevas terapéuticas médicas para la EHIE materna o intervenciones como la administración de fármacos para maduración pulmonar fetal, probablemente modifiquen los perfiles de incidencia de la morbilidad y la mortalidad neonatal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EHIE es reportada a nivel mundial como la primera causa de morbi-mortalidad perinatal. Su impacto en el recién nacido cubre un rango muy amplio de alteraciones que van desde la prematuridad, pobre desarrollo fetal, peso bajo para la edad gestacional, incremento de la mortalidad directa; por otro lado, en los neonatos que sobreviven se presenta una morbilidad asociada principalmente a alteraciones metabólicas, neurológicas, hematológicas, inmunológicas, y digestivas.

En el Instituto Nacional de Perinatología de la Secretaría de Salud de México (unidad hospitalaria de 3°. Nivel) existe una prevalencia del 6% (aproximadamente 300 pacientes por año). Los recién nacidos de éstas madres son sometidos a procedimientos de escrutinio para la detección de alteraciones metabólicas y hematológicas asociadas a la patología materna, puesto que en la literatura se reporta una morbi-mortalidad incrementada en éstos neonatos con respecto al resto de la población general; sin embargo, la mayor parte de la literatura existente son estudios descriptivos que si bien reflejan la morbilidad del hijo de madre con EHIE en relación con alteraciones neurológicas, hematológicas, metabólicas, respiratorias o digestivas, no reflejan el riesgo que tienen para desarrollarla, con respecto a los hijos de madre sin patología asociada a la gestación, lo que no permite determinar el riesgo de los primeros a desarrollar alguna morbilidad. Consideramos necesario comparar a los recién nacidos hijos de madres con EHIE con hijos de madres sanas, pareados por edades gestacionales iguales, con el objeto de determinar los riesgos para éstos pacientes y orientar su escrutinio y manejo de manera fundamentadamente más dirigida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los recién nacidos hijos de madre con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, tienen un riesgo mayor a enfermar que los recién nacidos hijos de madre sin patología asociada?

CAPITULO I

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo, término con el que actualmente se nombra la entidad nosológica antes conocida en la literatura médica como Preeclampsia-Eclampsia o Toxemia Grávidica^{1,2}, se define por el Comité Americano de Salud Materna como un padecimiento que complica el embarazo después de la Semana 20 de Gestación y hasta 14 días posteriores al inicio del puerperio, que se caracteriza por hipertensión arterial, edema, proteinuria, y en casos severos crisis convulsivas o estado de coma³, denominándose en éstas últimas dos situaciones clínicas como Eclampsia.

Se sabe que la EHIE, siglas con las que se denominará en el presente texto a la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, puede ocasionar en el producto alteraciones tales como: prematuridad⁴, pobre desarrollo fetal⁵, peso bajo al nacimiento⁶, e incremento en el número de óbitos y muertes neonatales, así como trastornos metabólicos, hematológicos e inmunológicos, condicionando además secuelas neurológicas.

A pesar de que la EHIE ha sido estudiada extensamente, se desconoce su origen; las hipótesis existentes se han enfocado al papel de las hormonas endógenas, desnutrición, factores inmunológicos, hereditarios, óxido nítrico y otras. Asimismo, la Clasificación clínica de la EHIE ha sufrido diversas modificaciones. La Clasificación del Comité de Terminología del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología de 1972, divide los estados hipertensivos asociados al embarazo en 5 categorías a saber: 1) Hipertensión arterial gestacional (o hipertensión arterial inducida por el embarazo), definida como la aparición de hipertensión arterial en la segunda mitad del embarazo o en las primeras 24 horas del puerperio, sin edema ni proteinuria, y que

persiste dentro de los primeros 10 días posteriores a la terminación del embarazo; 2) Preeclampsia, definida como hipertensión arterial, edema y proteinuria; 3) Eclampsia, definida como el desarrollo de convulsiones y/o estado de coma en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia, en ausencia de otras causas de convulsiones; 4) Hipertensión arterial crónica, definida como hipertensión arterial de cualquier etiología; el término incluye pacientes con hipertensión arterial preexistente al embarazo; 5) Preeclampsia o eclampsia sobreagregada, definida como el desarrollo de preeclampsia o eclampsia en pacientes con hipertensión arterial crónica diagnosticada. La clasificación de severidad de la EHIE se realizó con base al Comité Americano de Salud, clasificándose como Leve y Severa exclusivamente⁷, por carecer el término Moderado de una significación clínica ni ofrecer pautas terapéuticas diferentes a las empleadas en el caso de la Leve y Severa. Ambos términos (EHIE leve y severa) a su vez se corresponden con los términos de EHIE sin Proteinuria Significativa y EHIE con Proteinuria Significativa en la Clasificación Internacional de Enfermedades, revisión 2000³⁷.

Como se ha hecho notar, la EHIE es un padecimiento presente en la segunda mitad del embarazo y por definición posterior a la semana 20 de la gestación, sin embargo puede presentarse antes de ese tiempo en dos condiciones clínicas específicas: enfermedad trofoblástica gestacional o embarazos múltiples. Se han identificado factores de riesgo que incrementan la probabilidad de presentar EHIE, siendo los principales: nivel socioeconómico bajo (escolaridad menor a 6 años, lo que condiciona en una gran proporción bajo nivel económico que repercute en el aspecto nutricional); madres solteras; historia familiar de EHIE; antecedente de EHIE en gestación previa; edad menor de 20 años o mayor de 35 años; primera gesta; multiparidad (más de 5 gestaciones previas); embarazo múltiple; enfermedad trofoblástica gestacional; polihidramnios; hipertensión arterial de cualquier origen; diabetes mellitus; enfermedad renal crónica; enfermedades autoinmunes⁹.

Una vez establecida la EHIE en una madre gestante, las consecuencias sobre el neonato pueden ser muy diversas, y las manifestaciones implican las que se mencionan a continuación.

Prematurez. Asociada a la severidad de la enfermedad, por dos mecanismos principalmente: disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario secundario al vasoespasmo generalizado característico de la enfermedad, o secundariamente a la falta de control de las cifras tensionales maternas, lo que obliga al obstetra a interrumpir el embarazo. Recientemente se ha encontrado que la mayoría de los neonatos de pretérmino menores de 1000 gramos de peso son hijos de madres con EHIE bajo control médico en centros de tercer nivel de atención²⁹.

Peso bajo para la edad gestacional y Retraso en el Crecimiento Intrauterino. La disminución en la perfusión uteroplacentaria secundario al vasoespasmo generalizado puede ocasionar hipoxia fetal, así como retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU)^{6,10}. Este tipo de retraso en el crecimiento es generalmente asimétrico (con perímetro cefálico y talla limitados, con afectación más severa de ésta); la incidencia del RCIU se ha reportado en 8.7% de mujeres con EHIE¹¹, incrementándose el porcentaje hasta 18% al iniciar más tempranamente la hipertensión, y disminuyendo hasta 5.6% cuando se presenta de forma más tardía; ésta es la alteración más común descrita en la literatura¹². Actualmente existe la evidencia de que el óxido nítrico (NO por sus siglas en inglés), juega un papel en el embarazo; el NO se sintetiza de la L-arginina por mediación de la NO-sintetasa, la que puede existir en 2 isoformas: calcio-dependiente o calcio-independiente. Ambas isoformas se encuentran en las vellosidades de la placenta, encontrándose la actividad más alta durante el primer trimestre, con alteraciones del metabolismo del NO en las vellosidades de las mujeres gestantes con EHIE y productos con RCIU; Sooranna SR y cols sugieren que las alteraciones de la NO-s pueden jugar un

papel en la fisiopatología de la EHIE y el RCIU, si bien ésta no se ha establecido¹³.

Efectos sobre aparato cardiovascular. La consecuencia hemodinámica más frecuente en la madre con EHIE es una reducción del volumen plasmático, lo que puede provocar una perfusión regional disminuida e incrementa el riesgo de choque hipovolémico si ocurre hemorragia, teniendo consecuencias desastrosas que pueden conducir a desprendimiento prematuro de placenta y muerte fetal. La hipovolemia materna tiene repercusión sobre el neonato, encontrándose por Doppler *in utero* que el feto presenta disminución del flujo sanguíneo de su aorta descendente y vena umbilical¹⁴, en éste último caso también por la resistencia elevada en los vasos sanguíneos maternos; uno de los mecanismos posiblemente implicados es la influencia sobre la vasculatura fetal de los niveles de renina materna, encontrados en arterias y vena renal¹⁵. En lo que respecta a la persistencia del conducto arterioso en el neonato pretérmino, situación clínicamente compatible con la prematuridad, se ha encontrado una frecuencia disminuida, explicándose por el bajo flujo sanguíneo uteroplacentario, y actualmente asociado con la teoría de la influencia del NO materna, pues se ha observado en estudios animales con ratas que al inhibirse su producción, se reducen los calibres de los vasos sanguíneos de los fetos de las ratas¹⁶. Finalmente, se han reportado cifras tensionales incrementadas en extremidades inferiores de los neonatos durante las primeras horas de vida, si bien su significación clínica no ha sido bien establecida¹⁵.

Efectos neurológicos. La hipertensión arterial y el retardo del crecimiento intrauterino favorecen la maduración fetal cerebral, llegándose a encontrar un incremento en la maduración cerebral de 2 semanas¹⁷, así como a disminución en el riesgo de parálisis cerebral secundaria a asfixia neonatal¹⁸. Algunos estudios han asociado a la EHIE con condiciones neurológicas alteradas como debilidad auditiva¹⁹, sin embargo existe un mayor número de

reportes que asocian la EHIE con un efecto protector a favor del neonato de pretérmino y del neonato con RCIU, el cuál reduce la incidencia de hemorragia de la matriz germinal en recién nacidos con peso < 750 gramos de peso, en ventilación mecánica, cuando éstos son comparados con controles de la misma edad gestacional (3.1% versus 23%)¹⁷ si bien existen reportes contradictorios, que indican que para controles de la misma edad gestacional la incidencia de la HIV es mayor, básicamente en relación con alteraciones hematológicas como neutropenia y trombocitopenia³⁵.

Efectos hematológicos. Se ha descrito que los neonatos hijos de madres con EHIE presentan neutropenia²⁰ y trombocitopenia, lo que podría encontrarse asociado con disfunciones inmunológicas²¹. Sin embargo, otros estudios establecen que es necesario determinar si la trombocitopenia neonatal es resultado de consumo, destrucción o producción suprimida, pues el mecanismo exacto no se conoce²². Se ha encontrado también la presencia de poliglobulia asociada en un porcentaje bajo (5% aproximadamente) y explicada por la necesidad del feto de transportar el escaso aporte de oxígeno dado por la vasculatura uterina espástica, lo que induce mayor producción de eritropoyetina fetal y aumento de la producción de la línea celular eritroblástica. Otra de las consecuencias hematológicas en el neonato hijo de madre con EHIE es una actividad disminuida de factores II, V y VII, si bien las concentraciones de Fibrinógeno (Factor I), se encuentran normales e incluso elevadas²³. Esto puede sugerir alguna relación entre la EHIE materna y un probable daño hepático fetal, considerando que los factores II y VII son K-dependientes y la totalidad de los tres factores mencionados son de síntesis hepática.

Efectos sobre aparato respiratorio. Leviton y cols²⁴, encontraron que los recién nacidos hijos de madre con EHIE severa era menos probable que desarrollaran neumotórax o acidosis respiratoria con respecto a los hijos de madres sanas, así como también se ha encontrado una disminución en la

incidencia y severidad del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR). Dinesh y cols²⁵ encontraron en un estudio comparativo retrospectivo con neonatos pareados de acuerdo a edad gestacional, que los hijos de madre con EHIE tuvieron una menor incidencia de SDR comparado con sus controles, todos ellos menores de 33 semanas de gestación, de 19.1% *versus* 46.2% respectivamente, incrementándose la incidencia de taquipnea transitoria del recién nacido, quizá a la vía de nacimiento quirúrgica, de elección en casos de EHIE descontrolada, circunstancia asociada con la taquipnea transitoria neonatal²⁶.

Efectos sobre sistema gastrointestinal. Se ha encontrado disminución de la motilidad digestiva neonatal, observándose en un estudio de casos y controles realizado en neonatos de madres con hipertensión gestacional, que éstos tuvieron un tiempo medio para la primera evacuación de 30.9 horas *versus* 13.9 horas en el grupo control, y en 7 de 24 hijos de madres con EHIE se encontró ileo metabólico de causa no precisada. Sokal y cols²⁷ reportaron retraso en la primera evacuación con oclusión funcional en 2 niños menores de 38 semanas de gestación cuyas madres fueron manejadas con sulfato de magnesio para el control de la RHIE. Hutchinson y cols²⁸ demostraron un efecto directo del sulfato de magnesio sobre las células del músculo liso intestinal fetales.

Efectos metabólicos. El predominio del metabolismo anaerobio en los fetos crónicamente hipóxicos se acompaña de producción de ácido láctico, el que se acumula en las zonas de producción hipoperfundidas. Al momento del nacimiento e iniciar la respiración, el mayor aporte de oxígeno condiciona vasodilatación sistémica, con salida del lactato acumulado, lo que lleva al neonato a acidosis metabólica²⁹. Se pueden encontrar alteraciones como hiponatremia con hipocloremia por mecanismo dilucional posterior al inicio del aporte hídrico neonatal, lo que puede contribuir a explicar la hiporeactividad a estímulos presente en éstos neonatos algunas horas posteriores al

nacimiento³⁰. En el feto el calcio se provee por la madre, y la sangre fetal y de cordón neonatal tienen concentraciones séricas mayores a las observadas en la madre, sin embargo al nacimiento el neonato queda privado del calcio materno, siendo éste uno de los mecanismos de hipocalcemia observada en éstos neonatos. Se presenta hipoglucemia debido a que las reservas fisiológicas de glucógeno hepático del neonato de término se ven reducidas por la disminución de aporte sanguíneo materno durante la gestación, hasta en un 50%; si extrapolamos la situación al neonato de pretérmino, la condición lo predispone a mayor riesgo de hipoglucemia neonatal precoz. Finalmente, se puede presentar hiperbilirrubinemia probablemente por alguno de los siguientes mecanismos: disminución de la vida del eritrocito, hipoxia, hipoglucemia, u otros.

Efectos endocrinológicos. La hipertensión materna tiene efectos sobre la esteroidogénesis de la zona cortical suprarrenal fetal, sin embargo no inhibe la esteroidogénesis de la neocorteza, causando hipercolesterolemia, como consecuencia del consumo disminuido de lipoproteínas de baja densidad³¹.

Efectos inmunológicos. El recién nacido hijo de madre preecláptica cursa con reducción de la cantidad de linfocitos T, comparativamente con los hijos de madres sanas; esto se encuentra complicado por la situación de privación nutricional intrauterina que conduce a peso bajo, RCIU y consecuentemente a desnutrición en la mayoría de éstos neonatos³².

Efectos sobre la Mortalidad. La mortalidad del hijo de madre con EHIE se reporta aproximadamente en 25.4 de cada 1000 recién nacidos vivos en comparación con 19.2 por 1000 recién nacidos vivos de madres normotensas³³, sin embargo algunos autores no han encontrado diferencias entre la mortalidad de los neonatos hijos de madres con EHIE y los hijos de madres sanas.

JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Nacional de Perinatología de México, la incidencia de la EHIE se ha mantenido aproximadamente en el rango de 5% a 6% anual desde 1995 hasta la actualidad. Existe escasa literatura que compare el riesgo de desarrollar morbilidad de estos recién nacidos con el que presentan los recién nacidos hijos de madre sin patología asociada; sin embargo, consideramos necesario determinar el riesgo general comparado con edades gestacionales semejantes, pues esto establecería que el manejo médico sería fundamentalmente el mismo, y sólo se realizaría escrutinio dirigido de acuerdo al riesgo por ser hijo de madre con EHIE. Por lo anterior surge la inquietud a realizar este trabajo, considerándose que a los hijos de madres con EHIE se les realiza manejo excesivo que incluye de forma rutinaria la realización de estudios de laboratorio, tomándose como base la morbilidad establecida en estudios descriptivos o series de casos. El conocer el riesgo de morbilidad de ésta población, conduciría a desarrollar manejos más dirigidos y menos invasivos en éstos neonatos, lo que en el paciente de peso muy bajo para la edad gestacional es fundamental. Otro punto secundario a evaluar consiste en el riesgo secundario al manejo médico materno, mismo que se ha modificado en los últimos años.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

1.-Describir las diferentes alteraciones que se presentan en recién nacidos hijos de madres con EHIE, de forma comparativa con los hijos de madres sin patología asociada al embarazo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1.1.-Calcular el riesgo relativo de cada una de las patologías presentadas

HIPÓTESIS

Los Recién Nacidos hijos de madres con Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo tienen un Riesgo Relativo mayor a 2 para presentar Morbilidad que los hijos de madres sin patología asociada al Embarazo.

CAPITULO II

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Investigación: Observacional.
Tipo de Diseño: Cohorte Comparativa Retrospectiva.
Características: Analtico.
Longitudinal.
Retrospectivo.

METODOLOGÍA

LUGAR Y DURACIÓN.

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología de la Secretaría de Salud de México, en los periodos de tiempo comprendidos del 1º. de enero al 31 de diciembre de 1998 y del 1º. de enero al 31 de diciembre de 2001.

POBLACIÓN EN ESTUDIO.

Universo de Estudio:

Recién Nacidos hijos de madres con EHIE, comparados con hijos de madres sin patología asociada al embarazo, pareados por Edad Gestacional.

Método de Muestreo:

No Probabilístico de Casos Consecutivos.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

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

DONDE:

P1= PROPORCIÓN DE GRUPO DE ESTUDIO CON DESENLACE A ENFERMAR.

P2= PROPORCIÓN DE GRUPO TESTIGO CON EL DESENLACE.

P1= RRxP2 Y P=(P1+P2)/2=(P2(RR+1))/2

PARA DOS COLAS.

**SE CALCULA CON: UN VALOR DE ALFA DE 0.05 .
UN PODER DE BETA DEL 80%.
CON UN RR DE 2.**

TAMAÑO MUESTRAL: 462 PACIENTES.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NO INCLUSIÓN

Para el grupo de estudio, los Criterios de Inclusión fueron los siguientes: 1) Madres con diagnóstico de EHIE en el embarazo actual, así como su estadificación en relación al grado de severidad, realizado por el servicio de Ginecología y Obstetricia; 2) Nacimiento en cualquiera de los dos períodos de tiempo señalados. Los Criterios de No Inclusión empleados fueron: 1) Expediente materno y/o neonatal incompleto.

Para el grupo de controles, los Criterios de Inclusión fueron: 1) Madres sin patología asociada al embarazo y sus respectivos neonatos; 2) Nacimiento en cualquiera de los dos períodos de tiempo señalados. Los Criterios de No Inclusión fueron: 1) Expediente materno y/o neonatal incompleto.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables empleadas en el estudio fueron las siguientes: 1) Maternas: edad; control prenatal; gestaciones; grado de severidad de la EHIE; periodicidad de la EHIE (primera vez ó recurrente); coexistencia con enfermedades maternas preexistentes (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica) o intercurrentes con el embarazo (diabetes gestacional); alteraciones placentarias como desprendimiento prematuro de placenta normoinserta o insuficiencia placentaria; tratamiento médico durante el embarazo en relación al empleo de antihipertensivos, esteroides y anticonvulsivantes. 2) Neonatales: sexo; edad gestacional; somatometría del neonato (peso, longitud supina, perímetro cefálico); troficidad del recién nacido (hipotrofia, eutrofia, hipertrofia); existencia y tipo de Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU); días de hospitalización; 3) Morbilidad Neonatal: asfisia neonatal; alteraciones respiratorias, cardiovasculares, neurológicas, digestivas, hematológicas o metabólicas; sepsis neonatal; 4) Mortalidad neonatal.

DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO:

1.VARIABLES MATERNAS.

Edad Materna:

Edad cronológica materna al momento del nacimiento del producto de la gestación actual.

Control Prenatal:

Antecedente de por lo menos una consulta de control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología en el transcurso de la gestación actual. Un control prenatal adecuado se considera con 5 o más consultas de control prenatal en el transcurso de la gestación.

Gestaciones:

Término con el que se identifica el número de embarazos desde el inicio de la vida sexual activa hasta el momento actual.

Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo:

Padecimiento que complica el embarazo y que se presenta después de las 20 semanas de gestación y antes de los 14 días de puerperio, caracterizado por hipertensión arterial sistémica, edema y proteinuria, y que en casos severos se acompaña de crisis convulsivos o estado de coma. De acuerdo a su grado de severidad se clasifica como: EHIE leve o severa, Inminencia de Eclampsia, Eclampsia. Existe otra entidad llamada Síndrome de HELLP por sus siglas en inglés: **H**aemolysis, **E**nzymes **L**iver, **L**ow **P**latelets (Hemólisis, Aumento de Enzimas Hepáticas, Trombocitopenia), relacionada con la EHIE si bien no es consecuencia directa de la misma.

Diabetes mellitus:

Enfermedad caracterizada por alteraciones del metabolismo de la glucosa condicionantes de hiperglucemia, que puede cursar con manifestaciones clínicas de descompensación aguda y es causa de complicaciones crónicas vasculares.

Hipotiroidismo:

Enfermedad congénita o adquirida que cursa con disminución en la producción de hormonas tiroideas (Triyodotironina, T3 y/o Tetrayodotironina, T4) lo que ocasiona alteraciones del metabolismo intermedio. En productos de madres gestantes con hipotiroidismo, es causa de Retardo del Crecimiento Intrauterino y alteraciones metabólicas.

Hipertensión arterial sistémica:

Enfermedad sistémica de origen primario (idiopático) o secundario a patología renal, que cursa con elevación sistémica y sostenida de la tensión arterial. Es causa de alteraciones vasculares sistémicas.

Diabetes Gestacional:

Trastorno metabólico presente en mujeres gestantes, producido por factores hormonales diabetógenos del embarazo (lactógeno placentario y otras), que puede ocasionar alteraciones metabólicas en el neonato.

Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta:

Separación parcial o total de la placenta respecto de su sitio de implantación normal en el cuerpo uterino, antes del nacimiento del producto. Se presenta aproximadamente en 1% de los embarazos y es causa importante de muerte materna y neonatal por hipovolemia.

Insuficiencia Placentaria:

Trastorno agudo o crónico consistente en la insuficiencia de la perfusión uterina para satisfacer a través de la placenta los requerimientos de oxigenación y perfusión fetales.

Antihipertensivos:

Grupo heterogéneo de fármacos destinados al control de las cifras tensionales sistémicas elevadas en madres gestantes con EHIE; se pueden emplear como monoterapia en casos de EHIE leve o en esquemas múltiples en casos de EHIE severa.

Anticonvulsivantes:

Grupo heterogéneo de fármacos destinados al control de las crisis convulsivas; se emplean en madres con EHIE por dos razones: crisis convulsivas preexistentes al embarazo o Eclampsia.

Esteroides:

Grupo de fármacos empleados en Obstetricia como inductores de maduración pulmonar fetal en casos en que es inminente el nacimiento pretérmino, o para el control de trombocitopenia en madres con EHIE severa.

2.VARIABLES NEONATALES:**Género: Sexo Masculino ó Femenino.**

Definición de género como Masculino o Femenino.

Apgar:

Escala para la valoración general del recién nacido, aplicable al primer minuto y a los 5 minutos de vida posnatal. Si bien no es de

utilidad en la Reanimación Neonatal, se emplea como una escala para determinar objetivamente el estado del neonato.

Edad Gestacional:

Edad del feto en semanas de gestación calculadas a partir de la Regla de los "9" tomando como base la fecha de la última menstruación (FUM) materna previa al embarazo.

Edad Gestacional = FUM + (9 semanas/2 meses)

La Edad Gestacional fue valorada mediante las Escalas de Edad Gestacional de Capurro o bien la Nueva Escala de Edad Gestacional de Ballard en los recién nacidos < 1,500 gr de peso corporal; en caso de existir una diferencia \geq de 2 semanas con la Edad Gestacional calculada mediante la Regla de los "9", se consideró como correcta la Edad Gestacional calculada por clínica.

Peso:

Medida en kilogramos del neonato tomada después de las maniobras iniciales de reanimación neonatal.

Longitud Supina:

Medida en centímetros del vértex del cráneo neonatal al talón del pie.

Perímetro cefálico:

Medida en centímetros de la circunferencia cefálica tomando como puntos de referencia la prominencia occipital y los arcos supraciliares.

Troficidad:

Característica somatométrica que en el neonato indica el Crecimiento Intrauterino y su relación con la Edad Gestacional (Peso adecuado para la edad gestacional o Eutrofia, Peso bajo para la edad gestacional o Hipotrofia ó Peso alto para la edad gestacional o Hipertrofia). Fueron valorados en el estudio de acuerdo a las Tablas de Jurado García.

Retardo del Crecimiento Intrauterino:

Velocidad de crecimiento menor que la normal para la población y el potencial de crecimiento fetal. Puede ser de dos tipos: Simétrico (donde existe la misma restricción de crecimiento corporal que del cefálico) o Asimétrico (donde hay mayor restricción del crecimiento corporal que del cefálico).

Índice Ponderal:

Índice de relación Peso / Longitud que indica crecimiento de tejido muscular esquelético y adiposo (principales determinantes de peso corporal) en relación con la Longitud supina. Se determina mediante la siguiente fórmula:

Índice Ponderal: $\text{Peso} / \text{Talla}^3 \times 100$.

Es indicativa de RCIU asimétrico si su valor es < 2.4 y de RCIU simétrico si es < 2.4 .

Días de Hospitalización:

Número de días desde el nacimiento hasta el egreso hospitalario del paciente.

3.MORBILIDAD NEONATAL.

Asfixia Neonatal: variable nominal dicotómica.

De acuerdo a la Academia Americana de Pediatría consiste en la presencia de las siguientes manifestaciones: 1) pH en sangre arterial de cordón umbilical <7.0; 2) Apgar persistente <3 en la valoración de los 5 minutos; 3) manifestaciones de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica; 4) disfunción en diversos órganos y sistemas.

Enfermedad de Membrana Hialina: variable nominal dicotómica.

Grado de la EMH: variable ordinal.

Alteración respiratoria característica del neonato prematuro, producto de una producción deficiente de factor surfactante por el pulmón neonatal. Se caracteriza por 4 grados de severidad.

Taquipnea Transitoria del Recién Nacido: variable nominal dicotómica.

Alteración respiratoria caracterizada por frecuencias respiratorias mayores de 100/minuto, con evolución en 24 – 72 horas habitualmente, producto de una depuración lenta de líquido pulmonar en el intersticio pulmonar fetal.

Síndrome de Aspiración de Meconio: variable nominal dicotómica.

Alteración consistente en la aspiración de meconio por debajo del nivel de la glotis y frecuentemente en bronquios y pulmones, causante de esfuerzo respiratorio incrementado y atrapamiento de aire en el pulmón neonatal; el espectro clínico abarca desde manifestaciones leves a manifestaciones severas y muerte.

Neumonía: variable nominal dicotómica.

Proceso infeccioso del pulmón neonatal, producido por infección pulmonar intrauterina, natal o posnatal, de manifestaciones, severidad y duración variable. Se asocia hasta en un 30% con sepsis neonatal.

Síndromes de Escape Aéreo: variable nominal dicotómica.

Conjunto de alteraciones que incluyen al Neumotórax, Neumomediastino, Neumopericardio y Enfisema Intersticial Pulmonar, por ruptura alveolar a los espacios perivascular y peribronquial; puede ser de etiología espontánea o provocada por manejo ventilatorio excesivo.

Encefalopatía Hipóxico-Isquémica: variable nominal dicotómica.

Grado de EHI: variable ordinal.

Lesión cerebral originada por una combinación de hipoxia e isquemia cerebral, asociada a deterioro de la autorregulación cerebrovascular, con manifestaciones clínicas características incluidas en la Clasificación de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica de Sarnat y Sarnat.

**Estadios clínicos de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.
(Sarnat HB, Sarnat MS. Arch Neurol, 1975; 33: 696-701).**

Factor	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Nivel conciencia	Alerta	Letárgico	Coma
ROT's	Normales	Hipotonía	Flaccidez
Miclonías	Presentes	Presentes	Ausentes
Succión	Activa	Deprimida	Ausente
Moro	Exagerado	Incompleto	Ausente
Preñión	Normal ó exaltado	Exaltado	Ausente
Oculo-cefálico	Normal	Aumentado	Reducido
Pupilas	Midriáticas	Mióticas	Variables
Respiración	Regular	Variable	Atáxica
F. cardíaca	Normal ó Taquicardia	Bradicardia	Bradicardia
Crisis convulsivas	Ausentes	Frecuentes	Infrecuentes
EEG	Normal	Voltaje bajo	Isoeléctrico

Hemorragia Intraventricular: variable nominal dicotómica.

Grado de Hemorragia: variable ordinal.

Hemorragia situada en la región ventricular de los hemisferios cerebrales y originada en la matriz germinal adyacente a los plexos coroides; se presenta en los recién nacidos de pretérmino de manera inversamente proporcional a su Edad Gestacional, y se encuentra clasificada en relación a su severidad en las Clasificaciones de Papile y Volpe.

Clasificación del Grado de Hemorragia Intraventricular.

(Tomado de: Normas de Neonatología; INPer ,1998).

Grado	Descripción según Volpe	Descripción según Papile
I	Hemorragia de la matriz germinal mínima (<10% del área ventricular en proyección parasagital)	Hemorragia de la matriz germinal que no irrumpe a ventrículos
II	Hemorragia Intraventricular de 10-50% del área ventricular en proyección parasagital	Hemorragia Intraventricular sin dilatación ventricular
III	HIV > 50% por lo general con distensión del ventrículo	Hemorragia Intraventricular con distensión ventricular
IV		Hemorragia Intraventricular con extensión parenquimatosa

Enterocolitis Necrosante: variable nominal dicotómica.

Grado de la Enterocolitis Necrosante: variable ordinal.

Enfermedad intestinal del recién nacido que constituye la urgencia quirúrgica más frecuente en el neonato pretérmino. Presenta manifestaciones clínicas estadiadas en la Clasificación de Bell modificada por Kliegman cuya utilidad es diagnóstica, terapéutica y pronóstica.

**Criterios de Bell modificados por Walsh y Kliegman para
Enterocolitis Necrosante.**

(Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based
on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*; 33: 696-705).

Etapa	Clasificación	Signos sistémicos	Signos Intestinales	Signos radiológicos
IA	Sospecha de ECN	Distermias, apneas, bradicardia, letargia	Residuo gástrico, distensión abdominal discreta, vómitos, sangre oculta en heces	Normal o dilatación de asas intestinales
IB	Sospecha de ECN	Igual al anterior	Sangrado fresco en tubo digestivo	Igual al anterior
IIA	ECN confirmada: enfermedad leve	Igual al anterior	Igual al anterior + hipoperistálsis, hipersensibilidad abdominal	dilatación intestinal, ileo, neumatosis intestinal
IIB	ECN confirmada: enfermedad moderada a severa	Igual + acidosis metabólica y trombocitopenia leve	Hipersensibilidad definida, o masa en cuadrante inferior derecho	Igual al anterior + gas en vena porta, con o sin ascitis
IIIA	ECN avanzada con intestino intacto	Igual al anterior + hipotensión, bradicardia, apneas, acidosis respiratoria o metabólica, neutropenia	Signos de peritonitis avanzada, hipersensibilidad notoria, distensión abdominal	Igual a IIB + ascitis definida
IIIB	ECN avanzada con perforación intestinal	Igual a IIIA	Igual a IIIA	Igual a IIIA + Neumoperitoneo

Ileo Metabólico: variable nominal dicotómica.

Síndrome de oclusión intestinal funcional secundaria a alteraciones hidro-electrolíticas (principalmente hiponatremia e hipokalemia).

Persistencia del Conducto Arterioso: variable nominal dicotómica.

Persistencia de la permeabilidad funcional del conducto arterioso posterior al primer día de vida, con manifestaciones clínicas características. El diagnóstico se realiza mediante Ecocardiografía doppler bidimensional.

Sepsis Neonatal: variable nominal dicotómica.

Enfermedades infecciosas sistémicas de los lactantes menores de 12 meses de vida posnatal, con manifestaciones clínicas características y hemocultivos positivos. En referencia a la Sepsis neonatal, ésta se clasifica en Temprana si se presenta en las primeras 72 horas de vida y Tardía si se presenta después de éste periodo de tiempo.

Anemia: variable nominal dicotómica.

Disminución del Hematocrito de la sangre neonatal < 39% independientemente de la Edad Gestacional.

(En: Normal blood values in the newborn period, en Oski FA y cols; Hematologic problems in the newborn, 3rd. Edition, Philadelphia: WB Sanders, 1982: 11).

Poliglobulia: variable nominal dicotómica.

Aumento del Hematocrito de la sangre neonatal > 65%.

(En: Normal blood values in the newborn period; en Oski FA y cols; Hematologic problems in the newborn, 3rd. Edition, Philadelphia: WB Sanders, 1982: 11).

Leucopenia: variable nominal dicotómica.

Disminución de la cifra de Leucocitos totales en sangre periférica neonatal $< 5,000 / \text{mm}^3$.

(En: Bifano EM y cols, Perinatal hematology. Clin Perinatol, 1995; 23: 3).

Trombocitopenia: variable nominal dicotómica.

Disminución de la cifra de Plaquetas en sangre periférica neonatal $< 150,000 / \text{mm}^3$.

(En: Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. Clinical Perinatol, 1984; 1: 359).

Hipoglucemia: variable nominal dicotómica.

Disminución del valor sérico de la glucosa $< 40 \text{ mg/dl}$ antes de las 24 horas de vida, de $< 50 \text{ mg/dl}$ de las 24 a las 72 horas de vida y $< 60 \text{ mg/dl}$ en neonatos de más de 72 horas de vida.

(En: Cornblath y cols, Hypoglycemia in the Neonate. Seminars in Perinatology, 2000; 24 (2): 136-49).

Hipocalcemia: variable nominal dicotómica.

Concentración sérica de Calcio total $< 8.0 \text{ mg/dl}$ (2.0 mmol/l) ó una concentración sérica de Calcio iónico $< 3.5 \text{ mg/dl}$. En neonatos de pretérmino se considera con una concentración de Calcio total $< 7.0 \text{ mg/dl}$ ($< 1.75 \text{ mmol/l}$).

(En Tsang, Nutritional Needs of the Preterm Infant, 1993; Pp. 135).

Hiponatremia: variable nominal dicotómica.

Concentración sérica de Sodio < 130 mEq/ litro.

(En: Avery GB y cols, Neonatología, fisiopatología y manejo del recién nacido, 5ª, edición, Argentina. 2001).

Hipokalemia: variable nominal dicotómica.

Concentración de Potasio sérico < 3.5 mEq/ litro.

(En: Hellerstein S. Fluids and electrolytes: physiology. *Pediatr Rev*, 1993; 14: 70).

Hipomagnesemia: variable nominal dicotómica.

Concentración sérica de Magnesio < 1.5 mg/dl.

(En: Reinhardt y cols, Magnesium metabolism: a review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 2415).

Hiperbilirrubinemia: variable nominal dicotómica.

No existe un nivel o rango fijo de referencia, por lo que los niveles se deben de adecuar a los siguientes parámetros: valor de Bilirrubinas séricas superior a lo establecido para Edad Gestacional, Peso al nacimiento y Días de vida posnatal.

4.MORTALIDAD NEONATAL.

Se considera como la presencia de muerte durante los primeros 28 días de vida posnatal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se capturaron en una Base de Datos en Excel y el procesamiento estadístico de los datos se realizó en el Programa SPSS. Se realizaron medidas de tendencia central y desviación estándar para las variables cuantitativas continuas y discretas.

Para las variables ordinales se realizó mediana. Para las variables nominales se emplearon frecuencias y proporciones.

Se calculó el Riesgo Relativo con un Intervalo de Confianza del 95% y para la significancia estadística T de Student y Ji^2 .

CAPITULO III

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 1,178 pacientes, de los cuáles 589 pertenecen al grupo de estudio y 589 al grupo de control; los pacientes fueron pareados 1 : 1 de acuerdo con las Semanas de Edad Gestacional \pm 3 días.

La distribución de acuerdo a la severidad de la Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo fue la siguiente en el grupo de Casos: 387 casos de EHIE leve (65.7 %), 137 casos de EHIE severa (23.2%), 20 casos de Inminencia de Eclampsia (3.3 %), 16 casos de Eclampsia (2.7 %) y 7 casos de Sx de HELLP (1.1 %).

De los 1,178 pacientes, la distribución por Vía de resolución del Embarazo fue la siguiente: 234 (19.86%) se resolvieron por Parto eutócico, 148 (12.56%) se resolvieron por Parto atendido con Fórceps, 1 (0.08%) fue Parto Fortuito, y 795 (67.48%) fueron Cesáreas; no se registraron Partos Pélvicos u otro tipo de Distocias. (Ver Tabla 1).

La distribución de acuerdo a los sexos de los recién nacidos no muestra diferencias estadísticamente significativas entre Casos y Controles, teniéndose 282 casos del sexo masculino versus 276 controles, y 307 casos del sexo femenino versus 313 controles, para una Ji^2 de 0.385, con un RR de 1.02 . (Ver Tabla 2).

De las pacientes, por alteración de la placenta, 32 cursaron con insuficiencia placentaria, mientras que ésta alteración se encontró en 10 controles; se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con una Ji^2 de 0.010.

En relación con la morbilidad neonatal por aparatos y sistemas, se encontró de acuerdo a las alteraciones específicas la siguiente correlación estadística:

- En relación con el Retardo del Crecimiento Intrauterino, se encontró esta alteración en 156 Casos y en 122 Controles, no teniéndose una diferencia estadísticamente significativa, con una Ji^2 de 0.012 con un RR de 1.27 (ver Tablas 3 y 4).
- En relación a Patologías Respiratorias, se encontraron alteraciones de diverso tipo (Síndrome de Adaptación Pulmonar, Taquipnea Transitoria del Recién Nacido, Enfermedad de Membrana Hialina, Neumonías y otras), en 137 Casos y en 161 Controles, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa, con una Ji^2 de 0.062, para un RR de 0.85 (ver Tabla 4).
- En relación a Patologías Neurológicas (Encefalopatía Hipóxico-Isquémica y Hemorragia Intraventricular en sus diferentes estadios de severidad), se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre 36 Casos y 9 Controles, para una Ji^2 de 0.000 con un RR de 4.0 (ver Tabla 4).
- En relación a Patologías Digestivas (Enterocolitis necrosante en sus diferentes estadios de severidad, Ileo metabólico e Ileo de otra etiología), no se encontró diferencia estadísticamente significativa, habiéndose tenido un efecto aparentemente protector; la Ji^2 en éste caso es de 0.24 (ver tabla 4).
- Para la Anemia, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa teniéndose 25 Casos versus 19 Controles, para una Ji^2 de 0.221 y un RR de 1.31 (ver Tabla 4).

- Para la Poliglobulia, se encontró una diferencia estadísticamente significativa con 16 Casos versus 2 Controles, para una Ji^2 de 0.001 y un RR de 8.00 (ver Tabla 4).
- En relación a la Leucopenia, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con 26 Casos versus 16 Controles, para una Ji^2 de 0.078 y un RR de 1.62 (ver Tabla 4).
- En relación a la Trombocitopenia, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para un total de 59 Casos y 27 Controles, para una Ji^2 de 0.000 y un RR de 2.18 (ver Tabla 4).
- Para la Hipocalcemia, no existe una diferencia estadísticamente significativa para 47 casos *versus* 36 controles, con una Ji^2 de 0.127 y un RR de 1.30 (ver Tabla 4).
- Para la Hiponatremia, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa teniéndose en 14 Casos y 9 Controles, para una Ji^2 de 0.200 y un RR de 1.55 (ver Tabla 4).
- Para la Hipomagnesemia, se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con 34 Casos y 17 Controles, para una Ji^2 de 0.011 y un RR de 2.00 (ver Tabla 4).
- En relación con la Hipoglucemia, se encontró que existe una diferencia significativamente estadística, pues se presentó en 91 casos *versus* 64 controles, teniéndose un valor de Ji^2 de 0.012 para un RR de 1.42 (ver Tabla 4).

- En relación a la Hipokaliemia, no hay una diferencia estadísticamente significativa encontrándose en 6 Casos y 4 Controles, para una Ji^2 de 0.376 y con un RR de 1.50 (ver tabla 4).
- En relación a la Hiperbilirrubinemia, no existe una diferencia estadísticamente significativa. De acuerdo a la etiología específica de la hiperbilirrubinemia se encontró lo siguiente: en el grupo de hijos de madres sanas se demostró la existencia de una Incompatibilidad al Sistema antigénico ABO en 9 casos, así como en 1 caso la existencia de Incompatibilidad al Sistema antigénico Rh, con 69 casos de Hiperbilirrubinemia Multifactorial, mientras que para el grupo de hijos de madres con EHIE se demostró la existencia de Incompatibilidad al Sistema antigénico ABO en 10 casos y de Incompatibilidad al Sistema antigénico Rh en 2 casos, con Hiperbilirrubinemia Multifactorial en 68 casos, siendo los resultados entre los 2 grupos muy similares para las diferentes etiologías.
- Para la Asfixia Perinatal, se encontró una diferencia estadísticamente significativa encontrándose en 37 Casos y 1 Control, para una Ji^2 de 0.000 y un RR de 37.00 (ver Tabla 4).
- Para la Persistencia del Conducto Arterioso, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, encontrándose presente en 25 Casos y 24 Controles, para una Ji^2 de 0.500 con un RR de 1.04 (ver Tabla 4).
- Para la Sepsis neonatal, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, teniéndose presente en 30 Casos y 26 Controles, para una Ji^2 de 0.341 con un RR de 1.15 (ver Tabla 4).

- En relación con la Mortalidad, se registró una defunción materna y 7 defunciones neonatales (0.08% para defunciones maternas y 0.59% para las defunciones neonatales), siendo dos casos de defunciones neonatales por malformaciones mayores.

CAPITULO IV

DISCUSIÓN

La observación sobre la edad materna de presentación en madres dentro del rango ideal de edad para el embarazo y principalmente en madres añosas³⁵ no se corrobora en éste estudio, así como la observación de que la mayoría de los casos corresponde a madres primigestas, si bien es cierto que una importante proporción corresponde a madres en edades extremas.

En éste estudio se encontró que la incidencia de nacimientos por Cesárea indicada por Ruptura Prematura de Membranas fue de 4 casos (1.3%) en el grupo de hijos de madres sanas, y de 10 casos (3.4%) en el grupo de hijos de madres sanas; mientras en estudios previos comparativos entre recién nacidos hijos de madres sanas e hijos de madres con EHIE²⁶, se ha encontrado que existe una importante incidencia de Ruptura Prematura de Membranas como causa de nacimientos Prematuros. Del mismo modo, se encontró en el presente estudio una elevada incidencia de nacimientos por Cesárea donde la indicación son principalmente dos: 1) Descontrol en las cifras de tensión arterial materna que determinan la existencia de EHIE severa, Inminencia de Eclampsia ó Eclampsia, estableciéndose que al existir una relación causal entre el embarazo y la presencia de la EHIE, el modo más idóneo para impedir que continúe el trastorno es la terminación del embarazo; 2) Manifestaciones sugestivas de sufrimiento fetal agudo, como el diagnóstico cardiotocográfico de baja reserva fetal.

En relación con la severidad de la EHIE, se observa una relación inversamente proporcional entre la incidencia y el grado de severidad de la misma.

Tanto el grupo de estudio como el grupo control tuvieron similar distribución respecto a la edad materna, y características de la placenta. En relación con la medicación mediante esteroides, cabe mencionar dos cuestiones: por un lado, el esteroide más empleado es la Dexametasona con 2 indicaciones maternas: el manejo de la trombocitopenia materna y del Edema cerebral secundario a la EHIE; por otro lado, el manejo electivo mediante Betametasona para maduración pulmonar del recién nacido prematuro se sustituye la mayoría de las ocasiones por la Dexametasona, mientras que la Hidrocortisona, por su tiempo de latencia corto se emplea como manejo de Urgencia en madres que ingresan ya con trabajo de parto establecido o incluso en periodo expulsivo del mismo.

En relación con el empleo de medicación con Antihipertensivos y Anticonvulsivantes en el grupo de madres con EHIE, caben hacer algunas observaciones pertinentes: en madres con EHIE leve se emplea la monoterapia, donde los fármacos empleados son Hidralazina o Alfa-Metildopa, mientras en los casos de EHIE severa se emplea frecuentemente una terapia doble a base de ambos medicamentos; en los casos donde se presenta Inminencia de Eclampsia o Eclampsia, se emplean terapias combinadas con otros fármacos de latencia corta pero gran efectividad en el control de alteraciones severas de la tensión arterial, como el Pindolol, Nifedipina ó Nitroprusiato de Sodio. En relación a la farmacoterapia materna, no se observaron efectos sobre los recién nacidos, pues si bien en la literatura^{12, 14} se reportan efectos secundarios vasculares sobre los neonatos hijos de madres con tratamiento a base de Hidralazina, Alfa-Metildopa y Sulfato de magnesio (el que en nuestro medio se emplea como fármaco para Inhibición de la actividad uterina en Amenazas de Parto Pretérmino), en el presente estudio no se observaron efectos secundarios como hipotensión arterial, persistencia de conducto arterioso o persistencia de la circulación fetal. Aunque no existe en la literatura una relación clara entre la administración de antihipertensivos y la presencia de alteraciones del metabolismo de Calcio y

Magnesio, (si bien se encuentra descrita la relación entre manejo con Sulfato de Magnesio y alteraciones de la motilidad intestinal como ileo metabólico e ileo meconial)^{27, 28} ésta observación no se corroboró en éste estudio.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de alteraciones neurológicas, alteraciones hematológicas como la Poliglobulia y Trombocitopenia, así como para alteraciones metabólicas como la Hipoglucemia e Hipomagnesemia y otras como para la Asfisia perinatal, sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa para alteraciones respiratorias, digestivas, Retardo del Crecimiento Intrauterino, alteraciones hematológicas como la Anemia, la Leucopenia, y alteraciones metabólicas como la Hipocalcemia, Hiponatremia, Hipokaliemia, la Hiperbilirrubinemia, así como la Persistencia del Conducto Arterioso, Sepsis neonatal.

En relación con las alteraciones para las que existe una relación estadísticamente significativa, cabe mencionar que se corroboran los reportes de diversos autores (Brazy y cols, 1982; Gómez-Gómez, 1985)^{26, 29} acerca de la presencia de Poliglobulia, la que se atribuye a la hipoxia crónica *In Utero*, misma que funciona como estímulo para la eritropoyésis. La Trombocitopenia se observa de forma significativamente más frecuente en los hijos de madres con EHIE, coincidiendo con observaciones previas; si bien existen reportes (Brazy y cols, 1982)²⁶ que correlacionan estrechamente la presencia de trombocitopenia neonatal con trombocitopenia materna severa ($< 50,000$ plaquetas / mm^3), en el presente estudio no fue posible corroborarlo, por no haberse contemplado como variable de estudio la trombocitopenia materna; los mecanismos propuestos de la alteración son consumo, destrucción y producción disminuida. La Hipoglucemia se presenta también significativamente relacionada con la presencia de EHIE materna, coincidiendo con las observaciones previas a éste respecto; los mecanismos han sido explicados mediante la secuencia patogénica EHIE materna-retardo

del crecimiento intrauterino-hipoglucemia, causante de deficiencia de reservas de glucógeno hepático y muscular, así como de grasa parda en éstos neonatos, consecutiva al retardo, lo que provocaría la hipoglucemia, por consumo de las reservas circulantes de glucosa plasmática y posterior agotamiento de las escasas reservas de glucógeno hepático y muscular²⁹. La Hipomagnesemia, para la que existe una correlación significativa con la presencia de EHIE materna, no se encontró relacionada con otras alteraciones electrolíticas como la hipocalcemia, lo que podría implicar la existencia de factores maternos causales, más que una alteración del eje hormonal Paratormona-Calcitonina.

La presencia de alteraciones neurológicas también tuvo una diferencia estadísticamente significativa, con una incidencia 4 veces mayor que la de los hijos sin enfermedad hipertensiva materna. Los datos son contrastantes con reportes previos que indican que la EHIE materna tiene un comportamiento como factor protector sobre la hemorragia intraventricular del neonato²⁴, pero son acordes con otro estudio que relaciona la presencia de HIV con prematurez y EHIE materna (si bien el mismo estudio reporta que ésta incidencia elevada de HIV se encuentra relacionada con alteraciones hematológicas neonatales como trombocitopenia y neutropenia)³⁵.

La presencia de Asfixia perinatal se encontró con una incidencia significativamente mayor en los hijos de madres con EHIE, lo que corrobora conclusiones de estudios previos^{26, 29, 34} en relación con el origen de la misma, consideramos la probabilidad de un incremento del metabolismo anaerobio fetal, lo que produciría un aumento de la producción del ácido láctico total, mismo que se acumularía en los tejidos; el efecto de ésta acumulación de lactato se observaría al presentarse la vasodilatación sistémica secundaria al aumento de la presión parcial de oxígeno sanguíneo consecutivo a las primeras respiraciones neonatales, con liberación del mismo hacia la circulación sistémica, de modo que al realizarse las primeras tomas de

gasometrías de sangre de cordón arterial o arterializadas, la acidosis sería detectada en las mismas. La depresión asimismo se observa en neonatos cuyas madres requirieron de sedación o anestesia general por ineffectividad del bloqueo peridural o bien por encontrarse éste contraindicado por trombocitopenia materna; la observación encontrada en la literatura²⁶ acerca de que las valoraciones de Apgar bajo (< 5 al minuto de vida) tienen relación con el hallazgo de datos macroscópicos de insuficiencia placentaria no se corrobora en el presente estudio.

El caso de la Hiperbilirrubinemia reviste características particulares, pues en la literatura médica se ha atribuido durante años la presencia de una incidencia aumentada de ésta alteración en hijos de madres con EHIE asociada con factores como la muerte eritrocitaria incrementada, secundariamente a hipoxia e hipoglucemia, mientras en éste estudio no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los hijos de madres sanas y los hijos de madres con EHIE, ni en relación a la etiología específica de la misma (Incompatibilidad al sistema AB0 o Rh así como Hiperbilirrubinemia multifactorial). En conclusión, la observación de que la hiperbilirrubinemia es más frecuente en el hijo de madre con EHIE no se encuentra avalada por los resultados de éste estudio a diferencia de otras series de pacientes como las del Centro Médico Nacional (1985 y 1986)^{29, 34}.

En el caso de la Persistencia del Conducto Arterioso, como se ha comentado más arriba, se ha reportado en trabajos previos^{14, 17} que para su existencia existe una base fisiológica, por encontrarse asociado con concentraciones bajas de metabolitos del Oxido Nítrico (NO), el que tiene efecto directo vasoconstrictor sobre Conducto Arterioso; ésta reducción de los niveles del NO condiciona por lo tanto el retraso del cierre, sin embargo ésta observación no se corroboró en el presente estudio.

En relación con la Mortalidad, ésta se encuentra muy por debajo de lo reportado en otros trabajos previos, siendo de 5.9 por cada 1,000 recién nacidos vivos, en contraste con los 25.4 por cada 1,000 neonatos vivos reportados por Chamberlain en 1981¹¹.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

De acuerdo con lo correlacionado entre los hallazgos de nuestro estudio y los estudios previos al respecto, concluimos que se corrobora la observación acerca del incremento del riesgo relativo a la presentación de alteraciones, principalmente de tipo neurológico, lo que a su vez es probable que esté condicionado por la asfixia perinatal y alteraciones hematológicas, así como alteraciones de tipo metabólico como la hipoglucemia y la hipomagnesemia, así como hematológicas del tipo de la poliglobulia y la trombocitopenia. La asfixia perinatal se encuentra asimismo relacionada con la presencia de enfermedad hipertensiva materna. De acuerdo con éstas observaciones, se pueden establecer recomendaciones para la vigilancia, escrutinio y manejo médico de los pacientes hijos de madres con enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo, en relación a la presentación de alteraciones específicas.

ANEXOS

TABLAS.

Tabla 1: Vía de resolución del embarazo, Casos y Controles.

VÍA RESOLUCIÓN EMBARAZO	CASOS	CONTROLES
Parto Eutócico	59	175
Parto con Fórceps	35	112
Parto Pélvico	0	0
Otras Distocias	0	0
Parto Fortuito	0	1
Cesárea	495	301
Total	589	589

Tabla 2: Distribución por sexos de Casos y Controles.

PACIENTE	SEXO	
	MASCULINO	FEMENINO
Casos	282	276
Controles	307	313
Total	589	589

**Tabla 3. Retardo del Crecimiento Intrauterino,
distribución por Casos y Controles de acuerdo a Tipo.**

Paciente	Ninguno	Asimétrico	Simétrico
Caso	389	123	77
Control	511	29	49
Total	900	152	126

Tabla 4. Número de pacientes y Riesgo Relativo en relación a Casos y Controles, por alteración específica.

PATOLOGÍA	CASOS n=	CONTROLES n=	P <0.05	RR	IC 95%
R.C.I.U.	156	122	.012	1.27	0.90-1.15
Patología Respiratoria	137	161	.062	0.85	0.69-1.03
Patología Neurológica	36	09	.000	4.00	1.94-8.23
Patología Digestiva	4	7	.240		
Patología Hematológica					
Anemia	25	19	.221	1.31	0.73-2.36
Poliglobulia	16	02	.001	8.00	1.84-34.6
Leucopenia	26	16	.078	1.62	0.88-2.99
Trombocitopenia	59	27	.000	2.18	1.40-3.39
Patología Metabólica					
Hipocalcemia	47	36	.127	1.30	0.85-1.98
Hiponatremia	14	09	.200	1.55	0.67-3.56
Hipomagnesemia	34	17	.011	2.00	1.13-3.54
Hipoglucemia	91	64	.012	1.42	1.05-1.91
Hipokaliemia	06	04	.376	1.50	0.42-5.28
Hiperbilirrubinemia	96	158	.000	0.60	0.48-0.76
Otra Patología					
Asfisia Perinatal	37	01	.000	37.0	5.09-268.7
P.C.A.	25	24	.500	1.04	0.60-1.80
Sepsis Neonatal	30	26	.341	1.15	0.69-1.92

BIBLIOGRAFÍA.

1. Gant NF, Worley RJ. Hypertension in pregnancy: concepts and management. New York: Appleton-Century-Crofts. 1980: 61-106.
2. Editorial Classification of hypertensive disorders of pregnancy. Lancet, 1989; 1: 935-36.
3. Roberts JM. Classification of hypertensive disorders of pregnancy. Lancet, 1989; 2: 112.
4. Urruti-Sanz J. La morbilidad y la mortalidad en la preeclampsia y en la eclampsia. Rev Med Ped, 1956; 35: 127-29.
5. López-Llena M, Hernández-Horta JL, Huttich F. Retarded fetal growth in eclampsia. J Reprod Med, 1972; 9: 229-32.
6. Himmelmann A, Nihlasson A, Svensson A. Hipertensión in pregnancy and size at birth. Blood Press, 1996; 5: 278-84.
7. Davey DA, MacGuillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1988; 158: 892-98.
8. Clasificación Internacional de Enfermedades, OMS. Revisión 2000.
9. Zuspan FP. Hypertensive disorders of pregnancy, capítulo 13 en: Neonatal-Perinatal Medicine, Fanaroff AA. Mosby Year Book, 1997: 241-257.
10. Lin CC, Lindheimer C, River P, Moawad All. Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1982; 142: 255-60.
11. Long PA, Abell DA, Veischer NA. Fetal growth retardation and preeclampsia. Br J Obstet Gynecol, 1980; 87: 13-18.
12. Cruz-Bolaños JA, Jiménez-Balderas EA, Jiménez Gallegos M. Comportamiento del feto y del neonato ante la toxemia. Efectos clínicos y terapéuticos. En: López-Llera M, ed.: La toxemia del embarazo. Temas de terapéutica. México, DF: López-Llera, 1978: 165-219.

13. Sooranna-SR, Morris-NH, Steer-PJ. Placental nitric oxide metabolism. *Reprod fertile dev.* 1995; 7: 1525-31.
14. Rasmussen K. Fetal haemodynamics before and after treatment of maternal hipertensión and pregnancy. *Dan Med Bull*, 1987; 34: 170-72.
15. Symonds EM, Lamming GD, Graven DJ. The fetal renin-angiotensin system in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*, 1984; 91: 3-6.
16. Bustamante S, Ying P, Romero S, Pierce MR, Voelker CA. Inducible nitric oxide synthase and the regulation of central vessel caliber in the fetal rat, *Circulation*. 1996; 94: 1948-53.
17. Martín JN, Perry KG. Hipertensión and preeclampsia. Capítulo 7 en: *Fetal and neonatal of maternal disease*, Sweet AY. Mosby Year Book, 1991: 224-40.
18. Murphy -DJ, Sellers-S, Mackenzie-IZ, Yudkin-PL, Jonson-AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet*, 1995; 346: 1449-54.
19. Martikainen-MA, Airaksinen-EM, Heinonen-KM. The neurological condition of the newborn infant with maternal hypertension, examined at term. *Early Human Dev*, 1988; 16: 214-19.
20. L-Gamma-EF, Apan-O, Kocherlakota-P. Effect of granulocyte colony-stimulation factor on preeclampsia-associated neonatal neutropenia. *J Pediatr*, 1995; 126: 457-59.
21. Mirro R, Brown DR. Edema, proteinuria, trombocitopenia and leukopenia in infants of preeclamptic mother. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 144: 851-52.
22. Mehta P, Vassa R, Newmann L, Karpatkin M. Trombocitopenia in the high-risk infant. *J Pediatr*, 1989; 791.
23. Lox CD, Word RA, Corrigan JJ. Effects of preeclampsia on maternal and cord blood clotting activity. *Am J Perinatol*, 1985; 2279-82.

24. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Brown ER, Krishnamoorthy KS, Allred EN. Maternal toxemia and neonatal germinal matrix haemorrhage in incubated infants less than 1751 g. *Obstet Gynecol*, 1988; 72: 571-76.
25. Dinesh MS, Shenai JP, Vaughn WK. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol*, 1995; 15: 264-67.
26. Brazy JE, Grimm JK, Durhan NC, Little VA. Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr*, 1982; 100: 265-71.
27. Sokal MM, Koenigsberger MR, Rose JS, Verdon WE, Santulli TV. Neonatal hypermagnesemia and the meconium plug syndrome. *N Engl J Med*, 1972; 286: 823-25.
28. Hutchinson HT, Nichols MM, Jun CR, Vasicka A. Effects of magnesium sulfate on uterine contractility, intrauterine fetus and infant. *Am J Obstet Gynecol*, 1964; 88: 747-50.
29. Gómez-Gómez N, Cruz-Bolaños JA, Jiménez-Balderas E, Tudón-Garcés H. Recién nacido hijo de madre toxémica. *Bol Med Hosp Inf Mex*, 1985; 42: 179-87.
30. Alstatt LB. Transplacental hyponatremia in the newborn infant. *J Pediatr*, 1965; 66: 985-88.
31. Parker CR Jr, Hankins GDV, Car BR. The effect of hypertension in pregnant women on fetal adrenal function and fetal plasma lipoprotein-cholesterol metabolism. *Am J Obstet Gynecol*, 1984; 150: 263-69.
32. Baker DA, Hameed C, Tejan H. Lymphocyte subsets in the neonates of preeclamptic mothers. *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 1987; 14: 107-08.
33. Chamberlain G. Raised blood pressure in pregnancy. The fetus in hypertension. *Dr J Hosp. Med*, 1981; 26: 127-33.
34. Cruz-Bolaños JA, Gómez-Gómez M, Kably-Ambé A. El recién nacido de madre con hipertensión esencial. *Bol Med Hosp Inf Mex*, 1986; 43 (1): 32-40.

35. Paul DA, et al. Effect of Preeclampsia on mortality, intraventricular hemorrhage, and need for mechanical ventilation in very low-birth-weight infants. *Am Jour Perinatol*, 1998; 15: (6), 381-386.