

**¿ES LA PREECLAMPSIA UN FACTOR DETERMINANTE DE LA MORBILIDAD
NEONATAL, INDEPENDIENTE DE LA EDAD GESTACIONAL?**

NATALIA DEL MAR DÍAZ PINZÓN

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD, ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA**

2012

**¿ES LA PREECLAMPSIA UN FACTOR DETERMINANTE DE LA MORBILIDAD
NEONATAL, INDEPENDIENTE DE LA EDAD GESTACIONAL?**

NATALIA DEL MAR DÍAZ PINZÓN

**Tesis de grado presentada para optar al título de
Especialista en Pediatría**

Tutor

LUIS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ

M.D. Pediatra. MSc. Epidemiología

Profesor Titular, Departamento de Pediatría

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD, ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA**

2012

AGRADECIMIENTOS

A las doctoras Jenifer Jaimes y Adriana Ceballos Médicas Internas de la Universidad Industrial de Santander por su colaboración en la captación de los pacientes del presente estudio.

TABLA DE CONTENIDO

	Pag
INTRODUCCIÓN	12
1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	13
1.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
2. OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GENERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3. MATERIALES Y MÉTODOS	20
3.1 TIPO DE ESTUDIO	20
3.2 POBLACIÓN	20
3.2.1 Población universo	20
3.2.2 Población objeto	20
3.3 MUESTRA	20
3.3.1 Criterios de inclusión	20
3.3.1.2 Cohorte de no expuestos	21
3.3.2 Criterios de exclusión	21
3.3.3 Tamaño de muestra	21
3.3.4 Proceso de captación de pacientes	22
3.4 DESENLACES	23
3.4.1 Síndrome de dificultad respiratoria	23
3.4.2 Displasia broncopulmonar	23
3.4.3 Hemorragia intraventricular	23
3.4.4 Leucomalacia periventricular	23
3.4.5 Sepsis	24
3.4.6 Enterocolitis necrotizante (ECN)	24
3.4.7 Hipocalcemia	24
3.4.8 Hipoglucemia	25

3.4.9 Otros aspectos	25
3.5 ANÁLISIS DE RESULTADOS	25
3.6 ASPECTOS ÉTICOS	26
4. RESULTADOS	28
5. DISCUSIÓN	35
6. CONCLUSIÓN	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	50

LISTA DE TABLAS

	Pag.
TABLA 1. Asociación entre PE y desenlaces neonatales	14
TABLA 2. Patología del neonato asociada a preclampsia	18
TABLA 3. Posibles tamaños de muestra según incidencia esperada en ambos grupos	21
TABLA 4. Criterios de Bell modificados para diagnóstico y clasificación de ECN	24
TABLA 5. Características de la población materna	30
TABLA 6. Desenlaces perinatales	31
TABLA 7. Desenlaces neonatales	32
TABLA 8. Desenlaces neonatales por edad gestacional	33
TABLA 9. Resultados de laboratorio neonatales	34

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
ANEXO A. VARIABLES	50
ANEXO B. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	52
ANEXO C. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	53

¿ES LA PREECLAMPSIA UN FACTOR DETERMINANTE DE LA MORBILIDAD NEONATAL, INDEPENDIENTE DE LA EDAD GESTACIONAL?*

Autor: Natalia del Mar Díaz Pinzón**

Palabras clave: preeclampsia, prematuridad, bajo peso al nacer, síndrome de dificultad respiratoria.

RESUMEN

La preeclampsia (PE) es un factor de riesgo para prematuridad y bajo peso al nacer. Existe controversia sobre la asociación de la PE con otras patologías del neonato. *Objetivo:* determinar una mayor frecuencia de morbilidad neonatal en los hijos de mujeres con PE comparados con los hijos de mujeres normotensas. *Materiales y métodos:* estudio de cohortes pareadas por edad gestacional (EG) de neonatos nacidos en el Hospital Universitario de Santander en 2011. Se analizaron 70 casos hijos de mujeres con PE y 122 controles hijos de mujeres sin preeclampsia seleccionados según la EG del caso índice. *Resultados:* en el análisis global la diferencia promedio de EG fue de 0,62 semanas. Se halló un riesgo 5 veces mayor de tener bajo peso para la edad gestacional, 102 veces mayor de nacer por cesárea y 5 veces mayor de tener apgar bajo al minuto de vida en el grupo de casos. No se encontró diferencia en la frecuencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) aunque hubo un riesgo 11 veces mayor de desarrollar SDR severo en el grupo de casos. Después del ajuste por EG no hubo diferencias en el peso al nacer ni en la frecuencia de SDR en neonatos a término y hubo una mayor frecuencia de bajo peso al nacer y SDR en el grupo de casos menores de 34 semanas. *Conclusión:* se corrobora el impacto de la preeclampsia en el aumento del bajo peso al nacer y el nacimiento por cesárea. Encontramos mayor severidad de SDR en neonatos expuestos a preeclampsia independientemente de la EG abriendo futuras investigaciones sobre cómo la PE afecta fisiopatológicamente al neonato. Sin embargo, se requiere una línea de investigación multicéntrica que garantice el poder necesario para el análisis que supone la variabilidad biológica de cada grupo y su seguimiento a largo plazo.

*Proyecto de grado

**Facultad de Salud Escuela de Medicina Departamento de Pediatría Diirector:
Luis Alfonso Díaz Martínez

¿ES LA PREECLAMPSIA UN FACTOR DETERMINANTE DE LA MORBILIDAD NEONATAL, INDEPENDIENTE DE LA EDAD GESTACIONAL?*

Autor: Natalia del Mar Díaz Pinzón**

Keywords: preeclampsia, premature infant, low birth weight, respiratory distress syndrome.

ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is a risk factor for prematurity and low birth weight. Controversy exists regarding the association of PE with other diseases of the newborn. Objective: To determine a higher frequency of neonatal morbidity in children of women with PE compared with normotensive women's children. Materials and methods: A cohort study matched for gestational age (GA) of infants born at the Hospital Universitario de Santander in 2011. We analyzed 70 cases (children of women with PE) and 122 controls (children of women without preeclampsia matched for gestational age of cases). Results: In the overall analysis of the mean difference was 0.62 EG weeks. We found a five fold risk of having low birth weight for gestational age, 102 times more cesarean birth and 5 times more likely to have low Apgar score at minute of life in the case group. There was no difference in the frequency of respiratory distress syndrome (RDS) although there was a 11 times greater risk of developing severe RDS in the case group. After adjustment for EG no differences in birth weight or frequency of RDS in term infants and there was a higher frequency of low birth weight and RDS in the group of cases under 34 weeks. Conclusion: it is confirmed the impact of preeclampsia in increased low birth weight and cesarean birth. We found greater severity of RDS in neonates exposed to preeclampsia regardless opening of EG future research on how PE affects the newborn pathophysiologically. However, it requires a multicenter research online to ensure the necessary power for the analysis involving the biological variability of each group and its long-term monitoring.

*Proyecto de grado

**Facultad de Salud Escuela de Medicina Departamento de Pediatría Diorector:
Luis Alfonso Díaz Martínez

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un trastorno multisistémico de la gestación caracterizado por hipertensión y proteinuria después de la semana 20 de embarazo.¹ Con una alta prevalencia entre el 2% y el 8% de todos los embarazos y asociada con el 10 a 15% de las muertes maternas en el mundo,² con el 25% de las que ocurren en Latinoamérica,³ y con el 44.7% de las que se presentan en Colombia.⁴ En países desarrollados, la PE tiene un alto impacto en la morbilidad, siendo una de las principales causas de hospitalización de mujeres embarazadas en cuidado intermedio e intensivo.⁵

La disminución en la perfusión placentaria contribuye en la morbilidad fetal y neonatal como parto prematuro, retraso en el crecimiento intrauterino y muerte fetal, es razonable esperar mayores complicaciones neonatales si se trata de un nacimiento prematuro, especialmente antes de las 35 semanas de gestación.

Múltiples puntos de controversia se han generado con respecto al papel de la PE en el desarrollo de diferentes comorbilidades neonatales.

Lo anterior plantea la necesidad de estudiar la PE como un factor de riesgo independiente de la edad gestacional como responsable de morbilidad neonatal, más allá del conocido efecto sobre el peso y la prematuridad.

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la preeclampsia un factor determinante de morbilidad neonatal, independiente de la edad gestacional?

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia (PE) es un trastorno multisistémico de la gestación definido como la aparición de hipertensión (tensión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o tensión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg) y proteinuria (≥ 300 mg en 24 horas) a partir de la semana 20 de embarazo.¹ Se diagnostica entre el 2% y el 8% de todos los embarazos, con amplias variaciones geográficas: en Carolina del Norte, se describió una incidencia de preeclampsia de 3,6%, en Suecia de 2,4% y en Perú 7,31%.¹ La PE se asocia con el 10 a 15% de las muertes maternas en el mundo,² con el 25% de las que ocurren en Latinoamérica,³ y con el 44.7% de las que se presentan en Colombia.⁴ En países desarrollados, la PE tiene un alto impacto en la morbilidad, siendo una de las principales causas de hospitalización de mujeres embarazadas en cuidado intermedio e intensivo.⁵

En la actualidad se desconocen a plenitud las causas de la PE; no obstante, la placenta es factor importante en el desarrollo de esta enfermedad. Lo anterior se sustenta en el hecho de que la PE se puede presentar en ausencia de otros productos de la concepción (v.g., el feto) como es el caso del embarazo molar,¹ en embarazos con gemelos discordantes en los que se produce involución de la placenta afectada y posterior desaparición de la PE,¹¹ y que el alumbramiento es la única cura definitiva.⁶

Las anomalías en la implantación y la vascularización de la placenta llevan a disminución en la perfusión placentaria característica de la PE. Durante el embarazo normal las arterias espirales presentan una metamorfosis fisiológica en el tercio interno del miometrio. Esta transformación, caracterizada por la invasión del trofoblasto al interior de las arterias espirales, inicia con el reemplazo del endotelio y la destrucción de las capas media, muscular y neural para incorporar las células trofoblásticas a la pared arterial, formando nuevos vasos de reducido grosor y resistencia, con aumento del flujo placentario. En embarazos complicados con PE se han hallado alteraciones moleculares de señalización entre las arterias espirales y el trofoblasto que conducen a una circulación de alta resistencia dado por el grosor persistente de las arterias espirales, con subsecuente reducción del flujo placentario.^{1, 6, 7}

También se postula una teoría inmunológica con base en una reacción de rechazo a los tejidos placentarios extraños. En un ciclo independiente del estado de embarazo la mucosa que reviste la pared interna del útero se transforma de endometrio a decidua, proceso que se prolonga durante la gestación y se caracteriza por una importante migración leucocitaria compuesta en su mayoría por células *asesinas naturales*. El tejido placentario carece de los antígenos clásicos HLA-I; en su lugar expresa antígenos atípicos HLA-G y HLA-E, los cuales controlan la tolerancia entre tejidos alogénicos. En embarazos complicados con PE existe un defecto en la producción de estos antígenos, con la consecuente reacción leucocitaria a la invasión trofoblástica con liberación de ácidos nucleicos y otras sustancias que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica, activación endotelial y aterogénesis en las arterias espirales.^{1, 6, 11}

Las implicaciones de la PE en la morbilidad materna son múltiples y ameritan ser revisadas en un capítulo aparte.⁸ Sin embargo, es necesario anotar que la PE se caracteriza por reducción del volumen plasmático, secundario a proteinuria, y activación de la cascada de coagulación con formación de microtrombos.

Lo anterior, sumado a un aumento del tono vascular producido por hiperreactividad vascular a vasopresores circulantes, conlleva a la reducción de perfusión de distintos órganos tales como hígado o corazón, pudiendo desencadenar necrosis, hemorragia y shock hipovolémico.^{1, 9} Así mismo, se encuentran descritas relaciones fisiopatológicas entre los estados de bajo flujo placentario e hipoxia fetal, retraso en el crecimiento intrauterino por vasoconstricción placentaria y fetal, e hipoperfusión crítica con implicaciones clínicas para el neonato como encefalopatía hipóxica isquémica, enterocolitis necrotizante o isquemia cardiaca, pulmonar y renal,¹⁰ sobre las cuales profundizaremos más adelante. Es razonablemente claro que la PE es un trastorno que comprende manifestaciones maternas y fetales por reducción en la perfusión placentaria.

La disminución en la perfusión placentaria contribuye en la morbilidad fetal y neonatal como parto prematuro,¹²⁻¹⁴ retraso en el crecimiento intrauterino¹⁵⁻¹⁷ (tabla 1) y muerte fetal,^{13, 18} los cuales se presentan con mayor severidad en hijos de mujeres con eclampsia y síndrome HELLP,¹⁸⁻²⁰ o con antecedente de PE en gestaciones previas.^{21, 22} Otros desenlaces entre los hijos de las mujeres con PE que se plantean como asociados directamente con la exposición intrauterina a la PE incluyen encefalopatía hipóxica,^{23, 24} síndrome de dificultad respiratoria (SDR),²⁴ hipotensión neonatal,²⁵ enfermedad cardiovascular,^{9, 13} y epilepsia.^{26, 27} Muchos de ellos están asociados con la edad gestacional en el momento del diagnóstico de la PE, siendo menos frecuentes y graves en neonatos >36 semanas²⁸ y finalmente, la calidad de la atención médica que se relaciona con el grado de desarrollo del país en cuestión.^{29, 30} La existencia de comorbilidad materna también se ha visto relacionada con la frecuencia y severidad de los cuadros neonatales.^{9, 14}

Tabla 1. Asociación entre PE y desenlaces neonatales

	Edad gestacional menor a 37 semanas			Diseño
	Preeclampsia	Control	p	
Odegard <i>et al</i> (14)	97/307 (32%)	25/619 (4%)	<0.01	Cohorte
Buchbinder (18)	30/45 (66.7%)	83/467 (17.8%)	0.01	Cohorte
	Pequeño para la edad gestacional			Estudio
	Preeclampsia	Control	p	
Odegard <i>et al</i> (14)	37/307 (12%)	17/619 (3%)	<0.01	Cohorte
Chauhan <i>et al</i> (15)	43/287 (11.9%)	16/287 (5.6%)	0.461	Cohorte
Xiong <i>et al</i> (16)	154/1393 (11%)	789/13153 (5.9%)	<0.1	Cohorte

Debido a que el manejo de la PE puede incluir en muchos casos la terminación del embarazo, se pueden esperar mayores complicaciones en el RN si el trastorno hipertensivo se desarrolla antes de las 35 semanas de gestación.²⁹

Se ha estudiado el desenlace neonatal al comparar el manejo expectante vs la inducción del parto en mujeres con PE leve y edad gestacional entre 36 y 41 semanas, sin que se encontraran mayores diferencias en los desenlaces de los RN de ambos grupos.³¹ La misma comparación ha sido realizada en hijos de gestantes con PE de inicio temprano (<34 semanas), encontrándose mejor resultado en los neonatos con mayor edad gestacional; sin embargo, el desenlace es aún mejor en aquellos de la misma edad gestacional pero hijos de madres no preeclámpticas.^{32, 33}

Existen varios puntos de controversia en cuanto al papel de la PE materna en el desarrollo de diferentes comorbilidades en el recién nacido (tabla 2). El síndrome de dificultad respiratoria es uno de ellos. Szymonowicz *et al* encontraron mayor frecuencia de SDR en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer hijos de madres con PE.³⁴ Habli *et al* encontraron esta misma asociación en recién nacidos cercanos al término (36 semanas),²⁵ mientras que Friedman *et al* no encontraron diferencias entre los RN de madre preeclámpticas y madres normotensas,³⁹ y Shah *et al* describen menor frecuencia de SDR en RN pretérminos de madres con

PE.^{36, 40} No existen metanálisis que comparen los diferentes estudios probablemente debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas.

En cuanto a otras patologías, Hatzidaki *et al* encontraron mayor frecuencia de leucomalacia periventricular en neonatos expuestos a PE,³⁶ mientras que Szymonowicz *et al*³⁴ y Murata *et al*³⁷ no pudieron establecer la PE como factor de riesgo para desarrollar leucomalacia periventricular. Por otro lado, Cheng *et al*⁴¹ pusieron en evidencia una mayor frecuencia de hemorragia intraventricular en el grupo de preeclampsia debido principalmente a HIV grado 1, diferencia que no fue hallada en los grados de mayor severidad correlacionado con los hallazgos de Friedman *et al*.³⁹

Bhaumik *et al*³⁸ encontraron aumento de riesgo, aunque estadísticamente no significativo, para desarrollar sepsis en hijos de madres preeclámpticas; pero esta asociación no fue encontrada por Szymonowicz *et al*,³⁴ Friedman *et al*³⁹ ni por Cheng *et al*.⁴¹ Ahora bien, tanto Szymonowicz *et al*³⁴ como Cheng *et al*⁴¹ hallaron una asociación entre preeclampsia y un menor recuento leucocitario en el recién nacido.

Tabla 2. Patología del neonato asociada a preeclampsia

Síndrome de dificultad respiratoria					
	Preeclampsia	Control	p	Diseño	Observaciones
Szymonowicz <i>et al</i> (34)	29/35 (83%)	15/35 (43%)	<0.005	Cohorte	RN <1500 gr
Habli <i>et al</i> (24)	2/124 (2%)	4/42 (10%)	<0.05	Cohorte	RN 36 sem
Friedman <i>et al</i> (39)	48/100 (48.0%)	43/100 (43%)	0.53	Cohorte	RN <32 sem
Friedman <i>et al</i> (39)	4/32 (12.0%)	2/61 (3%)	0.04	Cohorte	RN 31-33 sem
Sepsis					
	Preeclampsia	Control	p	Estudio	Observaciones
Bhaumik <i>et al</i> (38)	6/90 (6%)	2/90 (2%)	0.15	Cohorte	
Friedman <i>et al</i> (39)	9/23 (39%)	9/23 (39%)	0.85	Cohorte	RN <35 sem
Cheng <i>et al</i> (41)	8/28 (28%)	22/61 (36%)	0.49	Cohorte	RN <32 sem
Hemorragia intraventricular					
	Preeclampsia	Control	p	Estudio	Observaciones
Cheng <i>et al</i> (41)	14/28 (50%)	16/61 (26%)	0.03	Cohorte	HIV grado 1-4
Cheng <i>et al</i> (41)	2/28 (7%)	4/61 (6%)	0.45	Cohorte	HIV grado 3-4
Friedman <i>et al</i> (39)	5/100 (5%)	5/100 (5%)	0.72	Cohorte	HIV grado 3-4
Leucomalacia periventricular					
	LMPV	Control	p	Estudio	Observaciones
Hatzidaki (36)	10/69 (14%)	3/66 (5%)	<0,1	Casos y Controles	Madre PE
Murata (37)	0/35 (0%)	23/66 (34%)	0.02	Casos y Controles	Madre PE
Recuento leucocitario					
	Preeclampsia	Control	p	Estudio	Observaciones
Szymonowicz <i>et al</i> (34)	16.8/35 (48%)	19.0/35 (54%)	0.0125	Cohorte	RN <1500 gr
Cheng <i>et al</i> (41)	9.3/28 (33%)	11.9/61 (19%)	0.03	Cohorte	

RN: Recién nacidos. LMPV: Leucomalacia periventricular. HIV: Hemorragia intraventricular.

Zalapa *et al*, en estudio de cohorte, encontraron la preeclampsia como un factor de riesgo independiente y estadísticamente significativo para enterocolitis necrotizante (RR 1.4, IC95% 1.0-1.9; $p < 0.05$),⁴² en concordancia con los hallazgos de Friedman *et al*³⁹ (RR 1.44, IC95% 0.03-3.31; $p = 0.48$). Finalmente, Szymonowicz *et al*³⁴ no encontraron asociación entre PE e hipocalcemia neonatal, aunque Zalapa *et al* sí encontraron a la PE como factor de riesgo para hipocalcemia neonatal.⁴²

Lo anterior plantea la necesidad de estudiar la PE como un factor de riesgo independiente de la edad gestacional como responsable de morbilidad adicional en el RN de madre con la enfermedad, más allá del conocido efecto sobre el peso y la prematuridad.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si la incidencia o severidad de la morbilidad neonatal es mayor en hijos de mujeres con PE que en hijos de mujeres sin preclampsia independientemente de la edad gestacional.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar si la incidencia o severidad de las siguientes condiciones neonatales es mayor entre los hijos de mujeres con PE frente a los hijos de mujeres normotensas:

- Respiratorias (síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar)
- Neurológicas (hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular)
- Sepsis
- Enterocolitis necrotizante
- Metabólicas (hipocalcemia, hipoglicemia)

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohortes pareadas por edad gestacional.

3.2 POBLACIÓN

3.2.1 Población universo

Recién nacidos (RN) hijos de mujeres nacidos en Hospital Universitario de Santander (HUS) desde enero 01 hasta diciembre 31 de 2011.

3.2.2 Población objeto

Cohorte expuesta: recién nacidos hijos de mujeres con preeclampsia.

Cohorte control: recién nacidos hijos de mujeres sin trastorno hipertensivo del embarazo; se captaron teniendo en cuenta la edad gestacional de los expuestos.

3.3 MUESTRA

3.3.1 Criterios de inclusión

3.3.1.1 Cohorte de expuestos: RN vivo sin malformaciones, hijo de mujer con gestación única y diagnóstico de PE. Se definió preeclampsia como presión arterial elevada >140 mm Hg de tensión arterial sistólica o > 90 mm Hg de tensión arterial diastólica en una mujer con cifras tensionales normales antes de la semana 20 de gestación, acompañado de proteinuria definida como la excreción urinaria ≥ 0.3 g de proteína en 24 horas o ≥ 30 mg/dL o una cruz de proteína en muestra al azar en ausencia de infección urinaria.

3.3.1.3 Cohorte de no expuestos: RN vivo sin malformaciones, hijo de madre sin trastornos hipertensivos del embarazo o hipertensión arterial crónica, de gestación única, y nacido inmediatamente después de un paciente índice, siempre y cuando tenga la misma edad gestacional (± 1 semana).

3.3.2 Criterios de exclusión

Pérdida del seguimiento clínico registrado en la historia clínica.

3.3.3 Tamaño de muestra

El total de población a estudiar depende de la diferencia en la incidencia en las patologías a evaluar. En la tabla 3 se aprecian los posibles tamaños de muestra ante diferentes incidencias entre los dos grupos.

Tabla 3. Posibles tamaños de muestra según incidencia esperada en ambos grupos

<i>Incidencia grupo PE</i>	Incidencia grupo control				
	<i>5%</i>	<i>10%</i>	<i>20%</i>	<i>30%</i>	<i>40%</i>
10%	474	..	219	72	38
20%	88	219	..	313	91
40%	27	38	91	376	..
50%	19	25	45	103	408
60%	14	17	28	49	107

A efectos de este protocolo, se decidió evaluar la hipótesis de que entre los hijos de las madres con preeclampsia la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria es el doble de lo que se presenta en sus contrapartes no expuestas, siendo esta de orden del 20% entre ellos. Así, el tamaño de la muestra es de al menos 91 parejas de RN.

3.3.4 Proceso de captación de pacientes

El proceso de captación de pacientes se planteó en cohorte prolectiva, así:

Cada paciente índice fue captado por revisión diaria de los nacimientos en la institución. Inmediatamente después del nacimiento de un paciente índice, se captó como control no expuesto el siguiente neonato que nació de madre sin PE y de la misma edad gestacional (± 1 semana) al paciente índice.

La información perinatal se obtuvo de los registros realizados en la historia clínica del recién nacido, mientras que los desenlaces se evaluaron hasta que tanto casos como controles llegaron a los 30 días de vida corregida por edad gestacional. Se planteó contactar al representante legal responsable y en custodia del recién nacido elegible para obtención del consentimiento informado.

Una vez obtenido el consentimiento informado para la participación en el estudio se solicitó teléfono y dirección del domicilio donde se alojó el RN al egreso y se registraron los datos maternos y del RN. Si este requirió hospitalización se hizo seguimiento diario en el servicio de recién nacidos y se registró la fecha de presentación de los diferentes desenlaces y la clasificación según la severidad y fecha de resolución, si aplica.

El seguimiento extrahospitalario se hizo mediante contacto telefónico semanal y se programó un control por consulta externa realizada por pediatra dentro de los 20 días siguientes al cumplimiento del primer mes de vida, dónde se hizo un registro de los desenlaces antes descritos presentados fuera de la institución.

3.4 DESENLACES

3.4.1 *Síndrome de dificultad respiratoria*: el cual se define con base en los hallazgos clásicos de necesidad de oxígeno suplementario asociado a otros signos clínicos como tiraje intercostal, retracción subcostal, taquipnea, aleteo nasal y quejido; se determinará su severidad según el puntaje de Silverman-Anderson: leve (1-4 puntos), moderado (5 a 7 puntos) y severo (8-10 puntos).⁴³

3.4.2 *Displasia broncopulmonar*: definida como la necesidad de oxígeno suplementario por un periodo igual o mayor a 28 días; se considerará leve si se resuelve antes de las 36 semanas de edad gestacional corregida; moderada si requiere concentraciones de oxígeno menores al 30% después de las 36 semanas de edad gestacional corregida; y severa si requiere concentraciones de oxígeno mayores a 30% o presión positiva en la vía aérea después de las 36 semanas de edad corregida.⁴⁴

3.4.3 *Hemorragia intraventricular*: determinada mediante ecografía transfontanelar y clasificada así: grado I (hemorragia de la matriz germinal), grado II (hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular), grado III (hemorragia intraventricular con dilatación aguda), y grado IV (lesión intraparenquimatosa). Dentro de la atención rutinaria, a todos los recién nacidos con peso al nacer menor de 1500 gr o edad gestacional menor de 32 semanas hospitalizados en la unidad neonatal del HUS se les realiza ecografía transfontanelar de tamizaje para HIV en los días 7 y 20 de vida, así como a todos los RN sintomáticos.

3.4.4 *Leucomalacia periventricular* determinada por quistes periventriculares visualizados en ecografía transfontanelar.^{45, 46}

3.4.5 *Sepsis*: comprobada mediante al menos un hemocultivo positivo o dos de los siguientes criterios:⁴⁷

- Recuento de leucocitos <5.000 o $> 25.000/\text{mm}^3$
- Temperatura axilar $<36^\circ\text{C}$ o $>37.5^\circ\text{C}$
- Relación leucocitos inmaduros totales/total leucocitos ≥ 0.2
- Proteína C reactiva > 8 mg/dL
- Velocidad de eritrosedimentación > 15 mm en una hora

3.4.6 *Enterocolitis necrotizante (ECN)*: diagnosticada y definida en severidad según los criterios de Bell modificados (tabla 4).⁴⁸ Dentro de la atención rutinaria a todos los recién nacidos hospitalizados en la unidad neonatal del HUS que presenten clínica sugestiva de ECN (aumento de residuo alimenticio, distensión abdominal, intolerancia a la vía oral, sangre en heces) se les realiza radiografía abdominal simple en proyección anteroposterior.

Tabla 4. Criterios de Bell modificados para diagnóstico y clasificación de ECN

ESTADÍO	CLASIFICACIÓN	SIGNOS SISTÉMICOS	SIGNOS INTESTINALES	SIG. RADIOLÓGICOS
IA	Sospecha de ECN	Distermia, apnea, bradicardia	Residuo gástrico, vómito, distensión, sangre oculta en heces	Distención intestinal, íleo
IB	Sospecha de ECN	IDEM	IDEM + rectorragia	IDEM
IIA	ECN confirmada leve	IDEM	IDEM + Ausencia de ruidos intestinales	IDEM + neumosis
IIB	ECN confirmada moderada	IDEM + acidosis metabólica y trombocitopenia leve	IDEM + Hipersensibilidad abdominal, celulitis, masa en cuadrante inferior	IDEM + gas en vena porta
IIIA	ECN avanzada	IDEM + Hipotensión, CID, Neutropenia	IDEM + peritonitis	IDEM + ascitis
IIIB	Perforación intestinal	IDEM	IDEM	Neumoperitoneo

3.4.7 *Hipocalcemia*: definida como una concentración sérica de calcio <7 mg/dL o una concentración de calcio iónico <4 mg/dL.⁴⁹ Dentro de la atención rutinaria a todos los recién nacidos hospitalizados en la unidad neonatal del HUS se les realiza medición de calcio iónico sérico a las 6 horas de vida.

3.4.8 *Hipoglucemia*: definida como un nivel de glucosa en sangre menor a 50 mg/dl.⁵⁰ Dentro de la atención rutinaria a todos los recién nacidos hospitalizados en la unidad neonatal del HUS se les realiza medición de glucemia a las 6 horas de vida.

3.4.9 *Otros aspectos*: no se realizaron estudios de extensión (imagenología y laboratorio) a los neonatos asintomáticos. La edad gestacional se determinó por fecha de última menstruación, la ecografía más temprana realizada o en su defecto por examen físico del RN. El peso para la edad gestacional se determinó con base en las tablas de Lubchenco definiendo como bajo para la edad gestacional (BEG) menor al percentil 10, adecuado para la edad gestacional (AEG) entre percentil 10 y 90 y grande para la edad gestacional (GEG) mayor al percentil 90.⁵¹

3.5 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se consideraron sanos los recién nacidos asintomáticos, asumiendo que los fenómenos ocurridos en los RN asintomáticos se distribuirían aleatoriamente en ambos grupos.

Los desenlaces se compararon en cuanto a las proporciones como los promedios (o medianas según la distribución de los datos) por medio de las pruebas condicionales pertinentes (prueba t, chi cuadrado o prueba de Wilcoxon); esto último se hizo reconociendo que los pacientes control no fueron seleccionados al azar sino dependiendo de la edad gestacional de cada caso índice.

Se hizo ajuste de la potencial confusión al analizar la asociación entre haber estado expuesto *in utero* a la preeclampsia y cada desenlace, teniendo en cuenta la referida edad gestacional y cualquiera otra variable que pudiera ser factor de

confusión, como sexo, peso al nacer, administración prenatal de corticoides o nacimiento por cesárea, para citar algunos.

En todas las comparaciones se consideró como significativa aquella en la que su prueba estadística indicara que la probabilidad de cometer el error tipo I era inferior al 5% ($p < 0.05$), o que el intervalo de confianza del 95% de la razón de verosimilitud condicional (*Odds ratio* en inglés, ORc) no incluyese el valor nulo uno (1).

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Esta es una investigación de riesgo mínimo según la resolución 0008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, pues implica la revisión de los registros clínicos o el registro de observaciones de procedimientos que son regulares en la atención de pacientes como los aquí incluidos.

El presente proyecto se puso a consideración del Comité de Postgrado en Pediatría y el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, el cual cobija las investigaciones en el Hospital Universitario de Santander.

El desarrollo de este estudio contribuye al bienestar de la población pediátrica en general por la generación del conocimiento de los posibles vínculos entre la PE con el desarrollo de patología neonatal, de esta manera sentando las bases para la predicción, prevención y tratamiento de las mismas. El equipo de investigación estuvo conformado por personal idóneo, lo que comprende el criterio del respeto a la dignidad y protección de los derechos y bienestar de los pacientes incluidos en el estudio y sus familias. Se basa en investigaciones previas realizadas en grupos similares y pretende responder una pregunta de investigación que no puede ser adecuadamente resuelta por otros medios.

En la cohorte prolectiva sólo se incluyeron pacientes cuyos representantes legales así lo autorizaron por medio de consentimiento informado definido en los artículos 15 y 16 de la resolución 8430 de 1993. Se protegió la identidad del paciente y su familia, no identificando ningún daño que pueda ocurrirle al paciente como consecuencia de su participación en el estudio.

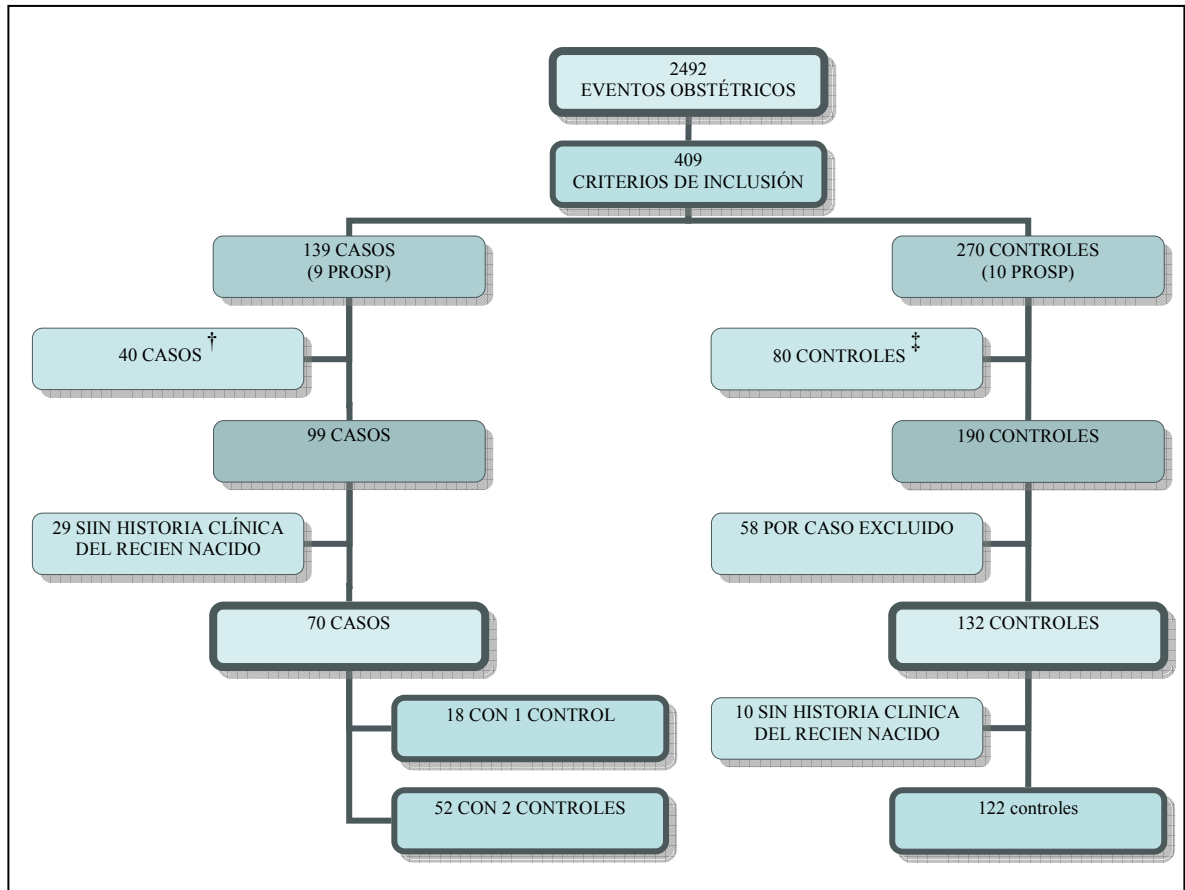
4. RESULTADOS

En 2011 se atendieron en el Hospital Universitario de Santander 1102 partos vaginales y 1390 cesáreas, para un total de 2492 eventos obstétricos, de los cuales 409 (139 casos y 270 controles) cumplieron con los criterios de inclusión. Se captaron de forma prolectiva 9 expuestos y 10 controles; los demás no fue posible detectarlos por razones logísticas. En vista de ello se decidió realizar captación retrolectiva de las cohortes con base en la revisión de historias clínicas, pareando un caso y dos controles bajo los mismos criterios definidos en la metodología, conservando la temporalidad y la misma edad gestacional.

Así, del total de pacientes atendidas en 2011 no se incluyeron 40 casos: 12 por no disponibilidad de la historia clínica materna, 4 por diagnóstico de HTA crónica y 55 por causas misceláneas entre ellas malformaciones menores del RN o exclusión de sus controles. Se excluyeron 80 controles: 8 por no disponibilidad de la historia clínica materna, 17 por diagnóstico de trastorno hipertensivo y 55 por causas misceláneas entre ellas malformaciones menores del RN y exclusión del caso. De los 99 casos y 190 controles restantes no hubo disponibilidad de la historia clínica del RN de 29 casos por lo cual se eliminaron éstos y sus respectivos 58 controles. De los 132 controles resultantes no hubo disponibilidad la historia clínica del RN en 10 ocasiones. Finalmente, se analizan 70 casos y 122 controles, 18 casos con 1 control y 52 casos con 2 controles (figura 1).

Las características de la población materna del estudio se describen en la tabla 5. La edad materna oscila entre 14 y 42 años. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad, la procedencia urbana versus rural ni el número de controles prenatales entre ambos grupos. El número de gestaciones es similar en el grupo de preeclampsia y el grupo control y aunque la proporción de primigestantes es superior en el grupo de preeclampsia esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Figura 1. Proceso de captación de pacientes.



La presión arterial máxima de toda la cohorte no excedió los 180/115 mm Hg. El 50% de las pacientes del grupo de preeclampsia oscilaron entre 140 y 160 mm Hg en PAS. Se reportó en dos maternas del grupo control PAS entre 140 y 146 en la toma de ingreso al hospital pero los sucesivos controles se encontraron en rango normal y se descartó trastorno hipertensivo. En cuanto al uso de medicamentos, las mujeres expuestas a preeclampsia tienen un riesgo mayor de recibir sulfato de magnesio (ORc 65,7 IC95% 9 a 479) y nifedipino (ORc 51,2, IC95% 20 a 131). El porcentaje de maduración pulmonar es el doble en el grupo de preeclampsia que en el grupo control, pero sin significancia estadística. Solo cuatro pacientes de toda la cohorte requirieron el uso de fenitoína y ninguna el uso de fenobarbital.

Característica	Controles (n=122)	Casos (n=70)	ORc (IC95%)	Valor de p
Edad madre				
<i>Rango</i>	14 a 42	15 a 41		
<i>Mediana (RIQ)</i>	22 (18-28)	22.5 (18-29)	1.02 (0.97-1.07)	0.405
Urbano	99 (81.2%)	54 (77.1%)	0.68 (0.31-1.47)	0.322
Área Metropolitana	86 (70.5%)	39 (55.7%)	0.52 (0.28-0.94)	0.032
No CPN	9 (7.4%)	5 (7.1%)	0.95 (0.31-2.86)	0.926
Gestaciones				
<i>Rango</i>	1 a 9	1 a 7		
<i>Mediana (RIQ)</i>	2 (1-3)	1 (1-3)	0.88 (0.71-1.09)	0.241
<i>Primigestantes</i>	51 (41.8%)	36 (51.4%)	1.38 (0.76-2.50)	0.290
PAS (mm Hg)				
<i>Rango</i>	96 a 146	110 a 180		
<i>Mediana (RIQ)</i>	113.5 (110-120)	150 (140-160)	1.22 (1.09-1.37)	<0.001
PAD (mm Hg)				
<i>Rango</i>	48 a 90	52 a 115		
<i>Mediana (RIQ)</i>	70 (68-78)	93 (89-101)	1.17 (1.10-1.24)	<0.001
Madurac complet	5 (4.1%)	5 (7.1%)	1.36 (0.29-6.37)	0.697
Sulfato	1 (0.8%)	39 (55.7%)	65.7 (9.00-479)	<0.001
Nifedipina	7 (5.7%)	53 (75.7%)	51.2 (20.0-131)	<0.001
Fenitoina	1 (0.8%)	3 (4.3%)	5.42 (0.55-53.1)	0.147

Tabla 5. Características de la población materna

La tabla 6 muestra los desenlaces perinatales analizados en este estudio. La menor edad gestacional hallada en toda la cohorte fue de 30 semanas. La mediana de edad gestacional en el grupo de expuestos fue de 37 semanas, en el grupo control de 38. La diferencia promedio de edad gestacional entre casos y controles es de 0.62 semanas (IC95% 0.04 a 1.20). La proporción de pacientes a término o menores de 34 semanas fue similar en ambos grupos. En esta cohorte existe una probabilidad 102 veces mayor de haber nacido por cesárea en el grupo de expuestos (ORc 102, IC95% 14,1 a 738). No hubo diferencias en cuanto al género neonatal. Hubo una diferencia promedio de 340 gr entre ambos grupos con significancia estadística siendo mayor en los controles. Todos los RN del grupo control se encontraban por encima de 1.500 gr. Se halló un riesgo 5 veces mayor de tener bajo peso para la edad gestacional en el grupo de preclampsia (ORc 5,52, IC95% 1,54 a 20).

Tabla 6. Desenlaces perinatales

Característica	Controles (n=122)	Casos (n=70)	ORc (IC95%)	Valor de p
Edad gestacional				
<i>Rango</i>	31 a 40	30 a 40		
<i>Mediana (RIQ)</i>	38 (36-39)	37 (36-38)	0.62 (0.45-0.86)	0.005
<i>De término</i>	51 (41.8%)	36 (51.4%)	1.38 (0.76-2.45)	0.163
<34 sem	5 (4.1%)	7 (10.0%)	6.67 (0.69-6.45)	0.189
34-36 sem	27 (22.1%)	18 (25.7%)	2.11 (0.89-49.8)	0.065
37-40 sem	90 (73.8%)	45 (64.3%)	Referente	
Cesárea	15 (12.3%)	69 (98.6%)	102 (14.1-738)	<0.001
RN femenino	52 (42.6%)	31 (44.3%)	1.05 (0.57-1.93)	0.876
Peso (kg)				
<i>Rango</i>	1,50 a 4,34	0,78 a 3,90		
<i>Mediana (RIQ)</i>	3,04 (2,72-3,39)	2,81 (2,45-3,18)	0.34 (0.17-0.69)	0.003
<i>Bajo peso EG</i>	3 (2.5%)	11 (15.7%)	5.52 (1.50-20.3)	0.010
<i>Adecuado EG</i>	109 (89.4%)	56 (80.0%)	Referente	
<i>Grande EG</i>	9 (7.4%)	3 (4.3%)	0.74 (0.18-3.08)	0.680
Apgar 1 min <7	3 (2.5%)	12 (17.1%)	5.56 (1.54-20.0)	*
Apgar 5 min <7	-	2 (2.9%)	Indeterminado	0.061

* RIQ: Recorrido intercuartil

En el grupo de hijos de madres con preclampsia se halló un riesgo 5 veces mayor de tener Apgar bajo (menor de 7) al minuto de vida (ORc 5,56, IC95% 1,54 a 20). No se encontraron pacientes control con Apgar bajo a los 5 minutos mientras que igual situación se dio en el 2,9% de los casos (p=0,061)

La tabla 7 muestra el análisis univariado de los desenlaces en morbilidad neonatal. No hubo diferencias en el riesgo de ser hospitalizado el primer día entre ambos grupos. En cuanto a la presencia de dificultad respiratoria, esta fue similar en ambos grupos, pero se encontró un riesgo 11 veces mayor de desarrollar SDR severo en los RN expuestos a PE (ORc 11,34 IC95% 1,35-96,3). Otras variables como requerimiento de $FiO_2 > 40\%$ o promedio de días de necesidad de oxígeno no mostraron diferencias entre ambos grupos.

Solo se halló un caso de ECN en toda la cohorte y pertenecía al grupo de expuestos. No se encontró ningún paciente con displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular.

Tabla 7. Desenlaces neonatales

Característica	Controles (n=122)	Casos (n=70)	ORc (IC95%)	Valor de p
Hospitalizado	29 (23.8%)	24 (34.3%)	1.63 (0.78-3.38)	0.192
ECN	-	1 (2.2%)		
Silvermann			Referente	
0	106 (86.9%)	54 (77.1%)		
1-3	3 (2.5%)	5 (7.1%)	3.20 (0.72-14.2)	0.127
4-6	13 (10.7%)	8 (11.4%)	1.51 (0.51-4.46)	0.452
7-10	-	3 (4.3%)	Indeterminado	
Silverman >0	16 (13.1%)	16 (22.9%)	2.06 (0.82-5.18)	0.125
Silverman >3	13 (10.7%)	11 (15.7%)	1.44 (0.52-3.96)	0.485
Silverman >5	1 (0.8%)	6 (8.6%)	11.34 (1.35-96.3)	0.006
FiO ₂ > 0.40	10 (8.2%)	9 (12.9%)	1.33 (0.47-3.74)	0.591
Días O ₂ (16 vs 17)*	1.88 (1.23-2.52)	2.12 (1.27-2.97)	N/A	0.635

*Valores expresados como promedio e IC95%

Para evaluar el efecto de la edad gestacional en los desenlaces neonatales el grupo de casos y el grupo de control se clasificaron en tres subgrupos de acuerdo a la edad gestacional de los casos, así: menores de 34 semanas (7 casos y 11 controles), de 34 a 36 semanas (18 casos y 24 controles) y 37 a 40 semanas (45 casos y 87 controles). Los resultados se muestran en la tabla 8.

Después del ajuste por edad gestacional el peso promedio del grupo control es superior al peso promedio del grupo de RN hijos de madres con PE diferencia estadísticamente significativa que desaparece en los recién nacidos a término.

En el grupo de menores de 34 semanas todos los RN del grupo de expuestos a PE presentaron bajo peso al nacer y ninguno de sus controles. En los RN de 34 a 36 semanas y a término la frecuencia de bajo peso al nacer es similar en el grupo de casos y controles.

Tabla 8. Desenlaces neonatales por edad gestacional

Característica	<34 semanas EG			34-36 semanas EG			37-40 semanas EG		
	Controles (n=11)	Casos (n=7)	Valor de p	Controles (n=24)	Casos (n=18)	Valor de p	Controles (n=87)	Casos (n=45)	Valor de p
Peso (Me-RIQ)	2,250 (1,930-2,570)	1,490 (1,190-1,660)	0.002	2,700 (2,445-3035)	2,525 (2,141-2,760)	0.051	3,170 (2,930-3470)	3,020 (2,790-3,440)	0.132
Bajo peso EG	-	5 (71.4%)	0.001	2 (8.3%)	3 (16.7%)	0.292	1 (1.2%)	3 (6.7%)	0.193
Hospitalizado	9 (81.8%)	7 (100.0%)	0.231	6 (25.0%)	8 (44.4%)	0.120	14 (16.1%)	9 (20.0%)	0.565
Silverman									
0	3 (27.3%)	2 (28.6%)	0.067	22 (91.7%)	11 (61.1%)	0.057	81 (93.1%)	41 (91.1%)	0.870
1-3	1 (9.1%)	1 (14.3%)		1 (4.2%)	3 (16.7%)		1 (1.2%)	1 (2.2%)	
4-6	7 (63.6%)	1 (14.3%)		1 (4.2%)	4 (22.2%)		5 (5.8%)	3 (6.7%)	
7-10	-	3 (42.9%)		-	-		-	-	
Silverman >0	8 (72.7%)	5 (71.4%)	0.862	2 (8.3%)	7 (38.9%)	0.017	6 (6.9%)	4 (8.9%)	0.834
Silverman >3	7 (63.6%)	4 (57.1%)	0.641	1 (4.2%)	4 (22.2%)	0.074	5 (5.8%)	3 (6.7%)	0.641
Silverman >5	1 (11.1%)	4 (57.1%)	0.010	-	-		-	2 (4.4%)	0.048
FiO ₂ > 0.40	4 (36.4%)	5 (71.4%)	0.292	1 (4.2%)	2 (11.1%)	0.343	5 (5.8%)	2 (4.4%)	0.438

Me: Mediana; RIQ: Recorrido intercuartil

Se halló una mayor frecuencia de SDR en los grupos menores de 34 semanas ($p=0,06$) y de 34 a 36 ($p=0,05$) semanas. En el grupo de los RN a término la frecuencia de SDR fue similar en casos y controles. Entre los RN que presentaron SDR no se halló ninguno en el grupo de 34 a 36 semanas. La frecuencia de SDR severo fue significativamente mayor en los RN expuestos a PE que en sus controles en menores de 34 semanas ($p=0,01$) y RN a término ($p=0,04$). Estas diferencias se mantuvieron después del análisis multivariado para controlar variables de confusión como nacimiento por cesárea y maduración pulmonar. No hubo diferencias en la necesidad de hospitalización en el primer día, así como tampoco en la necesidad de $FiO_2 > 40\%$ entre casos y controles después del ajuste por EG.

Otros desenlaces planteados en este estudio fueron hipocalcemia, hipoglucemia y sepsis. En toda la cohorte se hallaron los datos de calcio iónico en 20 casos y 22 controles, glucemia en 22 casos y 25 controles y leucocitos en 22 casos y 28 controles. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el promedio de valores de estos parámetros entre el grupo de casos y el grupo control. Los resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados de laboratorio neonatales

Parámetro	Controles	Casos	Valor de p
Calcemia (22 vs 20)*	4.91 (4.66-5.15)	4.63 (4.19-5.07)	0.243
<i>Hipocalcemia (<4)</i>	0/122 (-)	2/70 (2.9%)	0.061
Glicemia (25 vs 22)*	76.3 (64.4-88.3)	93.4 (66.7-120.1)	0.213
<i>Hipoglicemia (<50)</i>	4/122 (3.3%)	3/70 (4.3%)	0.898
Leucocitos (28 vs 22)*	14,892 (12,280-17,503)	12,366 (9,770-14,962)	0.171
<i>Leucopenia o leucocitosis</i>	3 (2.5%)	2 (2.9%)	0.876

*Valores expresados como promedio e IC95%

5. DISCUSIÓN

De los pacientes elegibles del registro de sala de partos durante el año 2011, no fue posible incluir 41 casos y 10 controles por falta de disponibilidad de la historia clínica tanto de madres como de RN; éstos a su vez causaron la exclusión de 8 casos y 82 controles más, todo debido a la naturaleza pareada del proceso de identificación de los pacientes a incluir en el estudio.

El tamaño de muestra de este estudio, inferior al calculado, se debe entonces en gran parte a la no disponibilidad de los registros clínicos en el archivo del hospital, donde hasta mayo de 2012 no se contaba con historia clínica electrónica en las áreas de ginecoobstetricia y pediatría, generando una falencia en el poder estadístico del mismo, y un potencial sesgo de selección, pero que no sería diferencial en la medida que esta debilidad institucional afecta por igual a pacientes expuestos como no expuestos.

En el Hospital Universitario de Santander existe una alta frecuencia de cesárea en el grupo de expuestos (98,6%) y hay diferencia significativa con el grupo control, hallazgos compatibles con estudios de otros países que muestran a la preclampsia como una de las principales indicaciones del nacimiento por cesárea.⁵⁶

De acuerdo a estudios previos, los embarazos complicados con PE tienen mayor riesgo de parto pretérmino.^{14,18, 54, 55} En nuestro estudio se decidió seleccionar los controles de acuerdo a la EG del caso índice para controlar la confusión que representa esta variable en el análisis de la asociación entre la exposición intrauterina a PE y los desenlaces neonatales evaluados, los que a su vez son dependientes de la EG. La mediana de EG es menor en promedio 0,62 semanas (IC95% 0.04 a 1.20) en el grupo de expuestos comparado con el de controles; esta diferencia es estadísticamente significativa pero no es relevante desde la perspectiva clínica con lo cual se puede considerar que

aunque el pareamiento no fue perfecto es suficientemente satisfactorio como para controlar la confusión generada por la edad gestacional.

Recientemente Ruennes *et al*,⁵⁷ con base en la hipótesis de una mayor vulnerabilidad del embrión que ha de ser masculino y mayor probabilidad de muerte intrauterina de fetos masculinos en embarazos de alto riesgo, encontraron en un estudio de limitado poder estadístico, una menor proporción de nacimientos masculinos en gestantes de edad avanzada con PE. En nuestro estudio no se hallaron diferencias en la proporción de nacidos femeninos de ambos grupos lo cual se correlaciona con los hallazgos de otros estudios consultados incluidos nacionales.^{57, 58. 60}

Múltiples estudios han mostrado una fuerte asociación entre PE y bajo peso al nacer.¹⁴⁻¹⁶ En esta cohorte se halló esta asociación en el análisis global. Una vez ajustado por edad gestacional de los casos esta asociación solo se halló en el grupo de menores de 34 semanas. También se hallaron diferencias significativas en el peso promedio, siendo superior en el grupo de los controles en prematuros, no siendo así en el grupo de RN a término; estos hallazgos posiblemente se explican por la influencia de la aparición temprana de las alteraciones que conducen tanto a proteinuria materna como a insuficiencia placentaria, propias de la PE, como del bajo peso neonatal mismo.⁶²

El puntaje Apgar bajo al minuto fue significativamente menor en el grupo de expuestos a PE comparados con el grupo control, y similares en ambos grupos para Apgar a los cinco minutos. El proyecto GenPE, estudio multicéntrico colombiano sobre los marcadores genéticos asociados al desarrollo de la PE , encontró entre 665 casos y 1046 controles la proporción del puntaje Apgar <7 al minuto y a los cinco minutos significativamente mayor en el grupo de los RN hijos de mujeres con PE comparados con el grupo control.⁵³ Siendo una oportunidad de futura investigación en preclampsia demostrar las causas de estas diferencias consideramos como hipótesis que podría deberse a un grupo de neonatos con bajo apgar que se recuperan debido a un adecuado protocolo

de manejo a la gestante y el neonato, que permitan diagnóstico oportuno de preclampsia y preparación anticipada de atención al recién nacido.

Para efectos de esta investigación se decidió evaluar la hipótesis que los RN hijos de madres con PE presentan dos veces mas frecuentemente SDR que los RN hijos de madres sin PE. En el análisis global no hallamos diferencias significativas en frecuencia de SDR entre casos y controles, resultados aparentemente similares se han hallado en otros estudios.^{39, 57, 61} Sin embargo, entre los RN que presentaron SDR existió un riesgo de mayor severidad en el grupo de casos comparados con sus controles, efecto aún mas visible en RN menores de 34 semanas. Estos resultados muestran la heterogeneidad biológica dada por la edad gestacional poniendo de manifiesto la variabilidad de respuestas neonatales que supone los distintos niveles de desarrollo de cada grupo de edad gestacional.

Existe controversia en la asociación entre PE y otras patologías como leucomalacia periventricular,^{34, 36, 37} hemorragia intraventricular,^{39, 61} displasia broncopulmonar^{57, 63} y enterocolitis necrotizante.^{39, 42} Solo uno de nuestros pacientes presentó este último diagnóstico y ninguno de los anteriores. Lo anterior posiblemente es explicado por tamaño de muestra, sobre todo de pacientes con edad gestacional baja, y una mayor disponibilidad de atención en las unidades de cuidado básico e intermedio con respecto a cuidado intensivo de nuestro hospital.

Adicionalmente, investigamos la asociación entre PE y otros desenlaces neonatales como hipocalcemia, hipoglucemia y sepsis. En este estudio no se realizaron exámenes a RN asintomáticos y se obtuvieron resultados de un número insuficiente de pacientes como para realizar un análisis estadístico sin incurrir en sesgo de selección.

6. CONCLUSIÓN

En conclusión, siendo la PE frecuente en nuestro medio, es necesario realizar estudios que aclaren de manera definitiva las implicaciones de esta patología en el RN con el fin de instaurar medidas preventivas y terapéuticas en las etapas prenatal, perinatal y neonatal orientadas a mejorar la salud tanto de las madres afectadas como sus hijos. A nivel mundial los estudios son heterogéneos en cuanto a diseño, criterios de inclusión y exclusión, edad gestacional y desenlaces analizados. Con nuestra investigación se corrobora el impacto de la PE en el aumento del bajo peso al nacer y el nacimiento por cesárea. Asimismo se halló una disminución del apgar al primer minuto sin diferencias en apgar a los 5 minutos lo cual nos lleva a preguntarnos si se trata de neonatos que se recuperan de un bajo apgar debido a un adecuado protocolo de atención perinatal. Adicionalmente este estudio aporta una asociación entre mayor severidad de SDR en neonatos expuestos a preclampsia independientemente de la edad gestacional, guiándonos hacia futuras investigaciones que aclaren la pregunta fisiopatológica de cómo afecta la preclampsia al recién nacido. No obstante, existe la necesidad de establecer un estudio multicéntrico dentro de una línea de investigación que permita el seguimiento de los nacimientos según la EG, severidad y tiempo de aparición de la PE que garantice el poder necesario para el análisis que requiere la variabilidad biológica de cada grupo y su seguimiento a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts J, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During pregnancy. *Hypertension* 2003; 41:437-45.
2. World Health Organization. Maternal mortality in 2005: Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and the World Bank. Disponible en: http://www.who.int/whosis/mme_2005.pdf. Visitado el 7 de octubre de 2009.
3. Khan K, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066-74.
4. República de Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas. Defunciones 2007. Disponible en: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/defunciones/defun_2007/CUADRO8.xls. Visitado el 7 de octubre de 2009.
5. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:130-7.
6. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-22.
7. Brosens J, Pijnenborg R, Brosens I. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. A review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1416-23.
8. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 2008; 78:93-100.
9. Sibai B, Dekker G, Kupfermanc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-99.
10. Altshuler G. Role of the placenta in perinatal pathology. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16:207-33.
11. Hawfield A, Freedman B. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3:65-73.
12. Ray J, Burrows R, Burrows E, Vermeulen M. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev* 2001; 64:129-43.
13. Sibai B. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol* 2006; 1:16-9.

14. Odegard R, Vatten L, Nilsen S, Salvesen K, Austgulen R. Pre-eclampsia and factor growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96:950-5.
15. Chauhan SP, Scardo JA, Magann EF, Devoe LD, Hendrix NW, Martin JN. Detection of growth restricted fetuses in preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 687-91.
16. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson D, Davidge S, Newburn-Cook C, Saunders L. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 207-13.
17. Haddad B, Mercer B, Livingston J, Sibai B. Obstetric antecedents to apparent stillbirth (Apgar score zero at 1 minute only). *Obstet Gynecol* 2001; 97:961-4.
18. Buchbinder A, Sibai B, Caritis S, MacPherson C, Hauth J, Lindheimer M, Klebanoff M, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:66-71.
19. Van Pampus M, Wolf H, Westenberg S, Van der Post J, Bonsel G , Treffers P. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76:31-6.
20. Hnat M, Sibai B, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:422-6.
21. Bhattacharya S, Campbell D, Smith N. Pre-eclampsia in the second pregnancy: Does previous outcome matter? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144:130-4.
22. Badawi N, Kurinczuk J, Keogh J, Alessandri L, O'Sullivan F, Burton P, Pemberton P, Stanley F. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: The Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317:1549-53.
23. Impey L, Greenwood C, Sheil O, MacQuillan K, Reynolds M, Redman C. The relation between pre-eclampsia at term and neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85:F170–F172.
24. Habli M, Levine R, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007;4: 406 e1-7.

25. Teng RJ, Wu TJ, Sharma R, Garrison RD, Hudak ML. Early neonatal hypotension in premature infants born to preeclamptic mothers. *J Perinatol* 2006; 26:471-5.
26. Sen Wu C, Sun Y, Vestergaard M, Christensen J, Ness R, Haggerty C, et al. Preeclampsia and risk for epilepsy in offspring. *Pediatrics* 2008; 122:1072-78.
27. Whitehead E, Dodds L, Joseph K, Gordon K, Wood E, Allen A, et al. Relation of pregnancy and neonatal factors to subsequent development of childhood epilepsy: A population-based cohort study. *Pediatrics* 2006; 117:1298-306.
28. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:879-83.
29. Onah HE, Iloabachie GC. Conservative management of early-onset pre-eclampsia and fetomaternal outcome in Nigerians. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22:357-62.
30. Koopmans C, Bijlenga D, Vijgen S, Aarnoudse J, Bekedam D, Van den Berg PP, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open label randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146:8-14.
31. Bombrys A, Barton J, Habli M, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at 27(0/7) to 33(6/7) weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Perinatol* 2009; 6:441-6.
32. Withagen M, Visser W, Wallenburg H. Neonatal outcome of temporizing treatment in early-onset preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94:211-5.
33. Visser W, Wallenburg H. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 25 consecutive patients with severe pre-eclampsia remote from term. *Eur J Obst Rep Biol* 1995;63: 147 154.
34. Szymonowicz W, Yu VY. Severe pre-eclampsia and infants of very low birthweight. *Arch Dis Child* 1987; 62:712-6.
35. Paruk F, Moodley J. Maternal and neonatal outcome in early- and late-onset pre-eclampsia. *Semin Neonatol* 2000; 5:197-207.

36. Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:110-5.
37. Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mzutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005; 27:17-21.
38. Bhaumik S, Ghosh S, Haldar KK, Mitra PK, Manna B. Risk of early onset neonatal septicemia in babies born to mothers with pre-eclampsia. *Indian Pediatr* 2000; 37:775-9.
39. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1785-8; discussion 1788-92.
40. Shah D, Shenai JP, Vaughn WG. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol* 1995; 15:264-7.
41. Cheng S, Chou H, Tsou K, Fang L, Tsao P. Delivery before 32 weeks of gestation for maternal pre-eclampsia: neonatal outcome and developmental outcome 2-year developmental outcome. *Early Human Dev* 2004; 76:39-46.
42. Zalapa D, Gómez A, Álvarez C. [Early hebdomadal complications in newborns from mothers with both mild and severe preeclampsia]. *Ginecol Obstet Mex* 2003; 71:238-43.
43. Schreiner R, Bradburn N. Newborns with acute respiratory distress: diagnosis and management. *Pediatr Rev* 1988; 9:279-85.
44. Ehrenkranz R, Walsh M, Vohr B, Jobe A, Wright L, Fanaroff A, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116:1353-60.
45. Segovia O, Latorre J, Rodríguez J, Pérez L. Hemorragia intraventricular en niños pretérmino, incidencia y factores de riesgo. Un estudio de corte transversal. *Medunab* 2003; 6:57-62.
46. Folkerth R. Periventricular leukomalacia: overview and recent findings. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9:3-13.
47. Phillip A, Hewitt J. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65;1036-1041.
48. Lee J, Polin R. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8:449-59.

49. Abrams S. Anomalías del calcio y el magnesio séricos. En: Cloherty J, Eichenwald E, Stark A. Manual de neonatología. Barcelona: Lippincott, Williams and Wilkins, 2009:544-9.
50. Wilker R. Hipoglucemia e hiperglucemia. En: Cloherty J, Eichenwald E, Stark A (ed). Manual de neonatología. Barcelona: Lippincott, Williams and Wilkins, 2009:534-43.
51. Lubchenco O, Hansman C, Dressler M, boyd E. intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*, 1963;32:793-800.
52. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assesment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 4:491-7.
53. Diaz LA, Diaz NM, Serrano N. El pronóstico de los hijos de madres con preeclampsia. Parte 1: Efectos a corto plazo. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109:423-8.
54. Cruz M, Gao W, Hibbard J. Obstetrical and perinatal outcomes hmong women with gestacional hipertensión, mild preclampsia and mild chronic hipertension. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:260.e1-9.
55. Ferrazzani S, Luciano R, Dàndrea V, et al. Neonatal outcome in hypertensive disorders of pregnanacy. *Early Hum Dev.* 2011; 87:445-9.
56. De M, Biswas S, Ganguly RP, Begum SA, et al. Impact of increased rateo f caesarian section on perinatal outcome:sociolegal evaluation. *J Indian Med Assoc* 2011; 109:312-4.
57. Cetinkaya M, Ozkan H, Koskal N, et al. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23:425-30.
58. Bastek JA, Srinivasa SK, Sammel MD, et al. Do neonatal outcomes differ depending on the cause of preterm birth? A comparison between spontaneous birth and iatrogenic delivery for preclampsia. *Am J Prinatol* 2010; 27:163-9.
59. Powe CE, Ecker J, Rana S, et al. Preeclampsia and the risk of large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:425.e1-6.
60. Díaz LA, Serrano N, Monterrosa A, et al. Efecto de la preclampsia sobre el peso del recién nacido: Estudio en primigestantes jóvenes con embarazo único a término. XIX Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología, FLASOG, Mendoza (Argentina), Octubre de 2008.
61. Jelin A, Cheng Y, Shaffer B, et al. Early-onset preclampsia and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23:622-6.

62. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hipertensión. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:366-71.

63. O'Shea J, Davis P, Doyle L. Maternal preclampsia and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Pediatr Res 2012; 71:210-4.

BIBLIOGRAFÍA

- Abrams S. Anomalías del calcio y el magnesio séricos. En: Cloherty J, Eichenwald E, Stark A. Manual de neonatología. Barcelona: Lippincott, Williams and Wilkins, 2009:544-9.
- Altshuler G. Role of the placenta in perinatal pathology. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16:207-33.
- Badawi N, Kurinczuk J, Keogh J, Alessandri L, O'Sullivan F, Burton P, Pemberton P, Stanley F. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: The Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317:1549-53.
- Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:879-83.
- Bastek JA, Srinivasa SK, Sammel MD, et al. Do neonatal outcomes differ depending on the cause of preterm birth? A comparison between spontaneous birth and iatrogenic delivery for preeclampsia. *Am J Perinatol* 2010; 27:163-9.
- Bhattacharya S, Campbell D, Smith N. Pre-eclampsia in the second pregnancy: Does previous outcome matter? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144:130-4.
- Bhaumik S, Ghosh S, Haldar KK, Mitra PK, Manna B. Risk of early onset neonatal septicemia in babies born to mothers with pre-eclampsia. *Indian Pediatr* 2000; 37:775-9.
- Bombrys A, Barton J, Habli M, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at 27(0/7) to 33(6/7) weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Perinatol* 2009; 6:441-6.
- Brosens J, Pijnenborg R, Brosens I. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. A review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1416-23.
- Buchbinder A, Sibai B, Caritis S, MacPherson C, Hauth J, Lindheimer M, Klebanoff M, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:66-71.
- Cetinkaya M, Ozkan H, Koskal N, et al. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23:425-30.

Chauhan SP, Scardo JA, Magann EF, Devoe LD, Hendrix NW, Martin JN. Detection of growth restricted fetuses in preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 687-91.

Cheng S, Chou H, Tsou K, Fang L, Tsao P. Delivery before 32 weeks of gestation for maternal pre-eclampsia: neonatal outcome and developmental outcome 2-year developmental outcome. *Early Human Dev* 2004; 76:39-46.

Cruz M, Gao W, Hibbard J. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preclampsia and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:260.e1-9.

De M, Biswas S, Ganguly RP, Begum SA, et al. Impact of increased rate of caesarian section on perinatal outcome: sociolegal evaluation. *J Indian Med Assoc* 2011; 109:312-4.

Diaz LA, Diaz NM, Serrano N. El pronóstico de los hijos de madres con preeclampsia. Parte 1: Efectos a corto plazo. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109:423-8.

Díaz LA, Serrano N, Monterrosa A, et al. Efecto de la preclampsia sobre el peso del recién nacido: Estudio en primigestantes jóvenes con embarazo único a término. XIX Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología, FLASOG, Mendoza (Argentina), Octubre de 2008.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33:130-7.

Ehrenkranz R, Walsh M, Vohr B, Jobe A, Wright L, Fanaroff A, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116:1353-60.

Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:366-71.

Ferrazzani S, Luciano R, Dàndrea V, et al. Neonatal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Early Hum Dev*. 2011; 87:445-9.

Folkerth R. Periventricular leukomalacia: overview and recent findings. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9:3-13.

Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1785-8; discussion 1788-92.

Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 4:491-7.

Habli M, Levine R, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007;4: 406 e1-7.

Haddad B, Mercer B, Livingston J, Sibai B. Obstetric antecedents to apparent stillbirth (Apgar score zero at 1 minute only). *Obstet Gynecol* 2001; 97:961-4.

Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:110-5.

Hawfield A, Freedman B. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3:65–73.

Hnat M, Sibai B, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:422-6.

Impey L, Greenwood C, Sheil O, MacQuillan K, Reynolds M, Redman C. The relation between pre-eclampsia at term and neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85:F170–F172.

Jelin A, Cheng Y, Shaffer B, et al. Early-onset preclampsia and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23:622-6.

Khan K, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066-74.

Koopmans C, Bijlenga D, Vijgen S, Aarnoudse J, Bekedam D, Van den Berg PP, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open label randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146:8-14.

Lee J, Polin R. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8:449-59.

Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 2008; 78:93-100.

Lubchenco O, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*, 1963;32:793-800.

Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mzutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005; 27:17-21.

O'Shea J, Davis P, Doyle L. Maternal preclampsia and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Res* 2012; 71:210-4.

Odegard R, Vatten L, Nilsen S, Salvesen K, Austgulen R. Pre-eclampsia and factor growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96:950-5.

Onah HE, Iloabachie GC. Conservative management of early-onset pre-eclampsia and fetomaternal outcome in Nigerians. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22:357-62.

Paruk F, Moodley J. Maternal and neonatal outcome in early- and late-onset pre-eclampsia. *Semin Neonatol* 2000; 5:197-207.

Phillip A, Hewitt J. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65:1036-1041.

Powe CE, Ecker J, Rana S, et al. Preeclampsia and the risk of large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:425.e1-6.

Ray J, Burrows R, Burrows E, Vermeulen M. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev* 2001; 64:129-43.

Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-22.

República de Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas. Defunciones 2007. Disponible en: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/defunciones/defun_2007/CUADRO8.xls. Visitado el 7 de octubre de 2009.

Roberts J, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During pregnancy. *Hypertension* 2003; 41:437-45.

Schreiner R, Bradburn N. Newborns with acute respiratory distress: diagnosis and management. *Pediatr Rev* 1988; 9:279-85.

Segovia O, Latorre J, Rodríguez J, Pérez L. Hemorragia intraventricular en niños pretérmino, incidencia y factores de riesgo. Un estudio de corte transversal. *Medunab* 2003; 6:57-62.

Sen Wu C, Sun Y, Vestergaard M, Christensen J, Ness R, Haggerty C, et al. Preeclampsia and risk for epilepsy in offspring. *Pediatrics* 2008; 122:1072-78.

Shah D, Shenai JP, Vaughn WG. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol* 1995; 15:264-7.

Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-99.
Sibai B. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol* 2006; 1:16-9.

Szymonowicz W, Yu VY. Severe pre-eclampsia and infants of very low birthweight. *Arch Dis Child* 1987; 62:712-6.

Teng RJ, Wu TJ, Sharma R, Garrison RD, Hudak ML. Early neonatal hypotension in premature infants born to preeclamptic mothers. *J Perinatol* 2006; 26:471-5.

Van Pampus M, Wolf H, Westenberg S, Van der Post J, Bonsel G, Treffers P. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76:31-6.

Visser W, Wallenburg H. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 25 consecutive patients with severe pre-eclampsia remote from term. *Eur J Obst Rep Biol* 1995;63: 147 154.

Whitehead E, Dodds L, Joseph K, Gordon K, Wood E, Allen A, et al. Relation of pregnancy and neonatal factors to subsequent development of childhood epilepsy: A population-based cohort study. *Pediatrics* 2006; 117;1298-306.

Wilker R. Hipoglucemia e hiperglucemia. En: Cloherty J, Eichenwald E, Stark A (ed). *Manual de neonatología*. Barcelona: Lippincott, Williams and Wilkins, 2009:534-43.

Withagen M, Visser W, Wallenburg H. Neonatal outcome of temporizing treatment in early-onset preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94:211-5.

World Health Organization. Maternal mortality in 2005: Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and the World Bank. Disponible en: http://www.who.int/whosis/mme_2005.pdf. Visitado el 7 de octubre de 2009.

Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson D, Davidge S, Newburn-Cook C, Saunders L. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 207-13.

Zalapa D, Gómez A, Álvarez C. [Early hebdomadal complications in newborns from mothers with both mild and severe preeclampsia]. *Ginecol Obstet Mex* 2003; 71:238-43.

ANEXO A. VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION PARA EL ESTUDIO	VAL LÍM
MATERNAS			
Edad	Cuantitativa, discreta, proporcional	Edad en años cumplidos de la madre en el momento del nacimiento del neonato	NA
Gestaciones	Cuantitativa, discreta, proporcional	Número de gestaciones que ha tenido la madre incluida la del neonato	NA
Partos	Cuantitativa, discreta, proporcional	Número de partos que ha tenido la madre incluida la del neonato	NA
Cesáreas	Cuantitativa, discreta, proporcional	Número de cesáreas que ha tenido la madre incluida la del neonato	NA
Abortos	Cuantitativa, discreta, proporcional	Número de abortos que ha tenido la madre	NA
Mortinatos	Cuantitativa, discreta, proporcional	Número de mortinatos que ha tenido la madre	NA
Ectópicos	Cuantitativa, discreta, proporcional	Número de embarazos ectópicos que ha tenido la madre	NA
Tensión arterial sistólica	Cuantitativa, discreta, proporcional	Nivel de Tensión arterial sistólica con que se realizo el diagnostico de PE	NA
Tensión arterial diastólica	Cuantitativa, discreta, proporcional	Nivel de Tensión arterial diastólica con que se realizo el diagnostico de PE	NA
Proteinuria	Cuantitativa, discreta, proporcional	Nivel de proteínas en orina con que se realizo el diagnostico de PE	NA
NEONATO			
Sexo	Cualitativa, nominal	Género del neonato reportado	NA
Talla	Cuantitativa, continua, proporcional	Talla en cm al nacimiento reportada	NA
Fecha Nacimiento	Cualitativa, nominal	Fecha de nacimiento reportada	NA
Hora de nacimiento	Cualitativa, nominal	Hora de nacimiento reportada	NA
VARIABLES DEPENDIENTES (DESENLACE)			
Displasia broncopulmonar	Cualitativa, ordinal	Determinación de la presencia y severidad de displasia broncopulmonar	Leve a severa
Hemorragia Intraventricular	Cualitativa, ordinal	Determinación de la presencia y severidad de hemorragia intraventricular	I a IV
Leucomalacia Periventricular	Cualitativa, nominal	Determinación de la presencia de leucomalacia periventricular focal	NA
Sepsis	Cualitativa, nominal	Determinación de la presencia de sepsis neonatal	NA
Enterocolitis Necrotizante	Cualitativa, ordinal	Determinación de la presencia y severidad de enterocolitis necrotizante	I a IIIB
Calcio	Cuantitativa, nominal, de razón	Medición de calcio iónico sérico en las primeras 24 horas de vida.	NA
Glucemia	Cuantitativa, nominal, de razón	Medición de glucosa sérica en las primeras 24 horas de vida.	NA
SDR	Cualitativa, ordinal	Determinación de la presencia y severidad de SDR	Leve a severo

Oxígeno	Cuantitativa, discreta, proporcional	Cifra que muestra la fracción inspirada de oxígeno máxima que requirió el paciente durante la hospitalización	1 a 100
Tiempo de necesidad de oxígeno	Cuantitativa, continua, proporcional	Cifra que muestra el tiempo en días que el paciente requirió oxígeno suplementario durante la hospitalización	0 a 30
APGAR al minuto	Cualitativa, ordinal	Resultado del test de APGAR en el primer minuto de vida	1 a 10
APGAR a los 5 minutos	Cualitativa, ordinal	Resultado del test de APGAR en el quinto minuto de vida	0 a 10

VARIABLES CONFUSIÓN

MATERNAS			
CPN	Cuantitativa, discreta, proporcional	Cifra que muestra el número de controles prenatales realizados durante la última gestación	NA
Corticoides	Cualitativa, nominal	Determinación de administración de corticoides prenatales	NA
Sulfato de magnesio	Cualitativa, nominal	Determinación de administración de sulfato de magnesio previo al nacimiento	NA
Nifedipino	Cualitativa, nominal	Determinación de administración de Nifedipino previo al nacimiento	NA
Fenobarbital	Cualitativa, nominal	Determinación de administración de Fenobarbital previo al nacimiento	NA
Fenitoína	Cualitativa, nominal	Determinación de administración de Fenitoína previo al nacimiento	NA
NEONATO			
Edad gestacional	Cuantitativa, continua, proporcional	Edad gestacional en semanas determinada por FUR y test de Ballard	27 a 42
Peso	Cuantitativa, continua, proporcional	Peso reportado al nacer en gramos	NA
Leucocitos	Cuantitativa, discreta, proporcional	Recuento de leucocitos en las primeras 24 horas de vida	NA
Vía del nacimiento	Cualitativa, nominal	Determina si el RN nació por parto vaginal o cesárea	Parto o cesárea

NA: No aplica, PE: preclampsia, CPN: control prenatal, SDR: Síndrome de dificultad respiratoria, FUR: Fecha de última regla. RN: recién nacido, VAL LIM: Valores límites.

Fuente de los datos: Historia Clínica.

ANEXO B. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CASO No _____ CONTROL No _____

NEONATO

Fecha de Nacimiento D ___ M ___ A ___ Sexo M ___ F ___ Via nacimiento P ___ C ___

Hora de nacimiento H ___ M ___

Edad gestacional ___ semanas. Peso _____ gr. TALLA _____ cm.

Apgar 1 minuto ___/10 5 minutos ___/10

FECHA DX

SDR	SI	NO	LEVE	MOD	SEV				
Displasia Broncopulmonar	SI	NO	LEVE	MOD	SEV				
Hemorragia Intraventricular	SI	NO	I	II	III	IV			
Enterocolitis Necrotizante	SI	NO	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
Leucomalacia Periventricular	SI	NO							
Sepsis	SI	NO							
Calcio iónico									
Glucemia									
Leucocitos									
FiO ₂ Max									
Tiempo de necesidad de O ₂									

MATERNA Nombre: _____

Dirección: _____ Tel: _____

Edad _____ años TAS _____ TAD _____ Proteinuria _____ mg/dl

G ___ P ___ C ___ A ___ M ___ E ___ No de CPN _____

Maduración completa	SI	NO
Sulfato de magnesio	SI	NO
Nifedipino	SI	NO
Fenobarbital	SI	NO
Fenitoina	SI	NO

Otras comorbilidades:-

ANEXO C. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Universidad Industrial de Santander
Facultad de salud - Escuela de medicina
Departamento de Pediatría**

¿ES LA PREECLAMPSIA UN FACTOR DETERMINANTE DE LA MORBILIDAD NEONATAL, INDEPENDIENTE DE LA EDAD GESTACIONAL?

1. Introducción y propósito del estudio

El departamento de pediatría de la Universidad Industrial de Santander, adelanta un estudio sobre la preclampsia y su efecto en los bebés recién nacidos de las mujeres que padecen esta enfermedad.

Dado que la preclampsia se ha asociado con múltiples problemas en los recién nacidos tales como nacimiento prematuro y bajo peso al nacimiento, es importante verificar si se asocia a otros problemas también importantes que afectan negativamente la salud de los bebés como dificultad para respirar, problemas del desarrollo cerebral e infecciones graves entre otros.

2. Porqué ha sido seleccionado

El recién nacido ha sido seleccionado por la alternativa que aparece marcada con una X a continuación

Nació en el HUS y antes de su nacimiento la mamá recibió el diagnóstico de preclampsia.

Nació en el HUS, la mamá no tiene diagnóstico de preeclampsia y el nacimiento inmediatamente anterior es de una mujer con preclampsia con edad gestacional similar

3. Procedimientos del estudio

Si decide NO participar en el estudio no se afectará la calidad de la atención que su bebé reciba por parte del equipo de salud.

Participar en el estudio NO es obligatorio.

Si decide participar en el estudio debe hacer lo siguiente:

- Proporcionar información acerca de su dirección y teléfono, esto con el fin de contactarlos para el seguimiento
- Firmar el presente documento en la casilla de aceptación.
- Permitir el seguimiento intrahospitalario del recién nacido por el personal del estudio
- Atender llamada telefónica semanal de seguimiento en casa y aportar la información de la evolución del recién nacido solicitada
- Asistir a consulta médica pediátrica programada para el seguimiento en los 20 días siguientes a la salida del hospital
- Informar acerca de sus inquietudes al personal del estudio.

4. Confidencialidad

Si usted permite la participación del recién nacido en el estudio todos los datos suministrados (nombres, identificación, teléfonos, direcciones, diagnóstico, etc) serán confidenciales y solo se darán a conocer a los investigadores.

Ningún participante podrá ser identificado dado que los resultados del estudio se presentarán de forma general.

Si usted acepta participar ni usted ni su bebé recibirán compensación económica alguna

Si usted NO acepta participar su bebé recibirá de parte del HUSS la atención la misma atención completa y de alta calidad que los niños participantes en el estudio acorde a su enfermedad

5. Riesgos y beneficios

No hemos identificado ningún daño que pueda ocurrirle al paciente como consecuencia de su participación en el estudio.

El recién nacido puede beneficiarse del seguimiento telefónico y la consulta pediátrica de control ya que pueden detectar problemas de salud emergentes o en curso

Los resultados de este estudio permitirán mejorar el conocimiento que existe sobre las consecuencias de la preclampsia en los recién nacidos y de esta manera construir las bases para una mejor atención de estos niños.

6. Costos y compensación

Si acepta participar en el estudio ni usted ni el bebé recibirán ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

Participar en el estudio no le implicará costos adicionales para la atención médica del recién nacido.

7. Derecho a rehusar o abandonar el estudio

Su decisión de permitir que el recién nacido participe en el estudio es totalmente libre, su bebé NO está obligado a participar en el estudio.

Si usted decide retirar al recién nacido del estudio podrá hacerlo en cualquier momento del proceso sin que esto afecte la calidad de la atención que su bebé recibirá durante la hospitalización y los controles ambulatorios programados por el médico tratante

8. Preguntas

Si tiene preguntas o inquietudes acerca del estudio podrá comunicarse personalmente con la persona responsable del mismo: Dra. Natalia del Mar Díaz Pinzón. Departamento de Pediatría Hospital Universitario de Santander (4° piso), o al teléfono 3142123853

9. Declaración del participante

Usted recibirá una copia de este documento. Con su firma certifica haber recibido la presente información de manera clara y que entiende su contenido. Adicionalmente con su firma podrá aceptar la participación del bebé en el estudio, proporcionar la información solicitada, atender la llamada telefonica de control semanal y asistir a consulta médica pediátrica de control.

¿Acepta participar en este estudio voluntariamente? Si _____ NO _____

Si usted ha aceptado participar por favor escriba su nombre y firme en el espacio de abajo.

Nombre del participante _____

Firma del participante: _____ Fecha ____/____/____
dd mm aa

Nombre del testigo _____

Firma del testigo _____ Fecha ____/____/____
dd mm aa

10. Declaración del investigador

Declaro que la persona cuyo nombre aparece en este documento ha recibido la información sobre los procedimientos, riesgos y beneficios de este estudio, que esta persona manifestó entender la información suministrada y recibir una respuesta satisfactoria a todas sus preguntas.

Nombre de quien diligencia el consentimiento (investigador/encuestador):

Firma: _____ Fecha ____ / ____ / ____
dd mm aa