

## ALERTA BLANCO

Dr. Eduardo Valenti\*

---

La percepción de la realidad está relacionada con la voluntad que pongamos en ver más allá de nuestras narices.

El fenómeno de las drogas no es nuevo y está íntimamente relacionado con nuestro quehacer cotidiano. Pero la sensación que nos queda luego de conocer los hábitos y costumbres de nuestros jóvenes es alarmante.

El abuso y el consumo de drogas sociales como el alcohol y el tabaco está presente con alta frecuencia entre nuestros pacientes.

Y la adicción a drogas ilícitas como la cocaína forma parte de una realidad que a veces el equipo de salud pasa por alto.

Por lo general tomamos conciencia cuando aparece alguna encuesta en los medios de información que nos muestra que el 50% de nuestros jóvenes de 15 a 24 años consume alcohol en forma regular y que uno de cada tres lo hace en términos de abuso.

Si consideramos que en esa franja etárea están la mitad de nuestras parturientas podemos imaginar que pasan por delante de nuestros ojos muchas consumidoras y nosotros ni siquiera nos enteramos.

Es verdad que es un problema en todo el mundo y que países más desarrollados que el nuestro no lo tienen resuelto. Pero eso no nos exime de la sana autocrítica y del *mea culpa* que cada quien deba hacer.

La adicción a drogas sociales e ilícitas es un problema nacional de envergadura porque causa daño importante a la salud, genera conductas riesgosas y crea finalmente problemas económicos y sociales.

Debemos saber que la eficacia en el tratamiento de las adicciones es equivalente a la del tratamiento de la hipertensión o del asma pulmonar o

de la diabetes. O sea que podemos controlarla pero es complicada la solución definitiva.

El uso de drogas varía entre los diferentes grupos culturales y también dentro de los mismos grupos.

Pero está presente en todos los segmentos socioeconómicos, culturales y educacionales.

La prevalencia de consumo de cocaína es del 3% en las mujeres en edad fértil, lo que nos invita a calcular que en nuestra maternidad Sardá se realizan cerca de 200 nacimientos anuales de pacientes consumidoras de cocaína.

Es verdad que el embarazo genera en la futura madre una actitud responsable que hace que el consumo de drogas, tanto sociales como ilícitas, disminuya notablemente, pero también es verdad que la pesquisa diagnóstica y el tratamiento oportuno dejan mucho que desear.

Los médicos tenemos barreras que no nos permiten darnos cuenta de lo mucho que nuestros pacientes consumen.

Llegó la hora de preguntar al paciente **cuánto y qué** consume y no simplemente **si consume**.

Nos falta manejo; sólo la tercera parte de los médicos preguntan por abuso de sustancias. Se calcula que uno de cada seis médicos está capacitado para descubrir el uso de drogas ilícitas.

En general nos cuesta comprender la cronicidad de la dependencia, las recaídas habituales del consumidor, la necesidad del uso de la sustancia y la obsesiva preocupación por la obtención de la misma.

Por lo general hay falta de conocimiento en muchos aspectos, hay ignorancia acerca de la penetración en la sociedad y no se sabe muy bien cuáles son las opciones de tratamiento y dónde están los lugares donde la comunidad tiene puestos sus recursos.

El escepticismo del médico está a la orden del día porque algunos piensan que el tratamiento para drogas ilícitas no es efectivo y que los pacientes mienten acerca de su abuso.

---

\* Jefe de División Urgencias, Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá".

La negación del fenómeno por parte de los profesionales llega a tal punto que pasa por alto la potencialidad de la receta en la dependencia a las drogas.

También está resentida la relación médico-paciente, porque cada vez se dedica menos tiempo a los pacientes y el escaso diálogo no sirve para diagnosticar.

En la medicina privada existe el temor de perder al paciente si se pregunta mucho. Hay quien piensa que el consumidor puede tener miedo, enojarse y no volver.

Las obras sociales y las prepagas no tienen cobertura para estas patologías o no se paga satisfactoriamente el tratamiento y por lo general cuesta cubrir las interconsultas.

A veces el médico actúa como facilitador, porque es consciente del abuso pero no lo quiere manejar. Aquí se incluye el hecho de dar certificados por ausencias al trabajo o al colegio, recetar en exceso o innecesariamente y hasta repetir recetas sin asegurarse de la necesidad.

Finalmente no debemos olvidar que el médico puede ser un abusador o un adicto, con lo que se pierde total objetividad en la detección y resolución del problema.

Por otra parte los pacientes también tienen lo suyo y las razones para mentirle al médico pasan por la vergüenza, el temor o el no querer parar de consumir.

A veces no hay confianza hacia el médico y en muchas oportunidades el paciente se muestra ocupado para ocultar el abuso.

Los consumidores a veces creen que el médico no sabe detectar adicciones o que receta medicamentos potencialmente peligrosos y concluyen

que nunca diagnosticó su consumo o que supo de su consumo y no hizo nada al respecto.

Por supuesto que existe el temor a la ley, a tener problemas familiares, a perder la custodia de los hijos o a quedar marcados; y su negación es un mecanismo de defensa al reconocer el problema.

Otro inconveniente es la permisividad de los que lo rodean, porque lo cubren en el colegio o el trabajo y ocultan el problema ante los superiores o terminan proveyendo drogas para evitar discusiones o malos momentos.

Los profesionales no somos responsables del tráfico de drogas, ni siquiera del consumo pero si una embarazada adicta viene a tener su parto a la maternidad nosotros debemos saber de su consumo.

La ignorancia del tema no nos exime ni ética ni científicamente.

Una actitud responsable es hacerle saber que nosotros no haremos la denuncia policial. En segundo lugar clasificar el grado de consumo para prevenir efectos adversos y realizar la rutina de pesquisa de infecciones de transmisión sexual u otras infecciones. Investigar violencia doméstica y la existencia de otros consumidores en su hábitat.

Luego vincularla con personal capacitado para su posterior tratamiento. Manejar la patología asociada (Retardo del Crecimiento Intrauterino), (amenaza del Parto Prematuro); avisar a neonatología. Y finalmente seguirla y controlarla en el posparto. Todo esto no es poco.

Si logramos que confíe en nosotros tenemos asegurado una parte importante de la recuperación.

El alerta blanco está. De nosotros depende.

## REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

---

Se publicarán:

- Trabajos de:
  - Investigación clínica o experimental.
  - Casuística.
  - Actualización.
- Ateneos anatómo clínicos y clínicos, etc.

Los autores de los trabajos pueden ser profesionales de todas las ramas del Equipo de Salud de la Perinatología, pertenecientes o no a este hospital.

Los artículos se distribuirán según las siguientes secciones:

1. Editorial
2. Artículo original
3. Artículo especial
4. Progresos en Perinatología
5. Casuística
6. Estadísticas
7. Actualización
8. Guías y recomendaciones
9. Anuncios
10. Cartas al Editor
11. Reglamento de publicaciones
12. Índice acumulativo

### I. Trabajos de Investigación

Para su publicación deberán reunir las siguientes condiciones:

1. Ser **inédito**, no admitiendo que se publique al mismo tiempo en otro medio de difusión sin expresa autorización de esta Comisión de Redacción.
2. Estar escrito en **castellano**.
3. **Texto**: no deberá exceder de *6 páginas*. Deberán entregarse original y copia (legibles) escritos a *doble espacio, letra arial tamaño 12*, sobre papel blanco tamaño *carta*; páginas *numeradas* en el borde superior derecho, comenzando por la primera. Debe tenerse en cuenta que una o dos páginas como las descriptas ocuparían una página en la revista, siempre que los renglones midan unos 16 cm de ancho (aproximadamente 65 renglones corresponden a una página de la revista). En el caso de que el original se haya escrito en un procesador de texto, se ruega enviar una copia en

*soporte magnético* (disquete de alta densidad – floppy disk– o disco compacto - CD) y otra en *papel*, aclarando el nombre del programa utilizando (por ejemplo: “Word”, etc.).

4. Grabados: las **tablas y figuras** (dibujos y fotografías) irán numerados correlativamente y se realizarán en hojas por separado y deberán llevar un título. Los números, símbolos y siglas serán claros y concisos. Las cifras en *miles* se separarán por un punto (ejemplo 2.400 y no 2400) y los *decimales* por una coma (ejemplo 9,76 y no 9.76). Las **fotografías** que se deseen publicar deberán entregarse en papel, y en blanco y negro bien tomadas. Detrás de la fotografía deberá el autor del trabajo, mediante una flecha, señalar la orientación de la misma. Con letras de “imprenta” también deberá agregar la leyenda que la acompañe y, aparte, señalar el trabajo al que corresponde de la misma. Fotos color sobre papel. Se pueden publicar también, pero con una merma en la definición de los detalles: las fotos de observaciones microscópicas llevarán el número de la ampliación efectuada.

**Dibujos y gráficos**: generados por computador deben grabarse en formatos *xls y/o jpg* siempre que tenga el respaldo de la tabla de origen de los datos.

Se aceptará un **máximo de 7 tablas** o figuras y **3 fotos**.

5. **Autorizaciones**: corresponde a los autores obtener los permisos de editoriales para reproducir gráficos, tablas o textos y presentarlos por escrito a la Comisión de Redacción; caso contrario, el material no será publicado.

#### *Forma de presentación*

Los artículos se adaptarán en general a la siguiente secuencia:

1. **Portada**. Incluirá: 1) título del trabajo (máximo **50** caracteres contando espacios); 2) nombre(s) y apellido(s) del autor(es) en orden correlativo; si hay más de seis (6) autores colocar *et al*; 3) profesión y cargos de los autores; 4) nombre de la Institución donde se ha efectuado el trabajo y la dirección y correo electrónico del autor

- principal o de aquél a quien dirigirle la correspondencia; 5) fecha de realización del trabajo.
2. **Resumen** en castellano: no deberá exceder de 250 palabras. Constará de las siguientes secciones: objetivos, material y métodos, resultados y conclusiones. No usar abreviaturas.
  3. **Palabras claves:** cinco (5) como máximo.
  4. **Texto:** las hojas deberán estar numeradas y seguir la siguiente secuencia:
    - a. *Introducción:* planteo del problema, relación con otros trabajos de la literatura sobre el mismo tema y objetivos (e hipótesis si correspondiera).
    - b. *Material y métodos.* Especificar diseño y población (con tipo de muestra y técnica de muestreo). Citar *métodos estadísticos* utilizados y *programas* de computación empleados.
    - c. *Resultados.* En relación con los objetivos propuestos. No repetir lo presentado en tablas y gráficos.
    - d. *Discusión.* Remitirse *exclusivamente* a los resultados, con contratación con los hallazgos de la literatura. Mencionar ventajas y limitaciones del estudio.
    - e. *Conclusiones.* No más de cuatro líneas que resuman los hallazgos principales, sugerencias y recomendaciones cuando correspondan.
    - f. *Agradecimientos:* cuando se lo considere necesario y en relación a personas e instituciones.
    - g. *Bibliografía:* deberá contener únicamente las citas del texto e irán numeradas correlativamente de acuerdo con un orden aparición en aquél. Emplee el estilo *Vancouver* de los ejemplos que aparecen más adelante, los cuales están basados en el formato que la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) de los Estados Unidos usa en el Index Medicus. Abrevie los títulos de las revistas *de conformidad con el estilo utilizado* en dicha publicación. No deberá exceder las 30 citas.

Ejemplos:

- **Artículo de revista**

- a. *Artículo de revista ordinario*

Enumere los primeros seis autores y, si son más, añada la expresión "et al".

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.

Optativamente, si se utiliza la paginación continua a lo largo de un volumen (como hacen muchas revistas médicas), se pueden omitir el

mes y el número:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980-3.

Más de seis autores:

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12.

- b. *Número sin volumen*

Tura I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995;(320):110-4.

- c. *Sin número ni volumen*

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

- **Libros y otras monografías**

- a. *Individuos como autores*

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

- b. *Directores ("editores")*, compiladores como autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

- c. *Capítulo de libro*

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

- d. *Tesis doctoral*

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization (tesis doctoral). St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

- **Otros trabajos publicados**

- a. *Material audiovisual*

HIV+/AIDS: the facts and the future (video-cassette). ST. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

- b. *En prensa o "en preparación"* (forthcoming)

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. En prensa 1996.

- **Material en soporte electrónico**

- a. *Artículo de revista en formato electrónico*

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (publicación periódica en línea) 1995 Jan-Mar (citada 1996 Jun 5);1(1):(24 pantallas). Se consigue en: URL:

<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

- b. *Monografía en formato electrónico*  
CDI, clinical dermatology illustrated (monografía en CD-ROM). Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

## II. Trabajos de casuística

Tendrán una extensión máxima de 3 hojas de texto escritas a máquina o a doble espacio, con 4 ilustraciones (tablas o cuadros o fotos); el resumen en castellano no excederá las 50 palabras y la bibliografía no tendrá más de 10 citas. El texto comprenderá una leve introducción, presentación del caso o los casos y discusión o comentario.

## III. Trabajos de actualización bibliográfica

Se trata de artículos en los que, sobre la base de una exhaustiva revisión de la literatura reciente acerca de un tema, integrado con la experiencia del autor, se actualiza un aspecto trascendente de la Perinatología. Incluirá: introducción, desarrollo del tema, resumen, comentario y bibliografía.

## IV. Editoriales

Tratarán sobre temas fundamentales de la Perinatología o comunicaciones de interés general. Podrán ser redactados por el Comité de Redacción o por personas de notoria experiencia, invitadas especialmente. En todos los casos llevarán la firma del autor. Su extensión óptima será de 2 páginas, incluyendo la bibliografía.

## V. Cartas al editor

Siempre que se considere necesario, la revista publicará cartas relacionadas con artículos aparecidos en ella (comentarios, contribuciones, aclaraciones, objeciones). Su extensión será de una página, incluyendo 3 referencias bibliográficas.

Cuando corresponda, se entregará copia al autor principal del artículo implicado y su respuesta aparecerá a continuación de la carta del lector.

## Aprobación de trabajos

Todos los trabajos serán enviados con una carta solicitando su publicación firmada por los autores. A continuación se enviará a los *revisores* para su evaluación pudiendo presentarse tres situaciones: 1) *rechazado* para su publicación. El Comité de Redacción se reserva el derecho de no publicar trabajos que no se ajusten estrictamente a este Reglamento, o que no posean el nivel de calidad mínimo exigible de acuerdo con la jerarquía de la publicación; 2) *aceptado* para publicación sin enmiendas y 3) *aceptado* para publicación *con* enmiendas. En este último caso, le será devuelto al autor con las respectivas observaciones y recomendaciones.

## Responsabilidad

La responsabilidad por el contenido, opiniones vertidas y autoría de los trabajos corresponden exclusivamente a el/los autores. La revista no se responsabiliza por la pérdida de los originales durante su envío. Los originales no se devuelven y quedarán en el archivo de la revista.

## Instrucciones para el envío

a. Por correo electrónico (e-mail)

1. *Para*: sarda@intramed.net
2. *Asunto*: Publicación Rev. Sardá
3. *Cuerpo del mensaje*: debe contener el Título del artículo, nombre del autor responsable y una breve nota solicitando su publicación.
4. *Archivo adjunto*: conteniendo el artículo; debe permitir su lectura bajo los programas de **Microsoft Office®** (ejemplo *Word, Excell*) o, excepcionalmente, Linux.

b. Por correo postal

1. Enviar para: Director de Publicaciones Revista Sardá  
Luca 2151 (CP 1425)  
Buenos Aires, Argentina
2. Incluir una carta dirigida al *Director de Publicaciones* solicitando su publicación y firmada por todos los autores.
3. Texto: ver acápite I.3.

**Dirección electrónica:** sarda@intramed.net

Actualizado a abril de 2005.

## PRESENTACIÓN DE UN RECIÉN NACIDO CON MASA PULMONAR

Dres. Sergio Bugarini\*, Alejandro Dinerstein\*, Gastón Bellia Munzón\*, Silvia Spinelli\* y Nora Balanian\*

### Antecedentes del recién nacido (RN)

RN de término, 40 semanas de edad gestacional, peso de nacimiento 3.500 g con diagnóstico prenatal de Masa Pulmonar (MP).

Producto de un primer embarazo de una mujer de 26 años sin antecedentes familiares ni personales significativos, con una ecografía a las 30 semanas que muestra en hemitórax derecho imagen líquida retrocardíaca con diafragma aparentemente intacto de 27 por 31 por 26 mm. que no compromete la vitalidad fetal (Figura 1 y 2). Se decide continuar el embarazo hasta el término: nace por cesárea electiva.

El RN presenta una puntuación de Apgar: 9/10, examen físico dentro de límites normales, sin dificultad respiratoria. Se lo traslada a sala de cuidados intermedios para su estudio. Al ingreso se realiza RX de tórax (frente y perfil) y ecografía pulmonar.

### ¿Qué mostraban las imágenes de nuestro paciente?

En la RX de frente y perfil se observó una imagen redondeada radiopaca que no forma signo de la silueta, localizándose dicho defecto en la región posterior del hemitórax derecho (Figuras de 3 a 7).

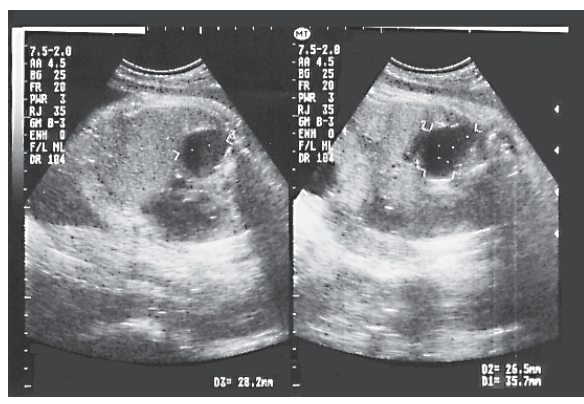
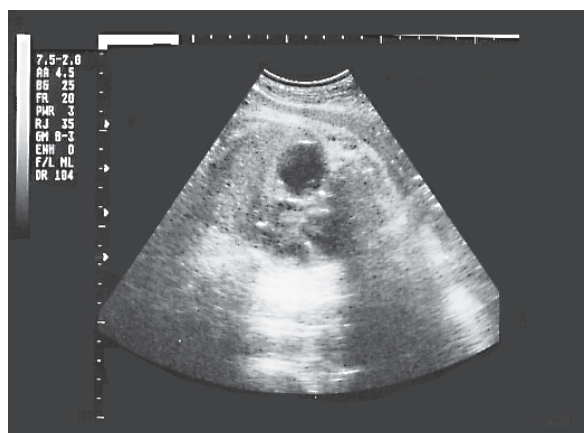
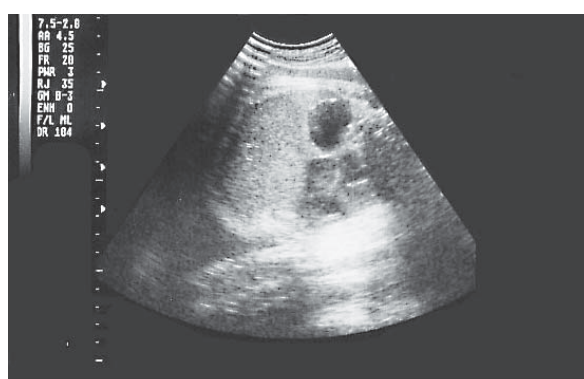
El informe ecográfico informa: imagen redondeada, sólida, de 4 x 4 cm de diámetro aproximadamente, ubicada en la misma región torácica.

### Discusión

#### ¿Cuales son los diagnósticos posibles ?

Ante la presencia de una MP los diagnósticos más frecuentes son las malformaciones congénitas, en

Figura 1. Ecografía prenatal



\* División Neonatología, Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá".

primer lugar la **Hernia Diafragmática Congénita (HDC)**,<sup>1</sup> cuya incidencia es de aproximadamente 1 en 3.000 a 5.000 RN vivos, con una mortalidad de alrededor del 50 al 75% según los distintos autores,<sup>2</sup> aunque su frecuencia sería aún mayor si se considera la mortalidad al nacimiento, siendo de 1 en 2.000 casos.

Se trata de un defecto anatómico simple del diafragma que permite la herniación de las vísceras abdominales dentro del tórax entre las 9 a 10 semanas de edad gestacional. Afecta la etapa

pseudo-glandular del desarrollo pulmonar disminuyendo el número de divisiones bronquiales y la vascularización pulmonar.

Su ubicación más frecuente es posterolateral izquierda (88%) (hernia de Bochdaleck). El lado derecho se afecta en el 10% de los casos (hernia de Morgagni) y es bilateral en el 2% de los pacientes, es más frecuente en el sexo masculino, con una relación de 2 a 1.

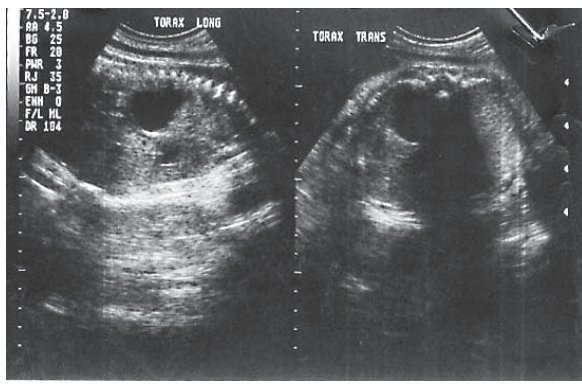
Se asocia con otras malformaciones en el 40 a 50% de los casos. Los defectos asociados más frecuentes son hidronefrosis, agenesia renal, atresia intestinal, secuestro extralobar, hidrocefalia, anencefalia, espina bífida y malformaciones cardíacas congénitas. Se asocia con onfalocele y es frecuente su presentación en los síndromes de Beckwith-Wiedeman y Pierre Robin. Se presenta en las trisomías 21, 18 y 15 en el 10 a 30% de los casos.<sup>3</sup>

Las causas son desconocidas y probablemente multifactoriales, puede haber recurrencia familiar (2%). Pueden ser diagnosticada prenatalmente antes de las 20 semanas en el 50% de los pacientes.

Los factores de mal pronóstico son:

1. Diagnóstico prenatal antes de las 25 semanas.
2. Herniación del hígado dentro del tórax.
3. Presencia de polihidramnios.
4. Disminución en la relación pulmón-tórax obtenida

**Figura 2.** Ecografía prenatal



**Figura 3.** RX torax perfil con MP



**Figura 4.** RX torax frente con MP



a través de la medición de los radios transversales por ecografía.

5. Relación entre el diámetro del pulmón derecho y la circunferencia craneana: aquellos con un índice menor a 0,6 tienen una mortalidad del 100% y los que tienen más de 1,65 una sobrevida del 100%. Los valores intermedios presentan una sobrevida del 60%.

El manejo antenatal debe incluir la búsqueda ecográfica de anomalías asociadas, realización de cariotipo (alta incidencia de anomalías cromosómicas) y ecocardiografía fetal.

La HDC no constituye una emergencia quirúrgica, por lo tanto el paciente debe ingresar al quirófano una vez que ha alcanzado la estabilización respiratoria y hemodinámica.<sup>4</sup>

La segunda causa de MP la constituye la **Malformación Adenomatosa Quística (MAQ), principal diagnóstico diferencial de la HDC.**

Consiste en una proliferación de bronquios terminales que forman quistes intercomunicados revestidos por epitelio respiratorio con ausencia de espacios alveolares. La presentación pre y postnatal es variable<sup>5</sup> en el 98% de los casos es unilateral, afectando un solo lóbulo en el 80 a 95% de los pacientes.

Las MAQ se clasifican en tres tipos:

*Tipo I* (50%) consiste en quistes de pequeño

número pero de gran tamaño, más de 7cm de diámetro, en general asociados a un buen pronóstico.

*Tipo II* (40%) constituida por quistes de un tamaño menor de 1 cm, se asocia a otras anomalías.

*Tipo III* (10%) consiste en una masa de microquistes, se asocia a mal pronóstico por el grado de afectación pulmonar.

El pronóstico depende del tamaño de la lesión y fundamentalmente de la presencia de hidrops fetal.

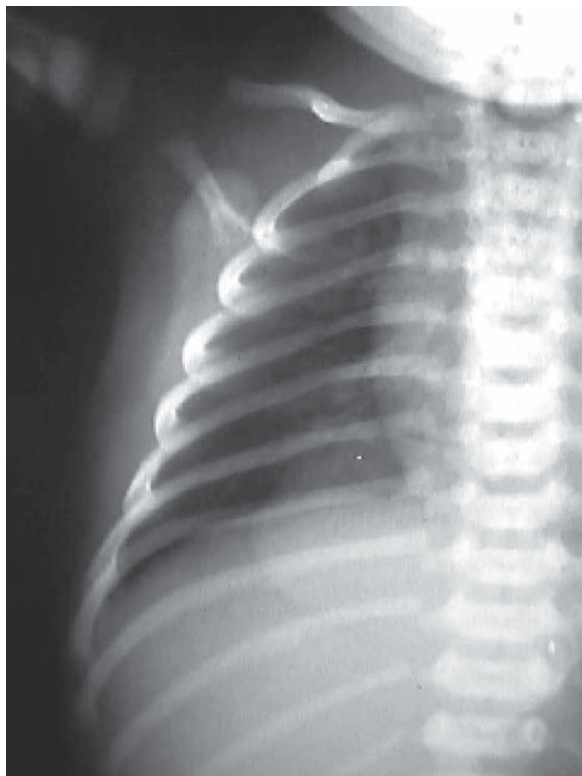
El manejo antenatal debe incluir la búsqueda de malformaciones asociadas presentes en el 26% de los casos. El tratamiento es quirúrgico.

**El secuestro broncopulmonar** se presenta en el 0,15 a 6,4% de todas las anomalías pulmonares congénitas según las distintas series publicadas y es la tercera causa de MP.

Consiste en una región del parénquima pulmonar no funcional sin conexión con la vía aérea y con una vascularización independiente provista por la aorta y/o arteria braquial. Son unilaterales y localizadas en el lóbulo izquierdo.

Se clasifican en: 1. *Intralobares* adheridas a la pleura visceral (75% de los casos), diagnosticados más frecuentemente en lactantes y niños.

**Figura 5.** RX hemitorax



**Figura 6.** RX torax con MP





2. *Extralobares* fuera de la pleura pudiendo ser supra o infradiafragmáticas, siendo esta última la forma de presentación más frecuente en el RN.

La ausencia de *hidrops fetalis* constituye el mejor factor pronóstico. Debe hacerse los diagnósticos diferenciales más son: HDC, MAQ III, Teratoma mediastinal, neuroblastoma, Quiste Broncogénico y Quiste Neuroentérico.

En el 58% de los pacientes se asocia con HDC, Cardiopatías congénitas y Duplicación Gástrica.<sup>6</sup> Los pacientes hidrópicos con edad gestacional menor a 32 semanas podrían ser candidatos a Toracocentesis Fetal. El tratamiento consiste en la lobectomía; sin embargo, algunos clínicos sugieren el seguimiento longitudinal del paciente ya que estas lesiones pueden disminuir su tamaño a medida que avanza la gestación.

Los **Quiestes Broncogénicos**, son poco frecuentes. Se originan por una proliferación anormal del árbol traquebronquial durante el desarrollo de la vía aérea.

El 75% se localiza en el mediastino y el 30% en el parénquima pulmonar.

Están compuestos por estructuras bronquiales

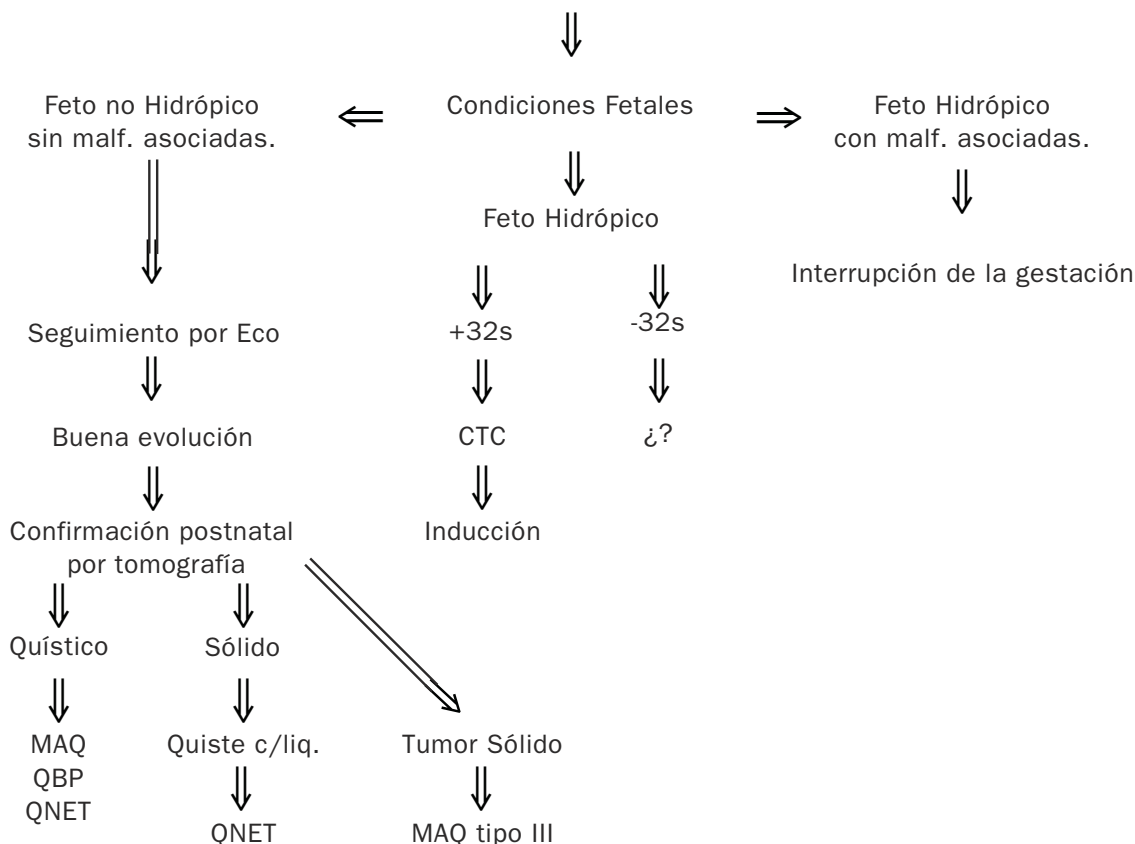
normales y pueden comunicarse con el árbol traquebronquial a cualquier nivel. La localización más frecuente es el lóbulo inferior y habitualmente no se asocia con otras malformaciones.<sup>7</sup>

El diagnóstico prenatal por ecografía muestra una masa quística en hemitórax inferior. En el 75% son sintomáticos y la TAC confirma el diagnóstico. El tratamiento es quirúrgico.

Por último, con una frecuencia mucho menor se presentan los **Quiestes Neuroentéricos**. Tienen su origen en duplicaciones del intestino anterior que se separan de él o permanecen unidos. Pueden ser esofágicos, gástricos o intestinales. Ocupan el mediastino posterior y presentan una capa mucosa similar a la del órgano de origen. Se asocian a anomalías vertebrales y en general se encuentran cerca de la tráquea, grandes vasos y esófago. Los síntomas más frecuentes son: dificultad respiratoria, cianosis por compresión bronquial y hemorragia por boca o nariz por erosión de tráquea y esófago.

El diagnóstico se confirma por TAC en el período neonatal, no está indicada la punción del quiste y debe estudiarse la columna vertebral a fin de descartar

### ALGORITMO DIAGNÓSTICO



tar la asociación con anomalías vertebrales. El tratamiento es la extirpación quirúrgica en el periodo neonatal.<sup>8</sup>

### ¿Cuál es el mejor método de diagnóstico prenatal?

El mejor método de diagnóstico prenatal lo constituye la ecografía. Los defectos pulmonares se observan desde las 20 semanas de edad gestacional. La localización y características de estos defectos ayudan al diagnóstico.

Las HDC se localizan más frecuentemente del lado izquierdo, los hallazgos más comunes que podrán orientar hacia este defecto son: ausencia de estómago o intestino en la cavidad abdominal y la presencia de fluido o peristaltismo en la cavidad torácica.

La identificación del diafragma no excluye el diagnóstico, ya que está afectado una pequeña porción del mismo.

Si el defecto es derecho, la diferencia entre pulmón e hígado es difícil. El desplazamiento hacia arriba de la vesícula biliar puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial.

En el caso de MAQ la ecografía puede determinar tamaño y tipo de lesión. Las lesiones usualmente afectan en el 90% de los casos un solo lóbulo. La resonancia magnética provee una medida del volumen y tejido pulmonar sano como también ayuda al

diagnóstico diferencial entre MAQ y HDC en el caso en que el diagnóstico ecográfico no sea posible.

El secuestro broncopulmonar se presenta como una masa hiperecogénica en el lóbulo inferior de un pulmón. El estudio con Doppler mostrando la presencia de un vaso sistémico, generalmente rama de la aorta abdominal que se dirige hacia arriba, confirma el diagnóstico de SBP.

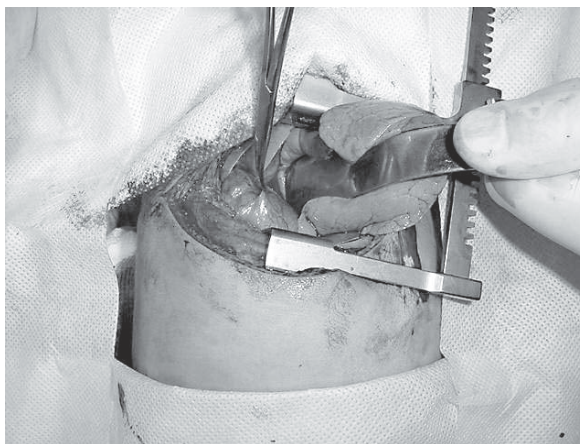
Todos los defectos pueden producir efecto de masa ocupante con desplazamiento intestinal y producción de hidrops fetal, así como oclusión del tracto intestinal con producción de polihidramnios.

La ecografía brinda información sobre las malformaciones asociadas.

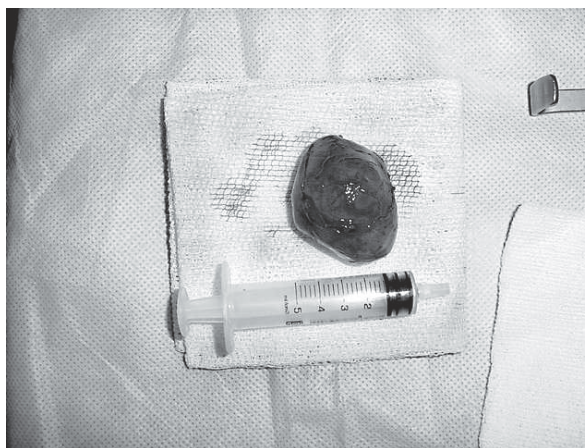
**Figura 7.** RX torax perfil con MP



**Figura 8.** Cirugía torax de MP



**Figura 9.** Extracción MP



### **¿Cuál es el mejor momento para decidir el nacimiento del niño?**

Depende de las siguientes características:

1. Edad gestacional.
2. Tipo de lesión.
3. Lesiones asociadas.
4. Estado fetal.

### **¿Cuál fue el diagnóstico de nuestro paciente?**

Tanto la RX de frente como de perfil mostraban una masa en mediastino posterior confirmándose posteriormente con la ecografía la naturaleza quística del defecto. Estos hallazgos podrían corresponder por su ubicación a un quiste neuroentérico.

El paciente fue intervenido quirúrgicamente a los 20 días de vida extirpándose una masa de 4 cm de diámetro. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico de QNE (*Figuras 8 y 9*).

### **Bibliografía**

1. Devine PC, Malone FD. Noncardiac thoracic anomalies. Clin Perinatol 2000; 27(4):865-899.
2. Harrison MR, Bjordal R, Landmark F. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. JPediatr Surg 1978; 13:227-230.
3. Smith DW. Recognizable patterns of human malformation: genetic, embryologic and clinical aspects. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1982.
4. Rodríguez S, Ferro M. El recién nacido con necesidades quirúrgicas. En: Sola, A; Rogiro M. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Buenos Aires: Científica Interamericana, 2001; 1545-1565.
5. Stocker JT. Madewell, JER; Drake, RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. Hum Pathol 1977; 8:155-171.
6. Savic B, Birtel FJ, Tholen W. Lung sequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. Thorax 1979; 34:96-100.
7. Hansen T, Corbet A, Avery ME. Malformaciones del mediastino y parénquima pulmonar. En: Taeusch HW, Ballard, RA ed. Tratado de neonatología de Avery. 7º ed. Madrid: Harcourt, 2000; 668-682.
8. Rodríguez S, Ferro M. El recién nacido con necesidades quirúrgicas. En: Sola, A; Rogiro M. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. Buenos Aires: Científica Interamericana, 2001; 1545-1565.

#### ***¿Cuándo comienza la vida?***

***La vida no comienza, continúa, la mujer y el hombre que ponen sus genes para la fecundación están vivos. El espermatozoide está vivo; el óvulo, también. El embrión no es más que la continuación de todo eso.***

**ETIENNE-EMILE BAULIEU**

(Biólogo francés)

# RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN NEONATAL PRECOZ POR ESTREPTOCOCO $\beta$ HEMOLÍTICO DEL GRUPO B (EGB)

**Dres. Patricia Galarza, Raquel Callejo\*, Celia Lomuto\*\*, Carlos Ortega Soler, Juan O. Mormandi\*\*\*, Fabiana García, María Alda Sarubbi#, Noemí Rivas, Liliana Testón##, Raúl Ruvinsky y Miriam Bruno###**

## Introducción

El estreptococo  $\beta$  hemolítico del Grupo B (EGB), también llamado *Streptococcus agalactiae*, puede encontrarse como colonizante en el aparato digestivo del ser humano y en el aparato genital de las mujeres, sin causar síntomas o provocar daños.

Pero también es uno de los gérmenes que producen con mayor frecuencia infección bacteriana perinatal. En la embarazada puede ser causa de infección urinaria, que se relaciona con un nivel alto de colonización genital, y de corioamnionitis y endometritis. En el niño puede manifestarse como infección localizada o sistémica desde el nacimiento hasta los 3 meses; raramente después. La

mayoría de los casos son de inicio precoz y casi todas las infecciones mortales suceden en el primer día de vida.

La enfermedad invasiva en los neonatos se clasifica basándose en el momento de comienzo. En la sepsis temprana, los síntomas aparecen dentro de la primera semana de vida (dificultad respiratoria, apnea, shock, neumonía y, menos frecuente, meningitis), aunque el 90% estará sintomático en la primeras 48 hs. En la sepsis tardía, los síntomas se presentan generalmente en la 3ª o 4ª semana de vida.<sup>1-7</sup>

## Epidemiología

Según la literatura internacional, alrededor del 20% (con un rango de 10 a 40%) de las mujeres

\* Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS): Instituto Malbrán.

\*\* Dirección Nacional de Salud Materno Infantil.

\*\*\* Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO).

# Fundación Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI).

## Sociedad Argentina de Infectología (SADI).

### Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).

Adhieren a estas **Recomendaciones** hasta el 6 de octubre de 2004: OPS/OMS –Representación Argentina–, Federación de Obstétricas de la República Argentina (FORA), Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA), Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Provincia de Buenos Aires (SOGBA), Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas –Departamento Materno Infantil–, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández –Servicio de Obstetricia– (C.A.B.A.).

### Características clínicas de la infección neonatal por EGB

Característica	Inicio temprano	Inicio tardío
Edad al inicio	0 - 7 días	8 - 30 días
Complicaciones maternas	frecuentes	raras
Incidencia de prematuridad	frecuente (30%)	rara
Serotipos frecuentes	I, II, III, V	III (90%)
Tasa de mortalidad	5 - 20%	2 - 6%

embarazadas son portadoras de este germen en vagina y/o recto al final del embarazo, con mayor frecuencia en la raza negra.<sup>1-7</sup> Algunos estudios en Argentina muestran una incidencia más baja: del 5 al 18%.<sup>8-13</sup>

Cuando existe colonización materna, si no se efectúa ninguna medida de prevención, 50-70% de los neonatos se colonizan durante el parto, pero sólo 1-2% de ellos se enferma.

La tasa de infección neonatal precoz publicada en la literatura internacional oscila entre el 0,4 y 1,4 por mil (niños afectados por la infección por cada mil recién nacidos vivos).<sup>1-7</sup> Las publicaciones de Argentina coinciden en una tasa de infección de 0,3 a 0,6 niños por cada mil nacidos vivos.<sup>12, 14-17</sup>

La mortalidad producida por la infección neonatal precoz en los niños que la padecen oscila entre el 5 al 20%.<sup>1-7</sup> En Argentina hay datos de mortalidad del 13% al 50% de los niños afectados.<sup>13, 14, 16</sup>

## Prevención

En la actualidad, existen controversias importantes en el mundo acerca de cuál es la mejor forma de prevenir los casos de infección neonatal. Hay acuerdo en que la profilaxis antibiótica en el momento del parto reduce en un 60-80% la infección neonatal precoz, no así la tardía.

El Centro de Control de Infecciones de Atlanta EE.UU. (CDC) desde el año 2002<sup>1, 2</sup> propone realizar un cultivo vaginal y /o rectal a todas las embarazadas entre las semanas 35 a 37 de edad gestacional (EG) y realizar profilaxis intraparto en aquellas mujeres positivas. Esta recomendación no se basa en ensayos clínicos aleatorizados que comparen estrategias de rastreo, que aún no existen, sino en un estudio observacional realizado en varios Estados de EE.UU.<sup>5</sup>, por lo que es una recomendación planteada para esa población y para su epidemiología local. Si bien el trabajo demostró que el cultivo a todas las embarazadas se asocia con una disminución de la infección neonatal, también alerta sobre los riesgos: necesidad de medicar hasta el 34% de las mujeres, alergia antibiótica y aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos.

En Gran Bretaña, las guías nacionales del NICE (National Institute for Clinical Excellence)<sup>18</sup> de fines del año 2003 no recomiendan el rastreo universal debido a que hay incertidumbre respecto a su efectividad y porque no se considera factible un sistema de rastreo prenatal, entre otros aspectos porque el medio de cultivo selectivo requerido para la detección óptima del EGB se utiliza raramente en los laborato-

rios de Inglaterra. Sí recomiendan la administración de antibióticos durante el parto en las mujeres con factores de riesgo de portar dicho germen.

En España, por consenso de Sociedades Científicas,<sup>19</sup> se recomienda el cultivo a todas las embarazadas entre las 35 a 37 semanas de EG basados en la elevada frecuencia con que se presenta la enfermedad perinatal en ausencia de factores de riesgo en su país.

La Organización Mundial de la Salud no recomienda el cultivo a todas las embarazadas, en la última propuesta de modelo de control prenatal del año 2001.<sup>20</sup> Sí recomienda el tratamiento antibiótico en las mujeres con factores de riesgo.<sup>21</sup>

En latinoamérica, en general, no se realiza el rastreo universal. En una reciente reunión de consenso en el Centro Latinoamericano de Perinatología de Montevideo, Uruguay (CLAP, OPS/OMS)<sup>7</sup> se decidió que la estrategia más recomendable para la región de Latinoamérica es la de profilaxis intraparto a mujeres con factores de riesgo.

En Argentina, el Ministerio de Salud,<sup>22</sup> recomienda desde 1996 la estrategia de factores de riesgo, al igual que un consenso sobre infecciones perinatales realizado por la Sociedad Argentina de Pediatría en 1999.<sup>23</sup>

La vacunación específica es la alternativa prometedora, útil tanto en áreas de alta y baja prevalencia, pero lamentablemente aún no está disponible en el mercado. Hay estudios en marcha de inmunogenicidad en fase II y III.

## Recomendaciones para nuestro país

Luego de analizar la bibliografía internacional y nacional, las controversias y dificultades que se plantean en todo el mundo, en la región de Latinoamérica y de nuestro país en particular; la capacidad instalada actual en los Hospitales, Centros de Salud y Laboratorios de la Argentina, se decide por consenso recomendar:

- Realizar en *todas* las Instituciones de nuestro país la estrategia de profilaxis intraparto a mujeres con factores de riesgo de portar EGB.
- Esta estrategia, de probada e indiscutible eficacia, puede implementarse *inmediatamente* con los recursos disponibles en la actualidad y disminuirá la infección neonatal precoz por EGB en no menos de un 70%.
- En aquellas instituciones en que existen las posibilidades para realizar un cuidadoso protocolo de investigación, se podrá realizar el cultivo a las embarazadas entre las 35 a 37 semanas de EG,

siguiendo las instrucciones que se detallan al final de este documento. Deberán evaluar la prevalencia de mujeres colonizadas, la relación con presencia/ausencia de factores de riesgo, la incidencia de infección neonatal y la mortalidad por esta causa y finalmente dar a conocer dichos resultados.

- El cultivo rutinario a todas las embarazadas es difícil de ser implementado en todo el sistema de salud en la actualidad (no sólo en nuestro país, sino en todo el mundo) y aún no está totalmente probada su efectividad,<sup>24</sup> por lo que es importante el desarrollo de investigaciones locales.

Cuando en Argentina o en la región de Latinoamérica se hayan realizado estudios más completos sobre la epidemiología de la enfermedad y se conozca a nivel mundial la real efectividad de las distintas estrategias propuestas, estas recomendaciones podrán ser reconsideradas.

*Para que estas recomendaciones sean exitosas se deberá trabajar muy exhaustivamente con los equipos obstétricos y neonatales. Cada Servicio deberá organizar reuniones de consenso para implementar las normativas de atención, registrar a las pacientes medicadas, así como su evolución posterior y la de sus hijos. De esta manera, cada servicio podrá disponer de información concreta para evaluar si la estrategia modifica o no estadísticas previas.*

## a. Prevención en la embarazada

### Detectar factores de riesgo para portación de EGB

Cuando una embarazada inicia su trabajo de parto se debe investigar la presencia de los siguientes factores de riesgo. La presencia de uno solo de ellos obligará a indicar profilaxis antibiótica:

- Hijo previo afectado por infección neonatal por EGB.
- Bacteriuria por EGB detectada durante el presente embarazo.
- Parto prematuro (menor a 37 semanas de EG).
- Rotura prolongada de membranas igual o mayor a 18 hs.
- Fiebre igual o mayor a 38,8 °C intraparto.
- Cultivo vaginal/rectal positivo para EGB en la actual gesta.

Es fundamental alertar a las embarazadas para que consulten precozmente ante ruptura prematura de membranas (RPM) o con las primeras contracciones sugestivas de trabajo de parto. El régimen de profilaxis es adecuado cuando la embarazada

recibe más de una dosis de antibiótico, siendo el intervalo óptimo de al menos 4 hs. desde el inicio del trabajo de parto o luego de RPM, hasta el nacimiento del recién nacido.

### Profilaxis intraparto

Si la parturienta presenta uno o más de los factores de riesgo mencionados se deberá aplicar el siguiente tratamiento al inicio del trabajo de parto:

- *De elección prioritaria:* Penicilina G sódica 5.000.000 UI, endovenosa. Repetir 2.500.000 UI, endovenosa, cada 4 horas hasta que se produzca el parto.
- *De segunda elección:* Ampicilina 2 g endovenosa. Luego 1 g endovenosa cada 4 hs. hasta que se produzca el parto.
- *En caso de alergia a la penicilina y derivados\*:* cefazolina/cefalotina 2g endovenosa, luego 1g cada 8 hs hasta el parto, o clindamicina 900 mg endovenosa cada 8 horas hasta el parto.
- *En caso de alergia mayor a la Penicilina y derivados\*\** Clindamicina igual esquema al anterior.
- *En caso de resistencia del EGB a la Clindamicina:* Vancomicina 1g endovenosa cada 12 horas hasta el parto.

### Situaciones especiales

En aquellas instituciones donde se realiza cultivo vaginal / anal a las embarazadas entre las 35 a 37 semanas de EG:

- Debe medicarse en el momento del parto a aquellas mujeres positivas con el mismo esquema antes descripto.
- En caso de que no se hubiera realizado el cultivo, se debe medicar sólo a las mujeres que presentan los factores de riesgo ya comentados.
- Si una embarazada presenta un cultivo negativo dentro de las últimas 5 semanas previas al parto, no debe ser medicada aunque presente algún factor de riesgo.

\* Interrogar cuidadosamente para evitar falsos diagnósticos (las pruebas cutáneas no son útiles). Si ha habido síntomas que pueden caratularse como alergia menor, medicar con cefalosporinas o clindamicina.

\*\* Alergia mayor a la penicilina: antecedentes de anafilaxia (edema laríngeo, broncostricción severa, hipotensión persistente), síndrome de Steven-Johnson o de Lyell, Eritema polimorfo extensivo. La frecuencia de presentación en la población es muy baja: 0,2 casos cada 10.000 tratamientos.

- Si una embarazada es positiva, pero se programa una cesárea en ausencia de trabajo de parto y sin rotura de membranas, no debe medicarse.
- No se debe medicar a mujeres cuyo cultivo actual es negativo pero que tuvieron un cultivo positivo en un embarazo anterior y su hijo no fue afectado.

## b. Prevención y tratamiento en el recién nacido

En los recién nacidos cuyas madres han recibido profilaxis adecuada intraparto no está indicada la profilaxis antibiótica de rutina. Se considera profilaxis adecuada cuando la madre recibió antibiótico desde, por lo menos, 4 hs previas a la finalización del parto.

La infección por EGB es más frecuente en los neonatos > 37 semanas de Edad Gestacional y en la mayoría de los casos, en los que desarrollan una sepsis temprana, presentan síntomas dentro de las

primeras 48 hs de vida.

El CDC<sup>1,2</sup> plantea el siguiente algoritmo (que ha sido modificado por el Grupo de Expertos convocados para este consenso, como una alternativa para nuestro medio) para el seguimiento de los recién nacidos cuya madre recibió quimioprofilaxis intraparto:

El tratamiento antibiótico recomendado empíricamente es: ampicilina 200 mg/kg/día más gentamicina 4-5 mg/kg/día en intervalos adecuados a la edad gestacional.

Si la evolución clínica del paciente no es compatible con sepsis y si los cultivos son negativos a las 48-72 hs, no estaría justificado continuar con el tratamiento antibiótico.

La observación clínica debe realizarse por lo menos durante 48 hs en internación neonatal. Cuando la madre no hubiese recibido profilaxis adecuada durante el parto, teniendo en cuenta el mayor riesgo de infección, se realizarán los controles de signos vitales cada 8 hs y ante la sospecha de sepsis se

*Algoritmo de decisión en recién nacidos hijos de madres con factores de riesgo para la portación de EGB*

### Con signos de sepsis neonatal

↓  
 Recuento de GB y fórmula  
 Hemocultivo.  
 Rx de tórax - Punción lumbar  
 Antibioticoterapia empírica.

SÍ  
 ↓  
 No requiere  
 análisis,  
 ni tratamiento.  
 Observación= 48 hs.

### Sin signos de sepsis neonatal

↓  
**Profilaxis antibiótica adecuada**

↓  
 NO  
 ↓  
 < 35 sem.  
 ↓  
 SÍ  
 ↓  
 (\*) Hemograma,  
 Hemocultivo  
 Observación = 48 hs.

\* Considerando que los prematuros tienen mayor riesgo de infección que los niños de término y que, cuando la profilaxis antibiótica no es la adecuada (tiempo entre la administración de antibióticos a la madre y el nacimiento menor a 4 horas), el porcentaje de colonización del recién nacido aumenta significativamente, se podría considerar la realización de un hemograma (recuento de leucocitos con fórmula y plaquetas) y hemocultivo a esta población especial, aún en ausencia de síntomas. Sin embargo se debe tener en cuenta que la sensibilidad y la especificidad del hemograma son muy bajas, por lo cual su valor en la apreciación diagnóstica de sepsis neonatal es cuestionado. En los casos en los que el hemocultivo sea positivo se debe correlacionar con la clínica considerando la patogenicidad del germen debido a que no es infrecuente que haya una posible contaminación. Otra opción propuesta por FUNCEI es la observación cuidadosa (con controles de signos vitales cada 8 hs en terapia intermedia o nursery, de acuerdo a las características de cada institución) durante por lo menos 48 hs sin realizar estudios complementarios, basados en estudios que demostraron el bajo rendimiento de los hemocultivos y hemograma en RN *asintomáticos*.<sup>25</sup>

realizará la evaluación con los análisis correspondientes e inicio de tratamiento antibiótico empírico.

El recuento de leucocitos no es muy específico por lo que no debería ser tomado en cuenta como único parámetro para sospechar sepsis.

### c. Diagnóstico bacteriológico<sup>1, 26</sup>

Para un correcto diagnóstico bacteriológico de EGB deben seguirse los pasos siguientes. De utilizarse otra metodología y/u otros medios de cultivo, serán muy elevados los resultados falsos negativos.

#### **Toma, transporte y conservación de muestras clínicas para el cultivo de EGB en la semana 35-37 de gestación**

- Hisopar la parte inferior de la vagina (introito vaginal), a continuación tomar un hisopado rectal (introducir el hisopo a través del esfínter anal), usando el mismo hisopo o dos hisopos diferentes. Los especímenes clínicos podrán ser tomados por personal de enfermería o por la misma paciente, quien deberá ser debidamente instruida. Los cultivos cervicales no son recomendados y no se deberá usar espéculo para la toma de muestra.
- Colocar el o los hisopos dentro de un medio de transporte. Los sistemas de transporte apropiados son el medio de transporte Amies y el medio Stuart sin el agregado de carbón. Si el hisopado vaginal y rectal se toman en forma separada, ambos hisopos deben ser colocados en el mismo tubo que contiene el medio de transporte. El medio de transporte deberá mantener la viabilidad del EGB, hasta 4 días mantenido a temperatura ambiente o refrigerado.
- El rótulo de la muestra deberá indicar claramente que la misma debe ser cultivada para la búsqueda de EGB. Si se solicita además, la realización de las pruebas de sensibilidad porque la paciente es alérgica a la penicilina, en el rótulo de la muestra deberá también constar este dato, especificando que la prueba de sensibilidad a clindamicina y eritromicina deberá hacerse en el caso de aislarse EGB.

#### **Procesamiento de muestras clínicas para el cultivo de EGB**

- Inocular los hisopos en los medios líquidos selectivos recomendados, tales como caldo Todd-Hewitt suplementado con gentamicina (8 µg/ml)

y ácido nalidíxico (15 µg/ml), o con colistín (10 µg/ml) y ácido nalidíxico (15 µg/ml).

- Además del caldo selectivo, los hisopos se pueden sembrar en una placa de agar sangre de carnero o en una placa de agar sangre con el agregado de ácido nalidíxico y colistín (As-ANC), rotándolos sobre la misma, *antes de inocular el caldo selectivo*.
- Incubar la placa y el caldo selectivo a 35-37° C en atmósfera común o en 5% de CO<sub>2</sub>, durante 18-24 horas. Examinar la placa en búsqueda de colonias b hemolíticas.
- Subcultivar el caldo desarrollado en una placa de agar sangre de carnero (por ejemplo, agar tripteína soya con 5% de sangre carnero defibrinada).
- Examinar e identificar las colonias b hemolíticas sospechosas de EGB. La hemólisis puede ser difícil de observar, por lo tanto, colonias típicas sin hemólisis deberán ser tenidas en consideración para la identificación. Si a las 18-24 horas de incubación, no se observan colonias b hemolíticas, reincubar otras 24 horas más.
- Identificar en forma presuntiva las colonias compatibles de EGB mediante la prueba de CAMP e hidrólisis del Hipurato. Realizar la confirmación serológica de los aislamientos, utilizando el suero específico para la detección antigénica, mediante técnicas de aglutinación con partículas de látex.

#### **Procedimiento para la prueba de sensibilidad por disco a clindamicina y eritromicina, cuando la paciente es alérgica a la penicilina**

- Hacer una suspensión bacteriana con una turbidez igual al 0,5 de la escala de McFarland, en solución salina o en caldo Mueller Hinton, a partir de un cultivo puro de 18-24 horas de incubación.
- Inocular agar Mueller Hinton sangre (Mueller Hinton más 5% de sangre de carnero). Colocar un disco de clindamicina (2µg/ml) en la mitad de la placa y uno de eritromicina (15µg/ml) en la otra mitad.
- Incubar a 35° C en 5% de CO<sub>2</sub> durante 20-24 horas.
- Interpretar las zonas de inhibición de acuerdo a las normas del NCCLS. (Puntos de corte: clindamicina ≥ 19 mm = sensible, 16-18 mm = intermedio, ≤15 mm = resistente; Eritromicina ≥21 mm = sensible, 16-20 = intermedio; ≤15 mm = resistente).



*Se solicita a todas las Instituciones de Argentina que hayan o estén realizando investigaciones sobre infección neonatal precoz por *Streptococo β hemolítico del Grupo B (EGB)* comuniquen sus resultados a las Instituciones participantes en este Consenso y/o al Ministerio de Salud, Dirección Nacional de Salud Materno Infantil, Programa de Salud Perinatal:*

**[info@ucmisalud.gov.ar](mailto:info@ucmisalud.gov.ar);**  
**[clomuto@ucmisalud.gov.ar](mailto:clomuto@ucmisalud.gov.ar)**  
**[www.ucmisalud.gov.ar](http://www.ucmisalud.gov.ar)**

*Tel: (011) 4379-9030/4383-9799/4383-9040  
 Av. 9 de Julio 1925, piso 11º (C1073BA)  
 Buenos Aires, Argentina*

*Toda consulta bacteriológica, derivación de aislamientos para su confirmación o pedido de cepas control de EGB deben ser enviados a: **Dra. Raquel Callejo**, Servicio de Bacteriología Especial, Departamento Bacteriología INEI ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Vélez Sarsfield 563, (C1281BA) Buenos Aires, Argentina*

**Tel/Fax: (011) 4303 2333**  
**[rcallejo@anlis.gov.ar](mailto:rcallejo@anlis.gov.ar)**

## Bibliografía

- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. MMWR 2002;51:1-18.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. MMWR 1996;45:1-24.
- Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early onset neonatal Group B Streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. NEJM 1986;314:1665-1669.
- Mohle-Boetani JC, Schuchat A, Plikaytis BD, Smith JD, Broome C. Comparison of prevention strategies for neonatal Group B Streptococcal Infection. JAMA 1993;270:1442-1448.
- Scharag SJ, Zell ER, Lynfield R et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. NEJM 2002;347:233-239.
- Superintendencia de Servicios de Salud. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Infección Neonatal precoz por *Streptococo del Grupo B (EGB)*. Mayo 2004. Impreso.
- Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP OPS/OMS) Mayo 2004. Dr. Fernando Althabe, Comunicación personal.
- Carreras S, Bock MJ, Lucino E, Martínez Almudevar J y col. *Streptococo β hemolítico* y embarazo. Nuestra experiencia (Htal Alvarez). Libro de Resúmenes XXI Jornadas de Obstetricia y Ginecología. SOGIBA 2003.
- Ribola L, Di Bartolomeo S, Salvo M y col. Prevalencia de portación vaginal y anorrectal de *Streptococo B (SGB)* en embarazadas desde las 35 semanas de gestación. 2das. Jornadas Científicas del Hospital Posadas, 2003. <http://www.hospitalposadas.org.ar/docencia/trabajos/06a10.htm>
- Servicio de Obstetricia Hospital de Clínicas 2002. Comunicación personal 2004.
- López D'Amato FR, Beruti E; Olea CA y col. *Streptococo β hemolítico Grupo B*: Prevalencia en nuestra población. Hospital Universitario Austral. Libro de Resúmenes XXII Jornadas de Obstetricia y Ginecología. SOGIBA 2004.
- Maternidad Martín, Rosario, Santa Fe. Comité de Control de Infecciones. Años 2002 y 2003. Comunicación personal 2004.
- Sutich E, Notario R, Salgado C y col. Análisis de factores de riesgo en 7 casos de infección neonatal por *Streptococcus agalactiae*. Sanatorio Ntra. Sra. del Rosario-Centro Médico IPAM. Rosario. Cátedra de Bacteriología-Fac. Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas-UNR. Comunicación personal 2004.
- Sarubbi MA, Dinerstein NA, Paganini H y col. Bacteriemias neonatales por *Streptococo-β Hemolítico del Grupo B*: trece años de experiencia. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 2000;19(2):52-59.
- García F, Vázquez L, Sarubbi MA. Uso racional de antibióticos en la Unidad Neonatal. Pag 31-33. En CEDEC-EM (Centro de Consulta y educación médica) Infectología Perinatal. Módulo 2. Buenos Aires, FUNCEI, 2002.
- Janer M, Díaz Peña G, Olsen G, Moreno R, Di Bella A. Experiencia de 12 años de Infección por *Streptococo beta hemolítico del grupo B (EGB)* en recién nacidos en una Unidad de Cuidados Intensivos neonatales (Hospital Posadas). Actas del Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Mayo 1996.
- Anglada AM; Ceriani Cernadas JM. Sepsis por *Streptococo grupo B (Htal Italiano Buenos Aires)*. Arch argent pediatr 1997;95(1):9-13.
- National Institute for Clinical Excellence and the Neonatal Collaborating Centre for Women's and Childrens Health. Guideline for the NHS in England and Wales Antenatal Care. Routine Care for the pregnant women. October 2003.
- Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, Sociedad Española de Neonatología, de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, de Quimioterapia y Medicina Familiar y Comunitaria. Prevención de la infección perinatal por *Streptococo del Grupo B*. Recomendaciones españolas revisadas. Rev Española de Quimioterapia 2003;16(3):335-42.
- WHO. Antenatal Care Randomized Trial: Manual for the implementation of the New Model.WHO/RHR/01.30.

21. WHO. IMPAC: Integrated Management of Pregnancy and Childbirth. WHO/RHR/00.7
22. Ministerio de Salud. Propuesta Normativa Perinatal Tomo II. Patologías Prevalentes Perinatales. Buenos Aires, Ministerio de Salud, 1996.
23. Sociedad Argentina de Pediatría: Comité de Infectología y Comité de Estudios Feto Neonatales (CEFEN). Infecciones Perinatales Bacterianas. Arch.argent pediatri 1999;97:3.
24. Vergani P, Patanè L, Colombo C et al. Impact of Different Prevention Strategies on Neonatal Group B Streptococcal Disease. Am J Perinatol 2002;19(6):341-348.
25. Gerdes JS. Clinicopathological approach to the diagnosis of neonatal sepsis. Clin Perinatol 1991;18:361-381.
26. Fenton, LJ, Harper MH. Evaluation of colistin and nalidixic acid in Todd-Hewitt broth for selective isolation of group B streptococci. J Clin Microbiol 1979; 9:167-9.

## Revista Sardá en la WEB:

[www.sarda.org.ar/publicaciones](http://www.sarda.org.ar/publicaciones)

En el menú  
**Publicaciones/Rev. Sardá**  
 se puede acceder a los  
 artículos completos y grabarlos  
 o imprimirlos en formato  
 de texto (.pdf)  
 desde los años **2000 a 2005**  
 (Volúmenes 19, 20, 21, 22, 23 y 24)



# PREVENCIÓN DE LA INJURIA PULMONAR EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

*Grupo para la Prevención de la Injuria Pulmonar en el Recién Nacido Prematuro\**

---

## Introducción

Los miembros de la Red de Neonatología, entidad dependiente de la Coordinación de Redes de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, dirigida por el Dr. Héctor Berzel, han decidido unificar criterios y realizar recomendaciones para la prevención de algunas de las morbilidades prevalentes en los recién nacidos prematuros, que surgen del análisis del registro continuo de niños menores de 1.500 g de peso al nacer.

En esta etapa consideramos prioritario ocuparnos de estrategias destinadas a la prevención de la infección intrahospitalaria, de la desnutrición postnatal, de la retinopatía del prematuro y de la injuria pulmonar, por tratarse de situaciones graves que ocurren frecuentemente en la población de recién nacidos prematuros de nuestras unidades de terapia intensiva neonatal.

Este capítulo, relacionado con acciones para la prevención de la injuria pulmonar, está conformado por representantes de diferentes hospitales de nuestro sistema, a saber:

*Dra. Sandra Bugallo* (Hospital Argerich)

*Dr. Daniel Gangi* (Hospital Santojani)

*Dr. Jorge Gonzalez* (Hospital Durand)

*Dra. Liliana Saraceni* (Hospital Rivadavia)

*Dr. Claudio Solana* (Hospital Sardá)

*Dr. Jorge Tavošnanska* (Hospital Fernandez)

La metodología de trabajo utilizada fue la siguiente: en primer lugar se subdividió el problema en subtemas relacionados con eventos prenatales, intra parto y postnatales. Luego se realizó una investigación bibliográfica dirigida para encontrar las evidencias más relevantes sobre estos diferentes

subtemas y posteriormente a discutirlos en el grupo se escribieron resumidamente los fundamentos y finalmente las recomendaciones que de ellos surgen. En todos los casos se tuvo en cuenta las características de nuestra población y los recursos humanos y técnicos disponibles; por lo tanto deben ser consideradas dentro de este contexto y no generalizadas a otras poblaciones, grupos etarios o perfil de hospitales.

## Marco teórico

La supervivencia de recién nacidos (RN) prematuros con edades gestacionales y pesos de nacimiento (PN) cada vez menores produjo un incremento en el número de pacientes expuestos a padecer morbilidad asociada a la prematuridad y entre ellas la injuria pulmonar es una de las más frecuentes.

La asistencia respiratoria mecánica (ARM) en RN prematuros puede producir daño pulmonar. Por sus iniciales en inglés se conoce a este efecto indeseable como VILI (Ventilator-Induced Lung Injury) y puede estar asociado con lesión estructural alveolar, edema pulmonar, inflamación y fibrosis. Los mecanismos que han sido involucrados en la VILI incluyen altas presiones en la vía aérea (barotrauma), volúmenes excesivos de gas (volutrauma), colapso alveolar (atelectrauma), inflamación y toxicidad por oxígeno (biotrauma) en pulmones que además suelen ser deficientes en surfactante.

Los RN prematuros son más susceptibles que los niños de término a la VILI y esta puede determinar severos disturbios en el desarrollo pulmonar conduciendo a la enfermedad pulmonar crónica del prematuro o displasia bronco-pulmonar (DBP), que según algunos resultados obtenidos en nuestro medio, afecta entre un 25 y un 30% de los RN menores de 1.500 g.

Esta misma secuencia de eventos fisiopatológi-

---

\* Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Secretaría de Salud, Coordinación de Redes, Red de Neonatología.

cos pulmonares puede ocurrir sin los antecedentes de enfermedad respiratoria significativa ni de ARM, involucrándose en estos casos a la inmadurez pulmonar, al déficit de surfactante y a una baja capacidad de defensas antioxidantes, que conduciría a lesión celular e inflamación por disparar la cascada de mediadores inflamatorios (toxicidad por oxígeno y biotrauma). También se atribuye a una mayor frecuencia de infecciones pulmonares adquiridas, déficit de nutrientes esenciales (por ejemplo: Vitamina A), a la sobrecarga circulatoria en el circuito pulmonar por persistencia del ductus arterioso (DAP), etc. Todo esto configura lo que se conoce más recientemente como “nueva” DBP, para diferenciarla de aquella observada en los comienzos de la ARM, en las que el daño pulmonar era más fácilmente relacionado con el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y la VILI.

El Dr. A. Jobe y col. proponen una hipótesis unificada de anomalías que conducen a la DBP, en la cual los mediadores del daño son los mismos moduladores del desarrollo pulmonar y que los estímulos pro-inflamatorios promoverían y perpetuarían la respuesta inflamatoria que produce la injuria e inhibe la alveolización. Estos estímulos tienen muchas veces su origen en fenómenos ocurridos antes del nacimiento y podrían incluso ser la causa desencadenante de éste, como por ejemplo las infecciones ovulares, la hipoxia fetal crónica y los episodios de hipoperfusión o isquemia fetales o placentarios. Sobre este terreno predispuesto, la ARM puede desencadenar o agravar los procesos pro-inflamatorios pre-existentes.

Se sugiere como definición de DBP la propuesta por el grupo de trabajo del NICHD/NHLBI/ORD publicada por los Drs. A. Jobe y E. Bancalari (Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-1729), basada en criterios de severidad de la misma y sosteniéndose el nombre de DBP y no el de enfermedad pulmonar crónica para distinguirla claramente de otros procesos pulmonares crónicos de etapas posteriores de la vida.

La DBP es una patología multifactorial; hasta el momento ninguna intervención aislada ha demostrado ser efectiva, por lo tanto es fácil suponer que diversas acciones deban ser ejecutadas simultáneamente para lograr disminuir su prevalencia o severidad. Las que a continuación se presentan son algunas de ellas, con fundamentos en las evidencias publicadas:

1. Acciones prenatales.
2. Acciones en sala de recepción.
3. Estrategias ventilatorias y de oxigenoterapia.

4. Acciones nutricionales y medicamentosas.
5. Acciones generales.

## 1. Acciones prenatales

### 1.a. Corticoides

Las revisiones sistemáticas realizadas sobre el uso de corticoides prenatales en mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro demuestran que reducen el riesgo de SDR en el recién nacido de pretérmino en un 46% (entre 54-37%). Cada 1.000 mujeres con riesgo de parto pretérmino que reciben corticoides se evitan 115 episodios de síndrome de dificultad respiratoria en los recién nacidos (entre 135-92). Se necesitan tratar 9 mujeres con corticoides antenatales para evitar un evento de SDR (entre 7 y 11).

Resumidamente, los corticoides:

1. Reducen el riesgo de muerte neonatal en un 49% (entre 50-26). Cada 1.000 mujeres que reciben corticoides se evitan 58 muertes neonatales (entre 60-31). Se necesitan tratar 17 mujeres para evitar una muerte (entre 16-32).
2. No mostraron efectos significativos sobre la infección materna.
3. Podrían tener un efecto protector para reducir el riesgo de infección neonatal sin embargo este resultado no fue significativo.
4. Administrados a mujeres con pre-eclampsia no mostraron efectos significativos en la hipertensión arterial. Estos resultados provienen de una investigación clínica aleatorizada.
5. Administrados en mujeres con pre-eclampsia mostraron un efecto beneficioso en la muerte neonatal, disminuyendo el riesgo de muerte en el RN en un 50% entre (72-11). Cada 1.000 mujeres con pre-eclampsia tratadas con corticoides antenatales se evitan 140 muertes (entre 200-30). Se necesitan tratar 7 mujeres para evitar una muerte neonatal (entre 5 y 33).
6. En mujeres con RPM reducen el riesgo de SDR en un 44% (entre 54 y 30%). Cada 1.000 mujeres con RPM tratadas con corticoides se evitan 154 niños con SDR. Se necesitan tratar 6 mujeres para evitar un evento.
7. No mostraron efectos significativos sobre la infección materna cuando se utilizan en mujeres con ruptura prematura de membranas.
8. No mostraron efectos significativos en la infección neonatal cuando se administran en mujeres con ruptura prematura de membranas.

Por otro lado, los efectos de los corticoides dosis única versus repetida en forma semanal no mues-

tran diferencias para el riesgo de SDR, para muerte perinatal y para infección materna.

En resumen, se recomienda la utilización de corticoides en todas las pacientes con riesgo de parto pretérmino (aún en aquellas con hipertensión arterial o con rotura prematura de membranas pretérmino) en esquemas únicos por vía IM.

### *1.b Antibióticos en la amenaza de parto prematuro (APP)*

El parto pretérmino, con o sin rotura de membranas, es un problema importante en la atención obstétrica y neonatal. Contribuye significativamente a la morbilidad materna y a la morbimortalidad perinatal. La infección se ha considerado, en general, como causa de trabajo del parto pretérmino, pero preocupa especialmente en la amenaza de parto pretérmino por rotura de membranas.

#### *APP con rotura prematura de membranas*

La revisión de Kenyon coteja y reúne evidencias de gran calidad y a partir de su metanálisis podemos observar que los antibióticos se asocian con menor morbilidad materna y neonatal en casos de rotura de membranas pretérmino antes del trabajo del parto. Sin embargo, este mensaje conlleva un aviso en contra de los lactámicos.

En resumen, la conclusión más segura que puede extraerse es que deberían recomendarse antibióticos macrólidos a pacientes con amenaza de parto pretérmino con rotura de membranas. *Khalid S Khan, MBBS, MSc.*

#### *APP con Membranas Integras*

El metanálisis de ocho ensayos no demostró beneficios significativos del tratamiento antibiótico sobre la tasa de nacimientos prematuros o en la media de días de prolongación del embarazo. Del mismo modo, no se detectó un efecto significativo sobre los resultados en el neonato en cuanto al síndrome de distrés respiratorio y de sepsis neonatal. Sin embargo, el tratamiento antibiótico se asoció con una reducción de las infecciones en la madre (corioamnionitis, endometritis) y de la enterocolitis necrotizante neonatal. En el grupo que recibió antibióticos se observó un incremento de la mortalidad perinatal.

*Conclusiones del revisor:* Esta revisión no llega a demostrar un claro beneficio global del tratamiento antibiótico en el parto prematuro con membranas íntegras sobre los resultados neonatales, y crea preocupación acerca del aumento de mortalidad perinatal entre aquellos que recibieron antibióti-

cos; por ello, este tratamiento no puede recomendarse para la práctica sistemática. Se deben llevar a cabo más estudios para identificar un subgrupo de madres (y sus bebés) con mayor probabilidad de obtener un beneficio (King J, Flenady V, 2001).

## **2. Acciones en sala de recepción**

Existe muy poca evidencia sobre las acciones adecuadas para la resucitación de RN prematuros en sala de partos, pero seguramente que el uso de oxígeno al 100%, frío y seco, administrado con instrumentos que no permiten medir los volúmenes de gas insuflado y sin válvula de presión espiratoria (Peep) no debe ser adecuado.

Todas las maniobras y técnicas enseñadas en las guías y cursos sobre reanimación en general hacen pocas consideraciones con respecto a los RN prematuros extremos y surgen si evidencias científicas de la experiencia en niños de término o aún mayores y de adultos. Siendo fisiológicamente un prematuro de 800 g, tan diferente a un niño de 3 kg al nacer y sus requerimientos son tan diversos, cómo podemos pensar que sus necesidades en el momento de nacer pueden ser iguales.

Todos los RN parten de pulmones sin aire y llenos de líquido, pero los prematuros extremos además tienen muy baja compliance, son deficientes en surfactante y con pocas posibilidades de mantener una buena CRF. En ellos, las técnicas utilizadas en RN de término o niños mayores pueden ser completamente perjudiciales a la luz de los conocimientos actuales sobre las características particulares de vulnerabilidad para desarrollar injuria pulmonar a partir de cualquiera o de los mecanismos probablemente involucrados (barotrauma, volutrauma, atelectrauma y bio-trauma).

Cuáles deben ser las presiones de insuflado para las primeras respiraciones y las subsiguientes, con qué tiempos inspiratorios, con qué presión al final de la inspiración, con qué concentración de oxígeno, son sólo algunas de las muchas preguntas que actualmente no tienen respuesta.

Unas pocas insuflaciones sostenidas al nacer de 35 a 40 ml/kg produce en modelos animales la liberación de citoquinas proinflamatorias con lesiones histológicas. El uso de oxígeno al 100% durante la reanimación determina altos niveles de metabolitos de estrés oxidativo hasta un mes después. Por otro lado, una baja CRF durante los primeros minutos de vida, hipoxemia prolongada o una hipercapnia severa también puede determinar efectos adversos no bien determinados.

Mas aún, no existe ninguna evidencia que el uso de masaje cardíaco externo, bicarbonato de sodio, adrenalina y expansores de volumen tengan alguna utilidad o incluso si no pueden producir algún daño.

### 3. Estrategias ventilatorias y de oxigenoterapia

#### 3.a. PPC nasal

La presión positiva continua nasal (PPCn) o CPAP en la vía aérea es un método efectivo de tratamiento del SDR. En 1971, Gregory y col. mostraron que en recién nacidos prematuros con SDR idiopático la PPC mejoraba la presión parcial de  $O_2$  arterial y permitía un rápido descenso de la  $FiO_2$  en las 12 horas siguientes (Gregory 1971). Posteriormente se demostró que aumenta la CRF (Richardson, 1978) y mejora la oxigenación (Krouskop 1975, Harris 1976, Yu 1977). Dilata la laringe (Gaon 1999), reduce la resistencia de la vía aérea supraglótica (Miller 1990) y reduce la incidencia de apneas obstructivas (Miller 1985). Mejora la sincronía de los movimientos respiratorios toraco-abdominales (Locke 1991). Incrementa el reflejo de insuflación de Hering-Breuer luego de una oclusión de la vía aérea (Martin 1977).

Las principales indicaciones probadas de PPCn son:

- SDR (por baja CRF).
- DAP (para el edema pulmonar).
- Apneas (obstructivas y mixtas).
- Malasias (por dilatación de la vía aérea superior).
- Soporte post-extubación o antes del reingreso a ARM.

Existen diversos modos de aplicar PPCn. Con respecto al tipo de pieza nasal a emplear, se ha estudiado que los dispositivos binasales cortos tienen la menor resistencia al flujo de gas comparados con los unilaterales o nasofaríngeos y parecen disminuir el trabajo respiratorio, aunque aún el tubo endotraqueal ubicado en nasofaringe es muy utilizado por su mayor sencillez en su fijación y menores costos (De Paoli AG y col) (Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;86:F42-F45).

Estudios en corderos prematuros han comprobado que el uso de PPC genera menores indicadores de injuria pulmonar en los lavados bronquioalveolares, comparado con la ARM o los animales no ventilados (Jobe A y col. Pediatr Res 2002;52:387-392).

El Hospital de Niños de la Universidad de Columbia en Nueva York (EEUU) utiliza desde hace más de 20 años la PPCn como primer método de tratamiento de RN con requerimientos de oxígeno suplementarios y obtiene en prematuros extremos

similares porcentajes de sobrevida que las mejores unidades de EEUU con las menores cifras de DBP y de utilización de surfactante, en líneas generales la "Estrategia Columbia" consiste en: inicio precoz de PPCn (5' a 10' post-parto) en RN con SDR, presión inicial de 5  $cmH_2O$  y  $FiO_2$  ajustada para mantener  $PaO_2$  entre 50 y 70 mm Hg. Las indicaciones de intubación son:  $PaO_2 < 50$  mm Hg con  $FiO_2 > 0.6$ ,  $PaCO_2 > 65$  mm Hg o acidosis metabólica intratable ( $pH < 7.2$ ) (Polin RA, Rakesh S. Semin Neonatol 2002; 7:379-389).

Utilizando este mismo esquema de tratamiento, De Klerk y De Klerk en Nueva Zelanda, encuentra que en RN con un peso entre 1.000 y 1.500 g, la introducción de la PPC como primera línea de tratamiento ventilatorio, redujo la necesidad de ARM (65 vs. 14%), de uso de surfactante (40 vs. 12%), los días de ARM y oxigenoterapia, de DBP a los 28 días (11 vs. 0%), aunque no así a las 36 semanas y los días de internación (Neonat Int Care 2001;14:58-65). Ya Gitterman y col. en Suiza había comprobado que utilizando PPCn precoz en pacientes menores de 1.500 g al nacer con signos de SDR, había tenido menor necesidad de intubación endotraqueal que un grupo control histórico que había permanecido en halo de oxígeno hasta reunir los criterios de ARM (Eur J Pediatr 1997; 156:384-388).

Otro ensayo recientemente presentado como resumen comparó la evolución neurológica a los 6-8 años entre los pacientes que recibieron CPAP precoz (Columbia) vs. otros que recibieron manejo convencional (2 centros de Boston): no hubo diferencias en los CI, los tests de comportamiento ni en la incidencia de PC, aunque sí hubo mayor porcentaje de PC en aquellos pacientes que registraron episodios de baja  $pCO_2$  en cualquiera de los centros (Sanocka U et al, SPR 2002).

Debe tenerse en cuenta que aún en los centros con mayor experiencia con el uso precoz de PPCn, su éxito disminuye progresivamente a menor peso de nacimiento y edad gestacional. En el mismo Hospital de Niños de New York, de todos los pacientes entre 500 y 750 g de PN solo el 26% no requirió intubación endotraqueal y el 47% de los que pesaron entre 750 y 1.000 g, llegando ya a un 70 y 83% en los nacidos entre 1.000 y 1.250 y entre 1.250 y 1.500 g respectivamente.

Lamentablemente no existen ensayos clínicos randomizados que comparen la efectividad de la PPCn con la ARM convencional, ni por el grupo de Columbia ni por otros grupos que con similares resultados de morbi-mortalidad, utilizan ARM con-

vencional en forma casi rutinaria en RN prematuros.

En los últimos años se han publicado varios estudios comparando el uso de surfactante y ARM en forma tradicional vs. una breve intubación endotraqueal para instilar el surfactante, seguido de pronta extubación y PPCn. Verder y col, en 2 ensayos prospectivos de PPCn precoz, con o sin administración de surfactante, mostró que los RN tratados con surfactante tuvieron mejor evolución que aquellos que sólo recibieron CPAP y que su uso precoz era mejor aún (Verder H y col. *N Engl J Med* 1994; 331:1051-5, Verder H y col. *Pediatrics* 103 (2):e24, 1999).

Más recientemente, se presentó en forma de resumen y aún no fue publicado, un extenso ensayo clínico randomizado comparando cuatro estrategias de tratamiento del SDR, dos con ARM convencional y dos con PPCn más surfactante como profilaxis o rescate en cada caso. Los resultados de ese estudio muestran, en resumen, que no hubo diferencias en la duración de la ARM o en los requerimientos de O<sub>2</sub> a los 28 días o a las 36 semanas postconcepcionales, aunque sí los RN de los dos grupos que fueron tratados con PPCn tuvieron significativamente menor porcentaje y tiempo de ARM en los primeros cinco días de nacidos que los grupos tratados con ventilación mecánica (Thompson MA, et al *Pediatr Res* 2002(A)).

Finalmente, se está llevando a cabo en la Maternidad Sardá un ensayo clínico prospectivo y randomizado de PPCn mediante tubo naso-faríngeo en RN con SDR precoz, con o sin surfactante previo, con el objetivo de determinar en nuestro medio el porcentaje de pacientes que requieren ARM y su morbi-mortalidad en RN entre 750 y 1.500 g con SDR y FiO<sub>2</sub> >0.3.

Son múltiples los estudios sobre la utilidad de la PPCn en salida de ARM para reducir los riesgos de fracaso por apneas, el análisis de los mismos muestra que con PPCn inmediatamente a la extubación o antes de la re-intubación disminuye la cantidad de pacientes que deben volver a ARM. En los últimos años se han publicado también, varios ensayos clínicos comparando la eficacia de la PPCn más IMV sincronizada con ese mismo objetivo, con resultados alentadores.

### 3.b. Ventilación mecánica

Diversos estudios en modelos animales han demostrado que más que las presiones aplicadas en las vías aéreas, son los volúmenes de gas insuflados dentro del pulmón los que generan mayor injuria pulmonar, es decir que es más temible

el volutrauma que el barotrauma y esto puede ocurrir desde las primeras respiraciones postparto. Cuanto mayores los volúmenes corrientes utilizados durante la ventilación, menor la compliance pulmonar medida en las horas siguientes.

Lograr y mantener una capacidad residual funcional (CRF) adecuada es la clave del tratamiento de los pacientes con inmadurez pulmonar y SDR para mejorar su intercambio gaseoso, reducir el shunt intra pulmonar y por lo tanto los requerimientos de oxígeno.

El colapso pulmonar y la atelectasia producen aumento de los mediadores inflamatorios en el lavado traqueobronquial de modelos animales y estos son más bajos cuando se aplica una presión al final de la espiración (Peep) suficiente como para evitar el colapso pero no tan alta como para producir sobredistensión pulmonar. La combinación de ambas circunstancias desfavorables tendrían un efecto sinérgico, es decir que partiendo de alvéolos colapsados llegar a la hiperinsuflación (atelectrauma + volutrauma) en cada ciclo respiratorio favorecería el desarrollo de la secuencia de injuria pulmonar.

La hipercapnia permisiva permite reducir el soporte ventilatorio y podría reducir el riesgo de daño pulmonar, aunque los ensayos clínicos hasta la fecha no han confirmado esta hipótesis. Estudios epidemiológicos han encontrado que la hipocapnia se asocia con mayor riesgo de DBP y secuelas neurológicas, por lo tanto debe ser evitada, pero la hipercapnia permisiva tampoco debe estar condicionada al colapso pulmonar y a una baja CRF ni con hiperexpansión, porque ambos extremos generan mayor injuria. Por lo tanto, la hipercapnia controlada se debe establecer como el uso de bajos volúmenes corrientes en pacientes con buena CRF y sin sobredistensión pulmonar.

Aunque no existen estudios que demuestren que la respiración sincronizada reduce el riesgo de DBP, si se ha encontrado un menor trabajo respiratorio y mejor intercambio de gases cuando el paciente se encuentra "adaptado" al respirador, para lograr esto no se debe sedar ni paralizar a estos pacientes. Cuantas más y mejores respiraciones espontáneas, menor el apoyo ventilatorio mecánico y menor el compromiso del retorno venoso y menos riesgo de hipotensión e hipoperfusión. La mejor sincronización entre el paciente y el respirador suele ser consecuencia de una buena ventilación en un paciente confortable, es decir sin secreciones ni obstrucciones en la vía aérea, dolor o estrés.

### 3.c. Oxigenoterapia

La DBP está relacionada con estrés oxidativo, por lo tanto altas concentraciones de oxígeno en el aire inspirado, pueden tener per se, un efecto perjudicial sobre el epitelio traqueo bronquial. El estudio STOP-ROP estableció que niveles de saturación de oxígeno más altos (96-99% vs. 89-94%) por al menos dos semanas en pacientes con retinopatía del prematuro en umbral de tratamiento quirúrgico, no sólo no reducía la progresión de la enfermedad sino que sorpresivamente, tuvieron peor evolución respiratoria. En otro estudio más reciente (Boost Trial) se encontró que los pacientes prematuros sometidos a un nivel de saturación mayor (95-98% vs. 91-94%) no sólo no tuvieron mejor neurodesarrollo, crecimiento o sobrevida, sino que tuvieron mayor duración de oxigenoterapia, más DBP a las 36 semanas y mayor necesidad de oxígeno domiciliario.

No existe un consenso sobre cuál debe ser el nivel de saturación de los RN prematuros ni hay estándares para evaluar sus necesidades de oxígeno. En octubre de 2003, el Ministerio de Salud de la Nación, publicó las *Recomendaciones para el control de saturación de oxígeno óptima en prematuros*, elaboradas por el Comité de Estudios Feto Neonatales (CEFEN) de la Sociedad Argentina de Pediatría y aprobadas por el Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico para la "Prevención de la Ceguera de la Infancia por Retinopatía del Prematuro-ROP", donde se propone para pacientes que estén recibiendo oxígeno suplementario, menores de 1.200 g o 32 semanas una saturación deseada entre 88 y 92% y de 88 a 94% en los mayores de ese peso o edad gestacional, por lo menos hasta las ocho semanas de nacidos o hasta completar la vascularización retiniana. Además se proporcionan otras guías de manejo general del oxígeno y de situaciones especiales.

## 4. Acciones nutricionales y medicamentosas

### 4.a. Nutrición

El lactante prematuro de muy bajo peso al nacer está enormemente comprometido en cuanto a sus reservas energéticas no proteicas disponibles, las cuales son de solo aproximadamente 100 a 120 kcal (menos del 2% de grasa corporal mas almacenamientos mínimos de glucógeno) en comparación con las reservas del RN de término, esas escasas reservas llevan a que sino se proporciona muy

pronto un aporte nutricional adecuado al lactante de muy bajo peso al nacer, probablemente producirá un estado catabólico con destrucción de proteínas tisulares en muy poco tiempo tras el nacimiento, especialmente en caso de RN con SDR grave.

La nutrición adecuada constituye un punto clave en el manejo del niño en riesgo de DBP, el inositol, ácidos grasos libres, la vitamina E y A se han propuesto como nutrientes que pueden prevenir algunas formas de DBP. De todos ellos solamente la vitamina A ha demostrado en estudios jugar un rol en la reducción de la mortalidad y DBP. Un estado de desnutrición producirá además un retraso del desarrollo somático y de alvéolos nuevos. El niño desnutrido puede ser también más propenso a las infecciones y más sensible a la toxicidad por O<sub>2</sub>.

Los niños con DBP grave pueden tener niveles plasmáticos más bajos de vitamina A, lo que conduce al desarrollo de metaplasia epidermoide del epitelio traqueobronquial y por lo tanto el aporte suplementario de retinol en la dieta restablece el epitelio normal de las vías respiratorias en 5 o 7 días. Por consiguiente los neonatos de muy bajo peso al nacer deben recibir vitamina A, aunque los ensayos clínicos muestran que la cantidad de pacientes que es necesario tratar para prevenir un caso de DBP es alto.

### 4.b. Medicaciones

Solamente los corticoides postnatales y el surfactante exógeno merecen ser mencionados. Los metanálisis de los estudios realizados con **corticoides postnatales** para la prevención o el tratamiento precoz de la DBP no han demostrado efectos beneficiosos a mediano y largo plazo e incluso se describen efectos adversos, algunos de ellos graves, como un mayor riesgo de perforaciones intestinales cuando se lo empleó en forma sistémica desde los primeros días de nacidos para la prevención de la DBP, también se describen mayores riesgo de sufrir infecciones. A mediano y largo plazo se han observado trastornos en el crecimiento y estudios en animales sugieren posibles alteraciones en el neurodesarrollo, por lo cual su uso actualmente no se encuentra indicado en la práctica diaria. Tampoco los estudios con aerosoles de corticoides han demostrado un efecto beneficioso para la prevención de la DBP.

El **surfactante exógeno** es una terapéutica probadamente eficaz para la prevención del SDR o para su tratamiento.

Todos los estudios controlados han demostrado que los principales resultados de su empleo son, según la estrategia de administración que se adop-



te: una mejoría del cuadro respiratorio si se usa como tratamiento o una disminución de la incidencia o severidad del SDR en aquellos niños que reciben profilaxis. El meta-análisis de estos estudios encuentra una disminución del riesgo de neumotórax, enfisema intersticial pulmonar, mortalidad neonatal y del riesgo de displasia bronco pulmonar (DBP) o muerte (ver *Tabla 4*), sin registrarse diferencias significativas en los porcentajes de hemorragias peri-intra ventriculares (HIV), ductus arterioso permeable (DAP), enterocolitis necrotizante (ECN), DBP aislada o retinopatía del prematuro (ROP).

Ensayos clínicos comparativos entre los surfactantes de origen natural y los sintéticos, muestra que los primeros tienen efectos pulmonares más rápidos y a largo plazo los meta-análisis han demostrado mayor sobrevida con ellos, aunque el número necesario a tratar para prevenir un fallecimiento pos SDR es alto.

Existen dos estrategias claramente definidas para el empleo de surfactante exógeno: la profilaxis y el rescate. La primera consiste en su administración inmediatamente al nacimiento a todo bebé prematuro en peligro de padecer una EMH, según criterios de riesgo pre-establecidos por cada centro. Rescate significa solamente indicar el tratamiento cuando existen evidencias de enfermedad y no antes, es decir como tratamiento de la enfermedad establecida. Una y otra tienen sus ventajas y defectos y han sido extensamente probadas en ensayos clínicos e incluso comparadas entre sí.

Finalmente, en la mayoría de los casos es necesario el empleo de dosis adicionales a la primera y en esto también se debe ser muy estricto, pues un error frecuente consiste en permitir un deterioro significativo en el estado respiratorio del niño antes de indicarse un nuevo tratamiento y muchas veces perdiéndose los beneficios logrados y que sean necesarios grandes esfuerzos para volver al estado previo.

Las recomendaciones sobre su uso se amplían en el capítulo sobre estrategias ventilatorias.

## 5. Acciones generales

Las complicaciones neonatales más fuertemente asociadas con el desarrollo de DBP en los RN prematuros son el ductus arterioso permeable y las infecciones adquiridas, por lo tanto su prevención o tratamiento precoz pueden contribuir a reducir su aparición. La combinación de ambas complicaciones potencia el riesgo de cada una de ellas por separado.

Algunos estudios han encontrado que la administración de volúmenes altos de líquidos en los primeros días de vida se asoció con mayor riesgo de desarrollar DBP. Aunque estos resultados no han sido confirmados por otros estudios, se recomienda administrar líquidos en forma cuidadosa permitiendo la contracción fisiológica del espacio extracelular pero sin descuidar evitar las pérdidas de agua libre por evaporación a nivel de piel.

## Recomendaciones

Las siguientes recomendaciones están dirigidas especialmente para los RN prematuros menores de 1.500g de peso de nacimiento y basadas en los conceptos anteriormente expuestos que fueron obtenidos de la literatura. Algunas están sustentadas por evidencias científicas y muchas otras en la opinión de expertos en los diferentes temas y en las prácticas clínicas más aceptadas en la actualidad. Como tales, las recomendaciones no son normas rígidas ni inmodificables, sino sólo conceptos generales que pueden ser adaptados a cada paciente en particular. Como se expuso en los fundamentos, se dividieron en recomendaciones para distintas acciones perinatales. Todo lo no mencionado, es porque no obtuvimos el suficiente aval científico, ni un consenso de los expertos, ni de los miembros del grupo.

### Acciones prenatales

- Administración de una serie de betametasona en toda embarazada con amenaza de parto prematuro luego de cumplidas las 24 semanas de edad gestacional y hasta las 34 semanas.
- Uteroinhibición durante el tiempo necesario para completar la inducción de la maduración pulmonar fetal con corticoides maternos.
- Antibióticos, especialmente macrólidos, en APP con membranas rotas.

### Acciones en sala de recepción

- Todo RN será evaluado y eventualmente reanimado por personal entrenado y calificado siguiendo los algoritmos del Curso de Resucitación Neonatal de la AAP/AHA.
- Se empleará O<sub>2</sub> calentado y humidificado al 100% para comenzar la ventilación en pacientes que así lo requieran. En cuanto la saturación de oxígeno supere 80% se reducirá la concentración del oxígeno empleado, con el objetivo de mantener nive-

les entre 88 y 92% en menores de 32 semanas y de 88 a 94% en los mayores a esa edad gestacional.

- Se respetarán las indicaciones precisas de intubación endotraqueal y a quienes así lo requieren, se debe intentar la extubación en cuanto se estabilizan los signos vitales.
- La ventilación se hará mediante bolsa autoinflable con válvula de PEEP o bolsa de anestesia conectada a un manómetro, produciendo insuflaciones suaves y observando la menor excursión torácica posible que permita la ventilación.
- Aquellos pacientes que continúen con SDR y/o requerimientos de oxígeno superiores a 0,3, deben instituirse las medidas para su rápida internación en UTIN y continuar su tratamiento con PPC nasal o ARM.
- Todo el personal que asista a un RN en sala de reanimación debe tener aprobado y actualizado el curso de RCP.

Para el cumplimiento de estas recomendaciones, todas las salas de reanimación deben contar con bolsas capaces de ventilar con PEEP y conectadas a un manómetro, con facilidades para hacer mezclas de oxígeno y aire y poder administrarlo calentado y humidificado, con saturómetro de oxígeno y eventualmente un respirador si no se puede asegurar un rápido traslado a la UTIN de los pacientes que requieren ARM.

### **Estrategias ventilatorias PPC**

- Se iniciará PPC por vía nasal inmediatamente a todo RN con una edad gestacional inferior a 32 semanas o un PN inferior a 1.500 g si tiene respiraciones efectivas y requiere una concentración de oxígeno mayor a 0,3 para mantener una saturación entre 88 y 92%.
- Debe tenerse en cuenta que a menor peso de nacimiento menores las posibilidades de evitar la intubación endotraqueal por lo que recomendamos su uso a partir de los 750 g de PN.
- Se comenzará con presiones de 4 a 5 cm H<sub>2</sub>O e igual FiO<sub>2</sub> que la empleada previamente. Objetivos: desaparición del quejido espiratorio si lo hubiera, estabilización alveolar y de la caja torácica (menor esfuerzo respiratorio) y mejoría de la oxigenación (aumento de la saturación que permita comenzar a reducir la FiO<sub>2</sub>). De no cumplirse estos objetivos se podrá aumentar la presión hasta 6 o 7 cm H<sub>2</sub>O.
- En lo posible se aplicará PPC mediante piezas binasales cortas, en caso contrario tubo nasofaríngeo o piezas binasales largas. Se puede generar las PPC con los mismos respiradores o

mediante tubuladura bajo agua.

- Se considerará fracaso de PPC a la presencia de apneas reiteradas no atribuibles a defectos técnicos (obstrucción de la pieza nasal, mala ubicación de la misma o pérdida de presión en el circuito), a requerimiento de FiO<sub>2</sub> iguales o mayores a 0,5 y/o a una PaCO<sub>2</sub> igual o mayor a 60 mmHg con pH menor a 7,25. En este caso ingresará a ARM y recibirá inmediatamente la primera dosis de surfactante por vía endotraqueal y continuando con las estrategias ventilatorias detalladas posteriormente en la sección ARM.
- En caso de obtenerse los objetivos buscados y habiendo transcurrido al menos 36 horas desde el nacimiento, para reducir los riesgos de colapso pulmonar, con estabilidad clínica, gasométrica y requerimientos de FiO<sub>2</sub> inferiores a 0,25, comenzará la salida de PPC, comenzándose a reducir la presión de a 1 cm H<sub>2</sub>O cada 6 horas, hasta llegar a 2 cm H<sub>2</sub>O momento en el cual, de continuar estable, se retirará la pieza nasal para pasar a halo cefálico si aún es necesario administrar oxígeno suplementario.
- En caso de emplearse luego de la salida de ARM y ante la presencia de apneas, puede intentarse PPC más SIMV. Es decir, que se pasa de modo CPAP a SIMV en el respirador, con una frecuencia respiratoria mecánica entre 10 y 15 rpm, igual presión espiratoria que la PPC que recibía, presión inspiratoria máxima de 10 a 12 cmH<sub>2</sub>O, tiempo inspiratorio de 0,5 segundos e igual FiO<sub>2</sub>. Debe estar sincronizada con las respiraciones espontáneas del paciente (modo SIMV), ya que no existen evidencias que pueda ser útil de otro modo.

### **ARM**

- Criterios de ingreso: Las listadas en fracaso de PPC. Apneas refractarias a las xantinas y a la PPC nasal. Hernia diafragmática.
- Criterios de salida: Luego de 12 a 24 horas de estabilidad clínica, presentando una saturación de oxígeno entre 88 y 92% con una FiO<sub>2</sub> igual o menor a 0,4 y una PCO<sub>2</sub> igual o menor a 45 mmHg con una frecuencia respiratoria mecánica igual o menor a 20 por minuto y una PIM igual o menor a 15 cmH<sub>2</sub>O. Luego de la administración de surfactante, si presenta criterios de salida, se debe pasar a PPC nasal por al menos 36 a 48 hs para asegurar la estabilidad clínica y evitar el riesgo de colapso alveolar progresivo.
- Si existe el antecedente de un fracaso previo de extubación o antes del reingreso a ARM en caso

de estar en halo cefálico, se recomienda hacer una prueba de PPC nasal.

- Para la etapa aguda de la ARM, se sugiere iniciar la ventilación con frecuencias respiratorias altas (50-60 rpm), con tiempos inspiratorios cortos (0,25-0,3 segundos), con una PEEP entre 4 y 6 cmH<sub>2</sub>O y la menor PIM que permita una excursión torácica menor aún a la espontánea del paciente y que permita auscultar entrada de aire en los pulmones.
- Se deben extremar las precauciones para evitar el colapso y la sobredistensión pulmonar. Aunque la Rx de tórax no es útil para calcular el volumen pulmonar ni la CRF, si tiene valor para los extremos, es decir que entre 7 y 8 espacios intercostales posteriores de expansión pulmonar en la mayoría de los casos permite descartar un volumen muy bajo (colapso) o muy alto (sobredistensión).
- Se debe evitar la hiperventilación de los pacientes en ARM (hipocapnia) y se pueden aceptar PCO<sub>2</sub> en el rango de 45 a 55 mmHg, o más aún en la medida que el pH no sea inferior a 7,25 y no exista colapso o sobredistensión pulmonar radiológica.
- Una buena CRF es la que permite el mejor intercambio de gases y por lo tanto utilizar las menores concentraciones de oxígeno para mantener una buena PaO<sub>2</sub> (>a/A o <A-a) y la menor PCO<sub>2</sub>. Depende directamente de la PEEP y en segundo lugar de la presión media en la vía aérea (MAP).
- Por sus ventajas comparativas respecto a los surfactantes sintéticos, se recomienda emplear los de origen natural.
- La indicación de ARM por SDR es la misma que la de aplicación de la primera dosis de surfactante, por lo que debe continuar a la colocación del tubo endotraqueal (TET) una vez confirmada su correcta ubicación. La segunda dosis se evaluará según la condición del paciente transcurridas al menos seis horas de la primera. Si aún se encuentra en ARM con una FiO<sub>2</sub> superior o igual a 0,3 y/o una MAP igual o superior a 7 cmH<sub>2</sub>O se indicará su aplicación.
- No se debe demorar su empleo una vez reunidos los criterios para su indicación. Si no hubo buena respuesta a dos dosis se sugiere no administrar más surfactante. Si la hubo y ésta fue transitoria, se recomienda seguir los mismos criterios que para la segunda pero sin sobrepasar las cuatro dosis.
- Luego de administrada una dosis de surfactante se deben esperar importantes cambios en la oxigenación y posteriormente en la compliance pulmonar, comenzando desde su aplicación y hasta horas después, por lo cual el control estricto

clínico del paciente, de la saturación de oxígeno, del EAB y la Rx de tórax deben ser continuos, estrechos y dinámicos para responder con los cambios adecuados.

- Se sugiere mantener la ARM o al menos una PPC nasal por 36 a 48 horas, luego de iniciado un tratamiento con surfactante, para evitar riesgos de pérdida de CRF y deterioro respiratorio del paciente.
- Los tiempos inspiratorios se irán aumentando luego de la etapa aguda, en la medida que mejora el SDR y se disminuye la FR del ventilador, pudiéndose llegar hasta 0,4 a 0,5 segundos al final de la misma.
- No es conveniente utilizar FR menores a 20 o 15 rpm antes de la extubación, para reducir el trabajo respiratorio del paciente, ni PPC mediante TET, por el mismo motivo.
- En caso de disponer de respiradores sincronizados se recomienda su empleo al igual que el de monitores de función pulmonar. Será decisión de cada grupo y según su experiencia, el empleo de otras alternativas ventilatorias, como presión de soporte, alta frecuencia, etc.

### **Oxigenoterapia**

- Se deben adoptar las *Recomendaciones para el Control de la Saturación de Oxígeno Óptima en Prematuros*, elaboradas por el Comité de Estudios Feto Neonatales (CEFEN) de la Sociedad Argentina de Pediatría y validadas por el Ministerio de Salud, anteriormente mencionadas, al igual que para el manejo de las situaciones especiales.

### **Acciones nutricionales y medicamentosas**

- Es esencial evitar la desnutrición postnatal, asegurar los aportes calóricos y proteicos recomendados y al igual que el de otros micronutrientes, minerales y vitaminas para asegurar el mejor crecimiento posible, comparable al del niño in útero. Ver las *Recomendaciones del Grupo de Trabajo sobre Nutrición del Prematuro*.
- No existe suficiente consenso actualmente para el uso precoz de dosis altas de vitamina A intramuscular para la prevención de la DBP.
- No existen evidencias que avalen el uso de otros nutrientes para la prevención de la DBP como inositol, vitamina E, etc.
- No deben utilizarse los corticoides sistémicos ni inhalatorios postnatales para la prevención de la DBP.

- Debe utilizarse surfactante exógeno en pacientes con SDR como fue recomendado en *Estrategias ventilatorias*. No debe demorarse la administración de la primera ni de las dosis siguientes una vez reunidos los criterios de tratamiento.

### Acciones generales

- Se debe permitir la respiración espontánea del paciente, por lo cual no se debe paralizar ni sedar rutinariamente.
- Se debe utilizar analgesia para procedimientos dolorosos.
- No se debe intervenir empíricamente sobre la tensión arterial con expansores o drogas
- inotrópicas, sin descartarse previamente compromiso del retorno venosos por sobredistensión pulmonar, parálisis farmacológica o excesiva sedación.
- Minimizar las extracciones de sangre y transfundir según guías del servicio.
- No se debe aspirar la vía aérea por rutina en los primeros días postnatales, a menos que existan secreciones abundantes que comprometan la ventilación o produzcan discomfort en el paciente. Sí se debe aspirar; tratar de evitar el uso de solución salina u otros agentes fluidificantes en la etapa aguda del SDR.
- Es esencial una adecuada calorificación y humectación de la mezcla gaseosa administrada.

***"La experiencia más bella que podemos tener es la del misterio. Es la emoción fundamental que se encuentra en la base del verdadero arte y la verdadera ciencia. Quien conoce [...] es como un candil que se ha apagado."***

**ALBERT EINSTEIN, 1950**

*Homenaje de la **Revista Sardá** a los 125 años del nacimiento de Albert Einstein y el centenario –1905– en que publicó en *Annalen der Physik* cuatro trabajos que conmoverían los cimientos de la ciencia: "Una nueva determinación de las dimensiones moleculares"; el 9 de junio, "Sobre un nuevo punto de vista heurístico en lo que concierne a la producción y transformación de la luz", en el que demuestra que la radiación electromagnética interactúa con la materia como si tuviese una estructura granular (el llamado efecto fotoeléctrico); el 18 de julio, "Sobre el movimiento de pequeñas partículas suspendidas en líquidos estacionarios por la teoría cinético-molecular del calor", su primer ensayo sobre el movimiento browniano, que sostenía que la existencia de átomos podía verificarse midiendo las oscilaciones de partículas microscópicas en un vaso de agua, y el 26 de septiembre, "Sobre la electrodinámica de los cuerpos en movimiento", su primer ensayo sobre la teoría especial de la relatividad. Un segundo ensayo más breve, que él describió como "Una modificación de la teoría del espacio y el tiempo", publicado el 21 de noviembre, contiene la célebre ecuación  **$E=mc^2$** .*

Los australianos encuentran en el análisis univariado que la proteinuria, hipertensión severa e hiperuricemia estuvieron asociadas a tasa más altas de complicaciones materno- fetales (en Hiepreclampsia). Bajo peso para la edad gestacional estuvo asociado a hematocrito alto y preeclampsia severa con bajo recuento plaquetario. El peor grupo siempre fue el de HTA crónica con preeclampsia sobreimpuesta, con 35% [41%] (entre corchetes comparativamente los resultados de nuestro estudio) de proteinúricas, 36 [35] semanas de gestación al momento del parto, plaquetopenia 16% [27%], HTA severa 38%, insuficiencia renal aguda 9%, hiperuricemia 83% [64%], enfermedad hepática 11% [25%], bajo peso para la edad gestacional 28%, peso

al nacer 2.795g [2.000g].

En HTA crónica logran edad gestacional al parto de 38 sem. [39 sem], hiperuricemia 16% [39%], trombocitopenia 1% [8%], proteinuria 0% [13%], insuficiencia renal aguda 0%, enfermedad hepática 1% [31%], bajo peso edad gestacional 9%, peso al nacer 3.260g [3.000g].

En México, la prevalencia de preeclampsia fue del 2,1% (sistema tradicional de clasificación), complicaciones maternas 29% [7%], peso al nacer 2011g [2510g], complicaciones perinatales 35%, muertes perinatales 11%, cesáreas 93,5%.

El grupo iraní informó 3,3% de embarazadas con trastornos hipertensivos, de los cuales el 2,7% con HTA crónica [13%], 1,3% con HTA crónica con

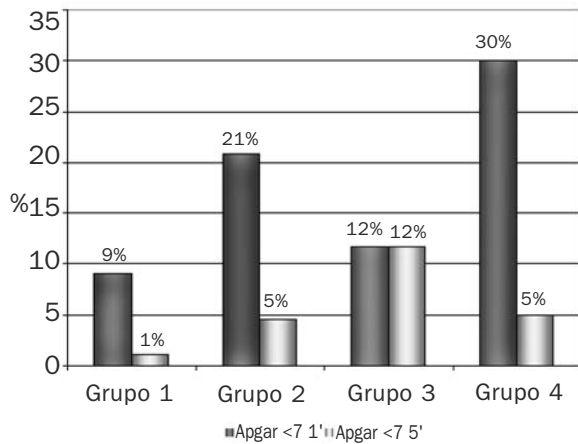
**Tabla 1.** Presencia de signos y síntomas clínicos por grupos (%)

Signo/Síntoma	Grupo 1 (n= 185)	Grupo 2 (n= 177)	Grupo 3 (n= 61)	Grupo 4 (n= 48)	P
Edema	55	73	54	60	0,0016
Cefalea	26	66	36	56	<0,0001
Epigastralgia	3	31	11	29	<0,0001
Hiperreflexia	2	38	3	38	<0,0001
Signos Visuales	1	35	5	31	<0,0001
Convulsiones	1	14	2	2	<0,0001
Oliguria	1	1	3	0	0,448
Hematocrito Elevado (35 y +)	60	73	56	85	0,0012
Plaquetopenia (<150000)	4	32	8	27	<0,0001
T. protombina Elevada (>14%)	5	19	11	33	0,0005
Uricemia Elevada (>45)	37	70	39	64	<0,0001
Urea Elevada (>0,40)	4	22	11	17	0,0019
Creatin. Elevada (>9)	13	48	26	43	<0,0001
Con proteinuria (300 o +)	0	60	13	41	<0,0001
AST Elevado (>10)	2	30	21	18	<0,0001
ALT Elevado (>10)	18	35	31	25	0,0357
Bilirrub. Elevada (>1,2)	1	7	3	10	0,1748
Hiper glucemia (>1,1)	6	20	5	10	0,0044
Clearance de Creatinina (promedio)	87	97	107	84	0,3454

**Tabla 2.** Resultados perinatólogicos por grupos (%)

Resultados perinatólogicos	Grupo 1 (n= 185)	Grupo 2 (n= 177)	Grupo 3 (n= 61)	Grupo 4 (n= 48)	P
Eco. Obst. Anormal	19	60	51	43	<0,0001
Ecodopler Anormal	50	100	40	73	0,05
Monit. Fetal No Reactivo	12	30	0	31	0,0114
Administrac. Sulf. Magnesio	1	40	4	37	<0,0001
Madurac. Pulmonar	11	31	16	53	< 0,0001
Cesárea	50	78	54	87	<0,0001
R N Muerto	1	9	11	13	0,0005

**Gráfico 6.** Comparación de Apgar <7 al minuto y cinco minutos por grupos



Apgar <7 1':  $\chi^2$ ,  $p = 0,005$ .

Apgar <7 5':  $\chi^2$ ,  $p = 0,008$ .

preeclampsia sobrepuesta [10%], hie 60% [38%] y preeclampsia 32% [36%], mortalidad perinatal 5,3%, neonatos de bajo peso 20% (menos de 2.500g), pero en las pacientes con HTA crónica con sólo 11% de neonatos de bajo peso.

Se puede observar que nuestros resultados son peores, con algunas excepciones.

## Bibliografía

- Brown M y col. "The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement". Council of The Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. 2000.
- Von Dadelszen P, Ornstein MP y col. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a metaanalysis. *The Lancet* 2000; 355:8792.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal Of Hypertension* 2003; 21:1011-1053.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1-22.
- Barrilleaux P, Martin J y col. Hypertension Therapy during Pregnancy. *Clinical Obstetric and Gyn* 2002; 45:22-34.
- The Management of Hypertension in Primary Care. National Institute of Clinical Excellence. London, 2004.
- Zareian Z. Hypertensive disorders of pregnancy. *International Journal of Gyn and Obst* 2004; 87:194-198.
- Brown M y col. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. *Medical Journal of Australia* 1996; 165:360-365.
- Roiz Hernández J y col. Preeclampsia-eclampsia. Experiencia en el Centro Médico Nacional de Torreón. *Ginecol Obstet Mex* v 69 n.9, 2001.
- Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo. Dirección Nacional de Salud Materno Infantil, 2004. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Argentina.

## Discusión

A través de nuestro estudio se delimitó con precisión la mayor morbimortalidad que acontece en la preeclampsia y la hipertensión crónica con preeclampsia sobre impuesta, objetivada por hasta un 10% de mortalidad fetal en estos 2 grupos.

En la clasificación hemos seguido el criterio de las 4<sup>tas</sup> Guías de la British Hypertension Society: "Cualquier definición que es usada clínicamente debería ser tan laxa como práctica para la seguridad del paciente, mientras que las definiciones para investigación deberían ser estrictas". Las Guías 2003 de la Sociedad Europea de Hipertensión manifiestan "la definición de la hipertensión en el embarazo no es uniforme".

Compartimos el criterio de clasificación de la Sociedad de Australia para el estudio de la Hipertensión en el Embarazo, tal como definiéramos en la Introducción; "Proteinuria verdadera está presente en la mayoría de las mujeres con preeclampsia, pero algunas mujeres tendrán otra evidencia de esta enfermedad multisistémica, aún convulsiones (eclampsia) sin proteinuria". La proteinuria es el rasgo más comúnmente reconocido de preeclampsia después de la hipertensión pero no debería ser considerado mandatorio para hacer el diagnóstico clínico.

Nuestra experiencia clínica coincide con la australiana-neozelandesa. El sistema de clasificación (australiano) para un diagnóstico clínico de preeclampsia ha sido comparado con el más tradicional

de definir preeclampsia como "de novo hipertensión proteinúrica" en un estudio de 1.183 embarazadas hipertensas. Cerca de la mitad de estas mujeres con enfermedad multisistémica no tuvieron proteinuria. Un diagnóstico clínico de preeclampsia basado en este sistema, el cual responde a la conocida fisiopatología de este desorden, sin insistir en la presencia de proteinuria, estratificó un grupo de embarazos de tan alto riesgo como el tradicional sistema de hipertensión proteinúrica."

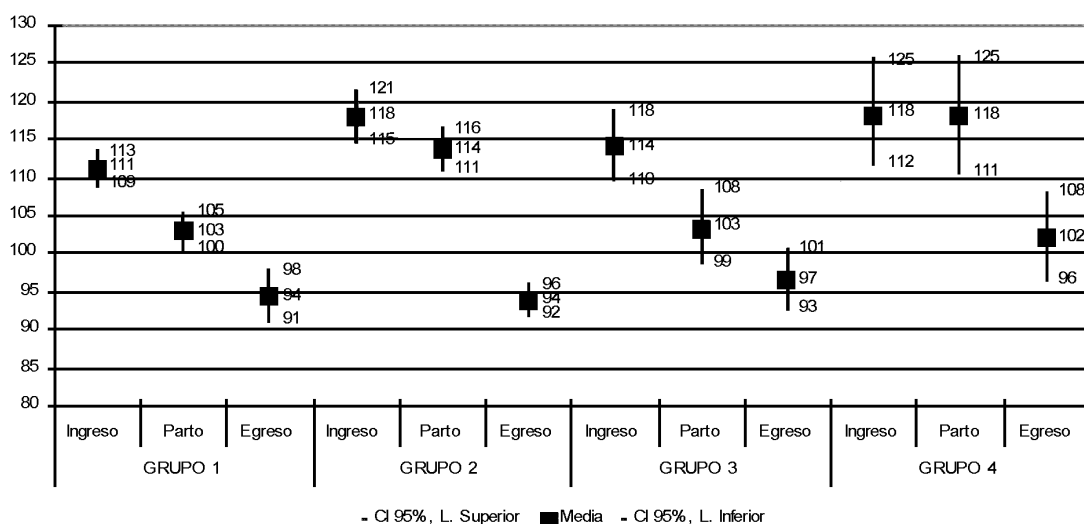
La Dirección Nacional de Salud Materno Infantil (Argentina) publicó en el año 2004 la Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo, con el sistema tradicional. La consideración más importante en la clasificación de la hipertensión en el embarazo está en diferenciar los desordenes hipertensivos previos al embarazo, de los trastornos hipertensivos del embarazo, particularmente la preeclampsia.

Es decir, concuerda con nuestro enfoque que los grupos 2 y 4 son los de mayor riesgo.

Para comparar nuestros resultados por grupos, hemos cotejado con 3 trabajos de la literatura internacional.

El primero realizado por el propio Dr. Brown, Mark, en un suburbio sudeste de Sidney, analizando (en 1996) 1.183 embarazadas hipertensas. El segundo (1997) del Centro Médico Nacional de Torreón, en México, con 138 ingresos; y el tercero en el Hospital de la Escuela de Medicina de Jahrom, en Irán (año 2003), con aproximadamente 70 mujeres.

**Gráfico 3.** Promedios de TAM al ingreso, parto y egreso por grupos (n= 471).



TAM al ingreso: ANOVA,  $p = 0,0033$ , TAM al parto: ANOVA,  $p < 0,0001$ , TAM al egreso: ANOVA,  $P = 0,034$

mente mayores de plaquetopenia; elevada protrombina, uricemia, urea, creatinina y proteinuria en los grupos 2 y 4.

La mayor frecuencia de valores elevados de AST y ALT se observaron en el grupo 2 (30% y 35% respectivamente), siendo estas proporciones significativamente menores en el grupo 1. No se encontró evidencia suficiente para afirmar que los valores elevados de bilirrubina total sea significativamente diferente en los grupos estudiados.

Se observaron porcentajes significativamente mayores de hiperglucemia en el grupo 2. (Los promedios de Clearance de Cretinina no fueron significativamente diferentes entre grupos.

La mayor proporción de ecografías obstétricas anormales se presentaron en los grupos 2, 3 y 4, mientras que esta fue significativamente menor en el grupo 1. La totalidad de ecodopler en el grupo 2 y el 73% del grupo 4 tuvo resultado anormal siendo estos porcentajes significativamente mayores que en los otros grupos. El monitoreo fetal no reactivo fue significativamente mayor en grupo 2 y 4 (Tabla 2).

Al 40% de las embarazadas del grupo 2 y 37% del grupo 4 se les administró sulfato de magnesio, siendo estas proporciones significativamente mayores que en el grupo 1 y 3. Se observó que la proporción de realización de maduración pulmonar fue significativamente mayor en los grupos 4 y 2. La mayor frecuencia de cesáreas se presentaron en el grupo 4 (87%) y 2 (78%), siendo estas proporciones significativamente menores en los grupos 1 y 3. La mayor frecuencia de nacidos muertos se observó en el grupo 4, siguiendo el grupo 3 y 2,

siendo significativamente menor en el grupo 1. Se observó que el 2% (9) IC<sub>95%</sub> (1%-4%) de los partos fue doble.

La edad gestacional promedio de los recién nacidos fue significativamente menor en el grupo 4 (35 semanas), mientras que en el grupo 2 fue de 38 semanas y en los demás de 39 (Test Kruskal-Wallis,  $p < 0,0001$ ) (Gráfico 4).

También el peso promedio de los recién nacidos fue significativamente menor en los grupos 4 (2.000 g.) y 2 (2.510 g.) (Test Kruskal-Wallis,  $p < 0,0001$ ) (Gráfico 5). El promedio de la Institución se ubica en el intervalo 3.000-3.500 g. Alcanzando el grupo 1 dicho promedio y el grupo 3 con leve disminución.

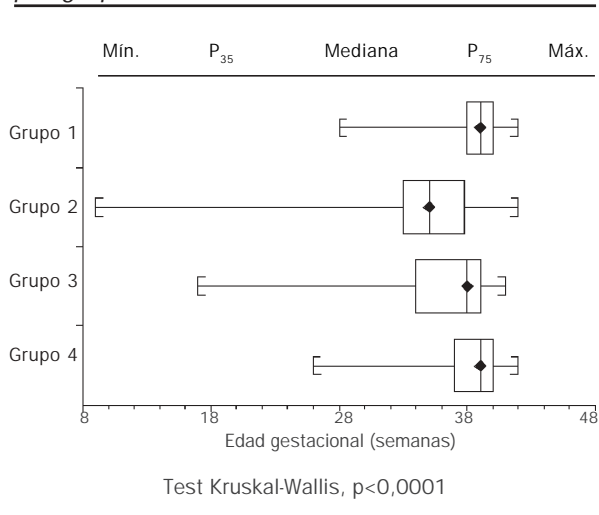
Todos los nacidos muertos fueron pretérmino.

El 40% del grupo 2 fueron nacimientos pretérmino (menos de 37 semanas de edad gestacional) y el 65% del grupo 4 se incluyen como pretérmino. En HIE sólo el 10% no alcanzan embarazo a término. Se observó una proporción significativamente mayor de nacidos vivos pretérminos y bajo peso en los grupo 4 y 2, siendo estas proporciones menores en los grupos 1 y 3 (Test chi cuadrado  $p < 0,0001$ ).

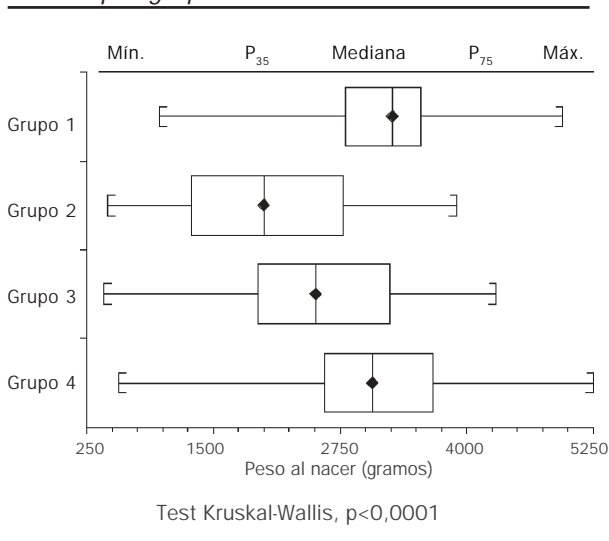
La mayor proporción de depresión neonatal según Apgar al minuto de vida se presentó en los grupos 4 (30%) y 2 (21%), siendo esta proporción significativamente menor en los grupos 1 y 3 (Test chi cuadrado  $p = 0,005$ ) (Gráfico 5).

En el grupo 3 se observó mayor frecuencia de depresión neonatal a los cinco minutos (Test chi cuadrado  $p = 0,008$ ). El grupo 4 sigue siendo el de peor recuperación, pero es notable la mala recuperación de los hijos de hipertensas severas (Grupo 3).

**Gráfico 4.** Comparación de edad gestacional por grupos.



**Gráfico 5.** Comparación del peso del Recién Nacido por grupos.





# HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

Dr. Jorge Mora\* y Lic. Silvana Torres\*\*

## Resumen

Se realizó un estudio observacional de 486 embarazadas hipertensas asistidas en el Instituto de Maternidad (Público) de la provincia de Tucumán en el año 2001. Se clasificaron a las pacientes según normativas del Consenso de la Sociedad Australiana para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ASSHP) se verificaron las características epidemiológicas, morbilidad diferencial entre grupos, parámetros clínicos y bioquímicos con que procesan los trastornos hipertensivos del embarazo, y resultados perinatales. Se pudo establecer que los grupos de preeclampsia e hipertensión crónica más preeclampsia sobreimpuesta presentaron mayor morbilidad materna y mortalidad fetal como así también nacidos vivos con peso y edad gestacional significativamente menores que en los otros grupos estudiados. Se propone adecuar esta clasificación a nuestro medio, demostrándose su utilidad clínica. Se discute la necesidad o no de medicación hipertensiva.

**Palabras clave:** Hipertensión, embarazo, maternidad Tucumán.

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA) está entre las primeras causas de morbimortalidad materna, conjuntamente con la anemia y el tromboembolismo pulmonar, en los países adelantados. En las naciones del Tercer Mundo, comparte este triste privilegio con las enfermedades infecciosas (aborto séptico provocado).

En el Instituto de Maternidad y Ginecología Ntra. Sra. De las Mercedes, en San Miguel de Tucumán, dependiente del Sistema Provincial de Salud, se concentra el 50% de los partos del sistema público

estatal, siendo el centro de referencia para el embarazo de alto riesgo de la provincia, Valle Calchaquí de Catamarca (Santa María), Norte y Noroeste de Santiago de Estero (Termas de Río Hondo, Villa Nueva Esperanza). En esta institución se asisten un promedio de 14.000 embarazadas anualmente.

Hasta el momento no se disponía de una base de datos computarizada de esta población de embarazadas hipertensas. Se han registrado en esta base a todas las madres hipertensas, que concurrieron a nuestra institución en un período de 9 meses de 2001.

Se clasificó a las hipertensas de acuerdo a la Declaración de Consenso: la detección, investigación y manejo de la hipertensión en el embarazo, del Consejo de la Sociedad Australiana para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (7/5/2000, Dr. Brown, M et col).

Es fundamental recordar que esta clasificación se basa en cuatro grupos distintos: hipertensión gestacional, preeclampsia, hipertensión crónica e hipertensión crónica con preeclampsia sobreimpuesta.

Se entiende por *Hipertensión gestacional* (HIE), a la hipertensión que se origina en el embarazo, posterior a las 20 semanas, sin otro signo de enfermedad multisistémica, y que se resuelve dentro de las 3 semanas postpartum.

La *preeclampsia* es la HTA más signos de enfermedad sistémica. No es mandatorio la aparición de proteinuria para el diagnóstico clínico. Se buscaron los siguientes signos:

- Proteinuria mayor o igual a 300 mg/24 hs.
- Insuficiencia renal, con creatinina mayor o igual a 0,09 mmol/l, u oliguria.
- Hepatopatía, con epigastralgia o elevación de enzimas hepáticas.
- Neuropatía, convulsiones (eclampsia), hipereflexia, clonus, scotoma.
- Hemopatía, CID, trombocitopenia, hemólisis.
- Retardo de crecimiento intrauterino.

\* Médico Veterinario UBA. Médico UNT. Cardiólogo Universitario UNT. Servicio de Cardiología del Instituto de Maternidad Ntra. Sra. de las Mercedes, Tucumán. [fmora@uolsinectis.com.ar](mailto:fmora@uolsinectis.com.ar)

\*\* Licenciada en Enfermería. Magíster en Estadística Aplicada. UNT. Docente Facultad de Medicina UNT. Centro de Cómputos del Instituto de Maternidad Ntra. Sra. de las Mercedes, Tucumán. [silvanat@fm.unt.edu.ar](mailto:silvanat@fm.unt.edu.ar)

Con uno o más de estos signos, más la hipertensión, se realiza el diagnóstico clínico. La hiperuricemia es un marcador prenatal útil de preeclampsia. Las medidas seriadas de uricemia o un rápido incremento en unos pocos días generalmente preanuncia la preeclampsia. Pero no se lo toma como criterio diagnóstico.

Esta metodología de diagnóstico, según los australianos-neozelandeses, estratifica riesgo alto de la misma manera que el concepto tradicional de preeclampsia proteinúrica.

La *hipertensión crónica* es la preconcepcional o de aparición en el primer trimestre del embarazo, y no remite postpartum.

La *HTA crónica con preeclampsia sobreagregada*, como su nombre lo indica, es la preeclampsia post 20 semanas de embarazo en una hipertensa crónica.

## Objetivos

Los objetivos del presente estudio son:

- Conocer las características epidemiológicas de las embarazadas hipertensas.
- Analizar los resultados perinatales de la hipertensión en el embarazo.
- Analizar los distintos subgrupos de acuerdo a la clasificación de la HTA en el embarazo.
- Determinar los niveles de riesgo de la hipertensión en el embarazo según sub-grupos.

Este último ítem es el fundamental para el manejo clínico de estos pacientes, ya que optimizaría costos, definiría con precisión grupos de riesgo y enfatizaría consecuentemente la atención prioritaria del paciente del grupo crítico.

## Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal prospectivo. Se analizaron 486 embarazadas con diagnóstico de hipertensión, asistidas en el Instituto de Maternidad durante el período abril-diciembre de 2001. Los datos fueron recolectados mediante examen físico, métodos complementario de diagnóstico y anamnesis a las pacientes; estos fueron volcados en una ficha elaborada para tal fin.

Las variables estudiadas fueron:

- Edad: medida en años al momento del ingreso.
- Gestas: número de gestas previas.
- Origen: clasificado en capital, interior y otras provincias.
- Antecedentes familiares: se evaluó los ante-

cedentes de familiares directos de: HTA, HIE, DBT y obesidad.

- Antecedentes personales: según opinión del clínico se valoró los antecedentes personales de: HTA, HIE, DBT y obesidad.
- Categoría de HTA inicial: se clasificó de la siguiente manera: HIE, preeclampsia (HELLP y eclampsia), HTA crónica y HTA crónica con preeclampsia sobreagregada.
- Complicación: la presencia o no de las siguientes complicaciones: HELLP o eclampsia.
- TAM: Tensión arterial media (TAS/2TAD) mediada al ingreso, al momento del parto y al egreso.
- Signos y síntomas de HTA: se evaluó la presencia o no de los siguientes: edema, cefalea, epigastralgia, hiperreflexia, signos visuales, convulsiones, oliguria.
- Laboratorio: se midieron los niveles de hematocrito, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, uricemia, uremia, creatinemia, clearance de creatinina, proteinuria de 24 hs., AST, ALT, bilirrubinemia total y glucemia. Todos estos fueron clasificados como normales o no.
- Viabilidad fetal: se evaluó la viabilidad fetal según criterio de los obstetras mediante Eco doppler clasificado en normal o patológico.
- Vitalidad fetal: mediante monitoreo fetal (NST) se clasificó en reactivo o no reactivo.
- Drogas anticonvulsivantes: la utilización o no de sulfato de magnesio.
- Maduración pulmonar: si se realizó o no.
- Terminación del parto: vaginal o cesárea.
- Edad gestacional del RN: medido en semanas. Se consideró pretérmino (<37 semanas) y término (37-42).
- Peso RN: medido en gramos (g). Se consideró bajo (<2500 gramos), normal (2500 g o más).
- Adecuación peso para EG: según criterio del neonatólogo se clasificó en bajo, adecuado y alto para la edad gestacional
- Apgar: al 1 y 5 minutos. Clasificado en deprimido grave (1-3), deprimido moderado o leve (4-7), vigoroso (8-10)
- Vitalidad del RN: si nació vivo o muerto.

## Procesamiento y análisis de los datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas, para analizar las diferencias entre grupos estudiados se utilizaron los Test Kruskal-Wallis, ANOVA y Chi cuadrado. El nivel de confianza se fijó un 95%.

## Resultados

Se analizaron las características perinatales de 486 embarazadas hipertensas que asistieron al consultorio de Hipertensión Arterial del Instituto de Maternidad durante el año 2001. Se obtuvieron los siguientes resultados:

La mayor proporción de embarazadas analizadas tenía entre 18 y 34 años (65%), el 25% presentó 35 o más años y sólo el 7% fue menor de 18 años. El 41% de las embarazadas residía en el interior y el 39% en la capital.

Se puede observar que el 28% de las embarazadas son primigestas y el 32% tuvo más de tres gestas.

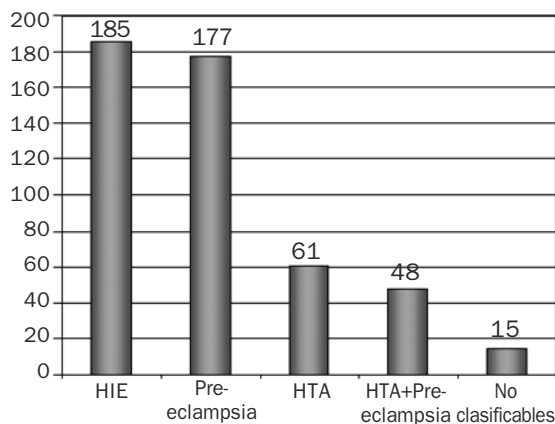
Los antecedentes familiares más frecuentes fueron HTA (59%), y diabetes (29%). En cuanto a los antecedentes personales se puede destacar que el 40% tuvo antecedente de HIE, el 24% HTA y el 17% obesidad.

Al clasificar las embarazadas hipertensas según sus características clínicas se encontró que 185 (38%) pertenecían al grupo 1 (HIE), 177 (36%) al grupo 2 (Pre-eclampsia), 61 (13%) al grupo 3 (HTA) y 48 (10%) al grupo 4 (HTA+Pre-eclampsia); 15 embarazadas no pudieron ser clasificadas, (Gráfico 1).

Se observó que el 7% (33) IC<sub>95%</sub> [5% - 10%] presentó complicaciones, siendo el 5% eclampsia y el 2% HELLP (Gráfico 2). No se registró ninguna muerte materna.

En cuanto al promedio de TAM al ingreso por grupos se observó que el grupo 4 y 2 mostraron valores mas elevados de TAM con un promedio de 118, mientras que en el grupo 1 y 3 este fue signifi-

**Gráfico 1.** Distribución de embarazadas hipertensas según categorización clínica (n= 486).



cativamente menor (ANOVA, p=0.0033) (Gráfico 3).

También los valores promedios de TAM al momento del parto fueron significativamente mayores en el grupo 4 (118) y grupo 2 (114) que los grupos 1 y 3 (103). (ANOVA, p<0.0001)

El promedio de TAM al egreso disminuye significativamente en todos los grupos pero sigue manteniendo valores más altos en el grupo 4 (102). (ANOVA, p=0.034)

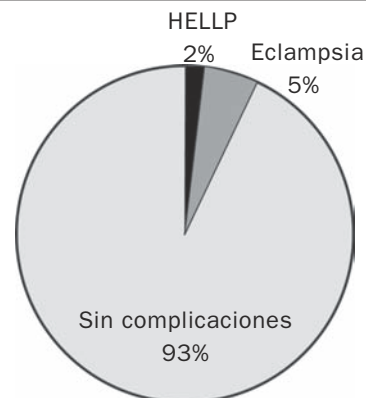
El mayor porcentaje de presencia de edemas se observó en el grupo 2 (73%) y 4 (60%), siendo estas proporciones significativamente mayores que en el grupo 1 y 3. La presencia de cefalea por grupos fue significativamente mayor en los grupos 2 y 4. La presencia de epigastralgias por grupos fue significativamente mayor en los grupos 2 y 4. La presencia de hiperreflexia por grupos fue significativamente mayor en los grupos 2 y 4 (Tabla 1).

La presencia de signos visuales por grupos fue significativamente mayor en los grupos 2 y 4. Se destaca que se registraron pacientes en todos los grupos con patologías oftalmológicas no tratadas previas al embarazo.

Se observó el mayor porcentaje de convulsiones en el grupo 2 (14%), siendo esta proporción significativamente menor en los otros grupos. Se recuerda que éste es un centro referencial, en la mayoría de los casos las convulsiones suceden antes del arribo a esta Institución. Los cuadros convulsivos presentados en los grupos 1 y 3 se deben a epilepsia.

La presencia de oliguria no fue significativamente diferente entre grupos. Los valores elevados de Hematocrito se observaron con mayor frecuencia en los grupos 2 y 4, mientras que estos fueron significativamente menores en los grupos 1 y 3. También se observaron porcentajes significativa-

**Gráfico 2.** Distribución de embarazadas hipertensas según complicaciones (n= 471).



## BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL Y EL RIESGO DE MUERTE FETAL EN EMBARAZOS POSTERIORES

**Jun Zhang (PhD, MD) y Mark A Klebanoff (MD, MPH)**

The New England Journal of Medicine 2004; 350(8): 754-756\*

Uno de los triunfos de la obstetricia moderna ha sido la marcada reducción en la mortalidad fetal tardía (tasa de mortalidad de muerte fetal preparto o intraparto luego de 20 o más semanas de gestación) en los países desarrollados durante la segunda mitad del siglo XX. Esta reducción puede estar relacionada con un mejor acceso a mejores cuidados durante las etapas preparto e intraparto, el avance en los controles fetales preparto, la eliminación casi total de la isoinmunización Rh y la revolución en el cuidado neonatal que permite a los obstetras adelantar el parto de un feto, aún si la fecha estimada se encuentra alejada, cuando su salud se encuentra en peligro. El índice de mortalidad fetal en Estados Unidos descendió de 18,4 cada 1.000 nacimientos en 1950 a 6,7 cada 1.000 nacimientos en 2000. Sin embargo, la velocidad de la reducción disminuyó notablemente durante los últimos 20 años. Actualmente en Estados Unidos **el número de muertes fetales es igual al número de muertes infantiles**. Los efectos psicológicos que genera una muerte fetal tardía sobre la mujer y su familia pueden ser tan profundos como aquellos producidos por la muerte de un hijo.

En esta edición de la Revista Sardá, Surkan y col. (páginas 52-60) utilizan datos del Registro Médico de Nacimientos de Suecia para demostrar que las mujeres cuyo primer hijo era de muy bajo peso para la edad gestacional presentaban un riesgo notablemente mayor de muerte fetal tardía luego de 28 semanas o más de gestación en embarazos siguientes que las mujeres cuyo primer hijo no era de bajo peso para la edad gestacional. El riesgo era

aún mayor si el primer parto además era prematuro. Por ejemplo, en comparación con las mujeres cuyo primer parto fue a término y de un hijo no de bajo peso para la edad gestacional, las mujeres cuyo primer parto había sido a término pero de un hijo de bajo peso para la edad gestacional presentaban un riesgo doblemente mayor de muerte fetal en embarazos posteriores. El *odds ratio* alcanzaba un índice de 3,4 si el primer parto era moderadamente prematuro (entre 32 y 36 semanas de gestación) y 5 si el primer parto había tenido lugar antes de las 32 semanas de gestación. La definición utilizada por Surkan y col. para "bajo peso para la edad gestacional" incluía a aquellos neonatos con un peso al nacer de más de 2 SD por debajo de la media en una determinada semana de gestación (por debajo del percentil 2,5). Esta definición, según los estándares estadounidenses, indica un muy bajo peso para la edad gestacional.

En las mujeres cuyo primer parto era de un hijo pequeño para la edad gestacional, prematuro o de un feto muerto, estas situaciones tienden a repetirse en embarazos posteriores. Surkan y col. también demuestran que el antecedente de un parto de un hijo de bajo peso para la edad gestacional, en especial si es muy prematuro, también está asociado con un mayor riesgo de muerte fetal tardía en el embarazo siguiente. Esta asociación probablemente esté relacionada con que el crecimiento fetal reducido y la muerte fetal generalmente se deben a las mismas causas subyacentes, tales como **anomalías congénitas, defectos de la placenta y enfermedad vascular materna**. Las anomalías en la implantación, vascularización y funcionamiento de la placenta también cumplen un papel importante. A medida que el feto crece en el transcurso de la

Ver artículo  
página 52

\* Traducción y adaptación: **Dr. Oscar Torres**, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

gestación, las demandas de la placenta son mayores. El bajo crecimiento en un feto antes de las 32 semanas de gestación podría estar relacionado con un **agotamiento de las reservas de la unidad placentaria materna**, aún mucho antes de tiempo. Los datos presentados por Surkan y col. demuestran que las condiciones que provocan este agotamiento tienden a repetirse y pueden tener efectos diversos.

En el cuadro se muestran las amplias categorías de condiciones obstétricas asociadas con la muerte fetal. No es posible explicar una cuarta parte de las muertes fetales aún luego de realizar detallados exámenes patológicos del feto y de la placenta. Si se tiene en cuenta que ciertas condiciones tales como el desprendimiento de la placenta, los trastornos hipertensivos y la restricción del crecimiento idiopático con frecuencia también se deben a causas desconocidas, se hace más evidente el desconocimiento de las causas subyacentes de la muerte fetal tardía.

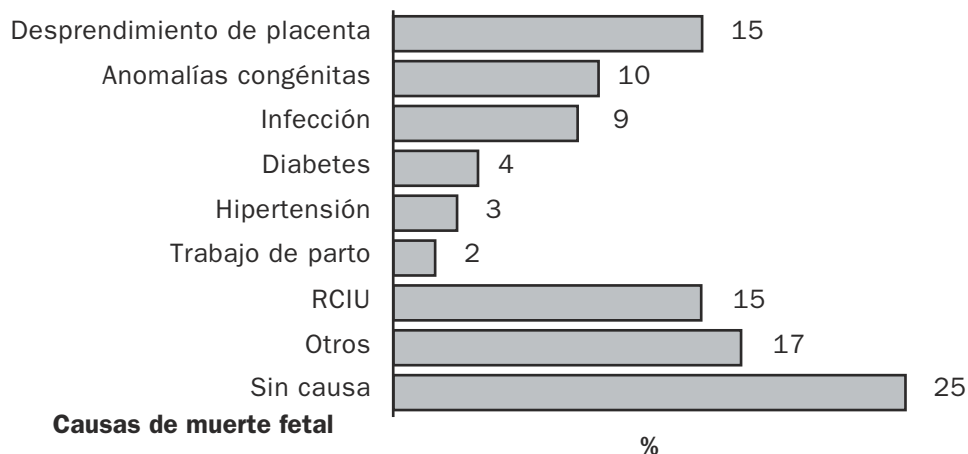
Para poder tratar estos temas ignorados por tanto tiempo, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano puso en marcha recientemente la Red de Investigación Colaborativa sobre Muerte Fetal, una red cooperativa de cinco sitios en Estados Unidos que utilizan protocolos establecidos para investigar el alcance y las causas de muerte fetal en una población determinada.

Estos datos sobre 61.957 embarazos entre 1978 y 1995 fueron extraídos de Fretts RC, Usher RH,

*Causes of fetal death in women of advanced maternal age.* Obstet Gynecol 1997; 89:40-5. Se consideró que la muerte fetal fue causada por **desprendimiento** si hubo hemorragia preparto o coágulo sanguíneo retroplacentario; por una **anomalía** si se observó una anomalía potencialmente letal; por una **infección** si había evidencia patológica de infección en el feto o en la placenta; por **diabetes** si la madre era diabética y no se encontró otra explicación para la muerte fetal; por **hipertensión** si la madre era hipertensa y no se encontró otra explicación para la muerte fetal; por el parto si había **asfixia intraparto** no explicada; y por **restricción en el crecimiento intrauterino** ("desnutrición fetal") si la muerte era por asfixia o no explicada y el peso del feto era menor al tercer percentil; sólo se atribuyó la muerte fetal a una restricción en el crecimiento intrauterino si no se encontró otra causa identificada, excepto en el caso de hipertensión (si había tanto restricción del crecimiento intrauterino como hipertensión materna, se atribuyó la muerte a la primera condición). La categoría "**otros**" incluyó las siguientes causas: prolapso de cordón umbilical, nudos, placenta previa, hidropesía, transfusión feto-fetal, enfermedades maternas y enfermedad Rh.

Desafortunadamente, no es posible predecir con exactitud ni prevenir muchas de las causas subyacentes de muerte fetal. A pesar de que en artículos recientes se sugiere que la **velocimetría Doppler** podría ayudar a prevenir la muerte fetal

### **Causas de muerte fetal.**



mediante la detección temprana y la confirmación de que el feto se encuentra comprometido en embarazos de alto riesgo, su **bajo valor de predicción** implica que se debería realizar controles a muchas mujeres en riesgo para poder prevenir una sola muerte fetal. Además, ya que los datos anormales en la velocimetría Doppler no son específicos del riesgo fetal inmediato, podrían adelantarse innecesariamente partos basados en estos resultados, con todos los riesgos que esto implica. Una vez que se descubre que un feto se encuentra comprometido, y se estima que existe un alto riesgo de muerte inminente, son pocas las opciones terapéuticas específicas además del parto que deben realizarse luego de administrar corticosteroides a la madre para promover la madurez pulmonar fetal cuando el feto es aún muy prematuro.

A pesar de que se considera que el excesivo bajo peso para la edad gestacional es una condición patológica, un peso por encima del punto de corte no implica necesariamente que el crecimiento fetal sea normal. Los fetos poseen un

***A pesar de que en artículos recientes se sugiere que la velocimetría Doppler podría ayudar a prevenir la muerte fetal mediante la detección temprana y la confirmación de que el feto se encuentra comprometido en embarazos de alto riesgo, su bajo valor de predicción implica que se debería realizar controles a muchas mujeres en riesgo para poder prevenir una sola muerte fetal.***

potencial de crecimiento variado, y por lo tanto un determinado peso al nacer puede ser adecuado para un feto pero evidenciar restricción del crecimiento en otro. Esta variabilidad puede servir para explicar parcialmente por qué en el estudio sueco la mayoría de las mujeres con muerte fetal (84%) habían parido a término un hijo sin bajo peso para la edad gestacional en su embarazo anterior. Al mismo tiempo, debería resultar reconfortante para las mujeres embarazadas y sus médicos que incluso en los casos de un primer parto antes de 32 semanas de gestación y de un hijo de muy bajo peso para la edad gestacional, la probabilidad de muerte fetal en el embarazo siguiente aún era menor a 2%.

#### **Fuente de información**

De la División de Investigación sobre Epidemiología, Estadística y Prevención, Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano, Instituto Nacional de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, Bethesda, Maryland.

# PARTOS PREMATUROS Y CON BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL Y EL RIESGO DE MUERTE FETAL

**Pamela J. Surkan (MS); Olof Stephansson (MD, PhD); Paul W. Dickman (PhD) y Sven Cnattingius (MD, PhD)**

The New England Journal of Medicine 2004; 350(8): 777-785\*

## Resumen

**Introducción.** Algunas causas de muerte fetal podrían estar relacionadas con el parto de hijos pequeños para su edad gestacional (de bajo peso al nacer con respecto a su edad gestacional) o con partos prematuros (antes de las 37 semanas de gestación). No se ha establecido si un nacimiento con bajo peso o prematuro aumenta el riesgo posterior de muerte fetal.

**Métodos.** En un estudio sueco a nivel nacional que incluyó a 410.021 mujeres que tuvieron dos partos simples consecutivos entre 1983 y 1997, se investigó la asociación entre las complicaciones del primer embarazo y el riesgo de muerte fetal en embarazos posteriores. Se registraron 1.842 casos de muerte fetal en el primer embarazo y 1.062 en el segundo.

**Resultados.** Las mujeres cuyo primer parto fue a término o prematuro y con un hijo de bajo peso para su edad gestacional presentaron un riesgo mayor de muerte fetal durante un segundo embarazo que las mujeres cuyo primer hijo nació a término (37 semanas o más de gestación) y no era de bajo peso para su edad gestacional. Una vez ajustadas las covariantes relacionadas con un aumento en el riesgo de muerte fetal, los *odds ratios* de muerte fetal en embarazos posteriores observados fueron de 2,1 (intervalo de confianza 95%, 1,6 a 2,8) entre las mujeres cuyo primer hijo había nacido a término y con bajo peso para su edad gestacional, de 3,4 (intervalo de confianza 95%, 2,1 a 5,6) entre las mujeres cuyo primer hijo había nacido levemente prematuro (32 a 36 semanas de gestación) y con bajo peso para su edad gestacional, y de 5 (intervalo de confianza 95%, 2,5 a 9,8) entre las mujeres cuyo primer hijo había nacido muy prematuramente (menos de 32 semanas de gestación) y con bajo peso para su edad gestacional. El *odds ratio* de muerte fetal en embarazos posteriores entre las mujeres que habían dado a luz a un feto muerto en el primer embarazo fue de 2,5 (intervalo de confianza 95%, 1,4 a 5,7), en comparación con las mujeres que dieron a luz a un primer hijo vivo. Las tasas de muerte fetal durante el segundo embarazo variaron de 2,4 cada 1.000 nacimientos entre las mujeres cuyo primer hijo había nacido a término y no era de bajo peso para la edad gestacional, a 19 cada

1.000 nacimientos entre las mujeres cuyo primer hijo era muy prematuro y de bajo peso para la edad gestacional.

**Conclusiones.** El parto de un hijo de bajo peso para la edad de gestación es un factor importante para estimar el riesgo de muerte fetal posterior, en especial en los casos de partos prematuros.

La muerte fetal es la causa de más de la mitad de las muertes perinatales en los países desarrollados.<sup>1</sup> Los índices de muerte fetal oscilan entre 3 y 4 cada 1.000 nacimientos en Suecia y Estados Unidos.<sup>2,3</sup> A pesar de que se cuenta con poca información sobre la causa de las muertes fetales, la restricción del crecimiento fetal puede ser uno de los principales determinantes. Los fetos con bajo peso para su edad gestacional, que comúnmente se entiende como un peso al nacer menor al percentilo 10 o de más de 2 SD por debajo de la media para la edad gestacional, presentan un riesgo mayor de muerte fetal,<sup>4</sup> en especial de muerte fetal prematura.<sup>5</sup> Las malformaciones congénitas, el desprendimiento de la placenta y las infecciones intrauterinas también están asociadas con un riesgo superior de muerte fetal,<sup>6,9</sup> y podrían también aumentar el riesgo de otras complicaciones tales como partos prematuros y de hijos con bajo peso para su edad de gestación.<sup>10-13</sup>

Se sabe que existe una tendencia a que se repitan las complicaciones en embarazos sucesivos y se estima que el riesgo de muerte fetal aumenta de 2 a 10 entre las mujeres con una muerte fetal previa.<sup>14,15</sup> Los antecedentes de muerte fetal también aumentan la probabilidad de que el siguiente hijo sea de bajo peso para su edad gestacional<sup>16</sup> o al nacer.<sup>17</sup> Entre las mujeres cuyo primer embarazo culminó con el parto de un feto muerto, el riesgo de que un hijo nacido de un embarazo posterior sea de bajo peso para la edad gestacional es superior en aquellos casos en que la muerte fetal estuvo clínicamente asociada con una restricción en el crecimiento que en aquellos en los que la muerte fetal previa no estaba relacionada con esta causa.<sup>18</sup> Las mujeres cuyos embarazos se vieron complicados por muerte fetal sin causa definida presentan un riesgo mayor de parto prematuro durante el segundo embarazo.<sup>17</sup>

Sin embargo, se desconoce cuál es el efecto de un parto prematuro o de un hijo de bajo peso para su edad gestacional sobre un embarazo posterior. En base a los datos recopilados por el Registro Médico Nacional de Nacimientos de Suecia, se estudió a más de 400.000 mujeres con dos embarazos simples sucesivos entre 1983 y

\* Traducción y adaptación: **Dr. Oscar Torres**, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

1997 para determinar complicaciones del embarazo previas, entre ellas muerte fetal y los partos prematuros o de hijos con bajo peso para su edad gestacional, así como sus asociaciones con el riesgo de muerte fetal en embarazos posteriores. Dado que la probabilidad de restricción del crecimiento fetal puede ser superior en los partos prematuros con bajo peso para la edad gestacional,<sup>19,20</sup> también se estudió el efecto conjunto de la edad gestacional y el peso al nacer con respecto a la edad gestacional durante el primer embarazo sobre el riesgo de muerte fetal en embarazos posteriores.

---

## Métodos

### Diseño del estudio

El Registro de Nacimientos, que incluye información sobre más del 99% de los nacimientos en Suecia, cuenta con datos sobre más de 1.500.000 partos simples entre el 1 de enero de 1983 y el 31 de diciembre de 1997. La población utilizada en este estudio estaba conformada por 410.021 mujeres con dos partos simples consecutivos. El Registro de Nacimientos incluye información demográfica y datos recopilados en forma prospectiva sobre la historia reproductiva y las complicaciones presentadas durante el embarazo, el parto y el período neonatal. A través del número único de registro nacional de cada individuo, los datos del registro pueden relacionarse con otras bases de datos de Suecia.

En Suecia se registran las características maternas en la primera consulta de la mujer para el control prenatal, que suele realizarse antes de la 15ª semana de gestación en más del 95% de los embarazos.<sup>21</sup> Se utilizó información sobre las características maternas del segundo embarazo de cada mujer. Se clasificó a las pacientes en no fumadoras, fumadoras moderadas (1 a 9 cigarrillos por día) o fumadoras importantes (al menos 10 cigarrillos por día). La situación familiar se clasificó teniendo en cuenta si la mujer vivía con el padre de su hijo o no. La edad materna fue clasificada en: menos de 25 años, 25 a 29 años, 30 a 34 años y 35 años o más. La clasificación según la altura de la madre durante el segundo embarazo fue: 159 cm o menos, 160 a 164 cm, 165 a 169 cm, y 170 cm o más. A partir de las mediciones de altura y peso se calculó el índice de masa corporal (el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros). Según su masa corporal se clasificó a cada mujer como: delgada (índice de masa corporal menor a 20), normal (índice de masa corporal de 20 a 24), con sobrepeso (índice de masa corporal de 25 a 29) y obesa (índice de masa corporal superior a 30). Sólo

existían datos sobre altura y peso a partir de 1992. Según el año del segundo parto se dividió el grupo en tres categorías: 1983 a 1989, 1990 a 1993 y 1994 a 1997. El intervalo entre embarazos se calculó como el número de meses transcurridos entre el nacimiento del primer hijo y la fecha estimada de concepción del segundo hijo, y luego se clasificó al grupo en: 0 a 3 meses, 4 a 7 meses, 8 a 11 meses, 12 a 35 meses, 36 a 71 meses y 72 meses o más. Mediante el Registro de Educación se obtuvo información sobre la cantidad de años de educación formal completados a partir del 31 diciembre de 1998. En base a esta información se dividió la población en dos grupos: 11 o menos años y 12 o más años. A través del Registro de Inmigración se obtuvo información sobre la nacionalidad de las madres y se las agrupó en: nórdicas (Suecia, Dinamarca, Noruega, Finlandia e Islandia) o no nórdicas. Las enfermedades maternas fueron clasificadas según la 8ª, 9ª y 10ª revisión de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-8, CIE-9 e CIE-10, respectivamente) y fueron registradas al momento del alta hospitalaria. Se consideró a la enfermedad hipertensiva como hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia (códigos 637.0 y 637.1 y 637.9 de CIE-8; código 642 de CIE-9 y códigos O10, O11, O13, O14, O15 y O16 de CIE-10). Dentro de hemorragias preparto se incluyeron desprendimiento de placenta, placenta previa y otras razones de hemorragias anteparto (códigos 632 y 651 de CIE-8, código 641 de CIE-9 y códigos O44, O45 y O46 de CIE-10).

El primer parto fue clasificado en base a si el feto había nacido con vida o muerto. Se registraron 1.842 casos de muerte fetal durante el primer embarazo. Se considera **parto muy prematuro** al nacimiento vivo antes de completadas las 32 semanas de gestación, **moderadamente prematuro** al nacimiento vivo entre 32 y 36 semanas completas de gestación (de 32 semanas y 0 días hasta 36 semanas y 6 días), y nacimiento a término al parto de un hijo vivo luego de 37 o más semanas completas de gestación. Se consideró de bajo peso para su edad gestacional a los hijos con un peso al nacer de más de 2 SD por debajo de la media para la edad gestacional con respecto a la **curva de referencia sueca de crecimiento fetal estimado**.<sup>22</sup> Los nacimientos con vida se subdividieron en seis categorías: **sin bajo peso para la edad gestacional** nacidos a término, moderadamente prematuros, y muy prematuros y **de bajo peso para la edad gestacional** nacidos a término, moderadamente prematuros y muy prematuros. En el Registro de Nacimientos de Suecia se define a la muerte fetal tardía como aquella



muerte fetal que ocurre luego de 28 semanas o más de gestación. No se cuenta con información respecto a las causas de la muerte. Para determinar la edad gestacional se utilizaron los resultados de las ultrasonografías efectuadas a comienzos del segundo trimestre y que se realizan desde 1990 a todas las mujeres embarazadas en Suecia, de las cuales el 95% aceptan someterse al estudio.<sup>23</sup> En los casos en que esta información no se encontraba disponible, se estimó la edad gestacional a partir del último período menstrual de la mujer.

El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Karolinska Institutet, en Estocolmo, Suecia. Dicho comité no exigió que las mujeres firmaran un consentimiento informado.

### Análisis estadístico

Se empleó el análisis logístico de regresión no condicionado para realizar el modelo en el cual se estimó que el segundo parto sería de un feto muerto como función del resultado reproductivo del primer embarazo y las características maternas. Se utilizó como categoría de referencia a los hijos nacidos vivos a término y no de bajo peso para la edad gestacional. Se calcularon los *odds ratios* antes y después de realizar el ajuste por las características maternas y las complicaciones del embarazo.

También se investigó el riesgo de nacimientos sin

vida de prematuros y a término durante el segundo embarazo y de partos de un feto muerto de bajo peso para la edad gestacional o que no fuera de bajo peso para la edad gestacional en el segundo embarazo. Se calcularon los *odds ratios* para estimar el riesgo de estos tipos de muerte fetal en el segundo embarazo como función del desarrollo reproductivo del primer nacimiento.

## Resultados

**La tasa general de muerte fetal** durante el segundo embarazo fue de **2,6** cada 1.000 nacimientos (total: 1.062), y la tasa de muerte fetal fue de **2,4** cada 1.000 entre las mujeres que habían parido a su primer hijo a término y sin bajo peso para la edad gestacional, y de hasta **19** cada 1.000 entre las mujeres cuyo primer hijo había sido muy prematuro y de bajo peso al nacer para la edad gestacional (*Tabla 1*). En comparación con las mujeres cuyo primer parto había sido a término y de un hijo sin bajo peso para la edad gestacional, las mujeres cuyo primer hijo había sido muy prematuro y de un hijo sin bajo peso para la edad gestacional presentaban un riesgo notablemente mayor de muerte fetal durante el segundo embarazo. El parto de un primer hijo de bajo peso para la edad gestacional también estuvo asociado con un aumento en el riesgo de muerte fetal durante el segundo

**Tabla 1.** Resultado de la asociación del primer embarazo y una variable con el riesgo de muerte fetal durante el segundo embarazo entre mujeres con dos embarazos simples sucesivos en Suecia entre 1983 y 1997.

Resultado del primer embarazo	Segundo embarazo		
	Número total	Número de muertes fetales (tasa cada 1.000 nacimientos)	Odds ratio de muerte fetal (IC 95%)*
<b>Nacidos vivos</b>			
<i>Sin bajo peso para la edad gestacional</i>			
≥ 37 semanas de gestación <sup>#</sup>	370.541	892 (2,4)	1
32-36 semanas de gestación <sup>##</sup>	19.128	51 (2,7)	1,1 (0,8 - 1,5)
<32 semanas de gestación	2.012	12 (6)	2,5 (1,4 - 4,4)
<i>De bajo peso para la edad gestacional</i>			
≥ 37 semanas de gestación	11.656	56 (4,8)	2 (1,5 - 2,6)
32-36 semanas de gestación <sup>##</sup>	1.991	19 (9,5)	4 (2,5 - 6,3)
<32 semanas de gestación	735	14 (19)	8 (4,7 - 13,7)
Datos faltantes	2.116	4	
<b>Muerte fetal</b>	1.842	14 (7,6)	3,2 (1,9 - 5,4)
<b>Total</b>	<b>410.021</b>	<b>1.062 (2,6)</b>	

\* Intervalo de Confianza.

<sup>#</sup> Las mujeres de este grupo conformaron el grupo de referencia.

<sup>##</sup> El intervalo abarcó desde 32 semanas y 0 días hasta 36 semanas y 6 días de gestación completas.

embrazo, y el riesgo aumentaba mientras menor era la edad gestacional. Como se esperaba, también se observó una tendencia a que ocurrieran muertes fetales repetidas en embarazos siguientes (Tabla 1).

Durante el segundo embarazo la tasa de **hemorragias preparto** fue de 1,5% y el de hipertensión de 2,3%. En comparación con las mujeres sin hemorragia preparto durante el segundo embarazo, el *odds ratios* crudo de muerte fetal entre las mujeres con hemorragia preparto fue de 9 (intervalo de confianza 95% 7,4 a 10,8). Entre las mujeres que presentaban **hipertensión** durante el segundo embarazo se observó un *odds ratio* crudo de muerte fetal de 1,5 (intervalo de confianza 95%, 1,1 a 2,1), en comparación con aquellas que no presentaban esta condición. Al comparar las mujeres **delgadas** (índice de masa corporal inferior a 20) y las mujeres con índices de masa corporal superiores, el segundo grupo presentaba *odds ratio* crudos de muerte fetal durante el segundo embarazo superiores. Las cifras observadas fueron las siguientes: 1,4 (intervalo de confianza 95%, 1 a 1,9) entre las mujeres con índice de masa corporal normal (20 a 24,9), 1,9 (intervalo de confianza 95%, 1,3 a 2,7) entre las mujeres con sobrepeso (índice de masa corporal: 25 a 29,9), y 2,3 (intervalo de confianza 95%,

1,5 a 3,6) para las mujeres obesas (índice de masa corporal: 30 o más). Como se había informado previamente, algunos factores tales como edad materna avanzada (35 años o más), origen no nórdico, tabaquismo maternal e intervalos entre embarazos muy cortos (0 a 3 meses) o muy largos (72 meses o más) también aumentan el riesgo de muerte fetal.<sup>2</sup>

Debido a la influencia que tienen la historia reproductiva y otros factores maternos y las complicaciones del embarazo sobre el riesgo de muerte fetal, se estudió la relación entre los factores de riesgo maternos en el segundo embarazo y el resultado del primer parto. En comparación con las mujeres cuyo primer hijo nació a término y no era pequeño para la edad gestacional, aquellas mujeres que habían parido hijos prematuros, de bajo peso para su edad gestacional o nacidos muertos presentaban una prevalencia superior de factores de riesgo maternos y complicaciones durante el segundo embarazo (Tabla 2).

En comparación con las mujeres cuyo primer parto fue a término y de un hijo que no era de bajo peso para la edad gestacional, las mujeres cuyo primer parto fue muy prematuro y de un hijo no de bajo peso para la edad gestacional (antes de 32

**Tabla 2.** Distribución de las características maternas y las complicaciones durante el segundo embarazo, según el resultado del primer embarazo.

Resultado del primer embarazo	Características maternas							
	Edad ≥ 35	Fumadora habitual	Origen no nórdico	Sobrepeso*  Porcentaje de mujeres	Enfermedad hipertensiva**	Hemorragia preparto#	Intervalo entre embarazos 0-3 meses##	Intervalo entre embarazos ≥72 meses##
<b>Nacido vivo</b>								
<i>Sin bajo peso para la edad gestacional</i>								
≥ 37 semanas de gestación	8,1	19,2	6,7	28,7	2	1,5	1,4	3,2
32-36 semanas de gestación	8,3	20,5	6,4	29,9	5,3	2	2,3	3,7
< 32 semanas de gestación	11	25,3	8,1	33,9	8,5	3,2	6,7	4,3
<i>De bajo peso para la edad gestacional</i>								
≥ 37 semanas de gestación	10,7	32,5	10,3	25	3,6	1,8	2,1	3,7
32-36 semanas de gestación	11,2	29,1	6,7	31,4	13,1	2,9	4,3	4,3
< 32 semanas de gestación	13,5	22,6	8	33,2	26,3	4,4	8,7	4
<b>Muerte fetal</b>	9,8	23,5	9,5	39,5	5,4	3,4	31,9	0,7

\* Sobrepeso: índice de masa corporal igual o superior a 25.

\*\* Enfermedad hipertensiva incluye hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia.

# Hemorragia preparto incluye desprendimiento de placenta, placenta previa y otras razones de hemorragia preparto.

## El intervalo entre embarazos se calculó según el número de meses entre el nacimiento del primer hijo y la fecha estimada de concepción del segundo.

semanas de gestación) presentaron un riesgo ajustado de muerte fetal en embarazos siguientes de 2,2 (Modelo 1 en la *Tabla 3*). También se estableció una asociación entre un primer parto a término de un hijo con bajo peso para la edad gestacional y un aumento en el riesgo de muerte fetal (*odds ratio* 2,1), mientras que el parto de un primer hijo de bajo peso para la edad gestacional y moderadamente o muy prematuro aumentó el riesgo de muerte fetal en un factor de 3,8 y 6,3, respectivamente. Al ajustar el análisis en base al índice de masa corporal y la altura materna durante el segundo embarazo (datos disponibles a partir de 1992), no se demostró que exista una asociación significativa entre un primer parto muy prematuro de un niño sin bajo peso para la edad gestacional y un aumento en el riesgo de muerte fetal, mientras que casi no se observaron diferencias en los otros resultados (no se muestran los datos).

Dado que las complicaciones durante el embarazo pueden provocar **restricción del crecimiento fetal**, así como muerte fetal, también se incluyó como covariantes la enfermedad hipertensiva y la hemorragia preparto durante el segundo embarazo. En este modelo se atenuaron los riesgos de muerte fetal relacionadas con partos de hijos con bajo peso para la edad gestacional, aunque se mantuvieron en niveles significativamente altos (*Tabla 3*). Por último, al incluir también información sobre enfermedad hipertensiva y hemorragias preparto durante el primer

embarazo, se redujeron las probabilidades de muerte fetal entre las mujeres cuyo primer parto había sido prematuro y de un hijo de bajo peso para la edad gestacional, aunque aún eran notablemente elevadas (*odds ratio* ajustados, 4,1; intervalo de confianza 95%, 2 a 8,2).

Las estimaciones de riesgo restantes se mantuvieron estables y a niveles significativos (no se muestran datos).

Al clasificar los análisis en muerte fetal prematura y a término, se observó que los resultados adversos de embarazos previos guardaban relación principalmente con un aumento en el riesgo de muerte fetal prematura (*Tabla 4*). En comparación con las mujeres con un primer parto a término y de un hijo sin bajo peso para la edad gestacional, las mujeres con un primer parto prematuro y de un hijo con bajo peso para la edad gestacional presentaban un riesgo de muerte fetal prematura durante los siguientes embarazos de 5,9. El antecedente de muerte fetal previa elevaba a casi el cuádruple el riesgo de muerte fetal prematura en el siguiente embarazo, pero no guardaba relación con un aumento en el riesgo de muerte fetal a término. Sólo los partos de hijos prematuros y a término de hijos de bajo peso para la edad gestacional provocaron un aumento en el riesgo de muerte fetal a término durante el siguiente embarazo.

Se observó que los resultados adversos de embarazos previos guardaban relación con un mayor ries-

**Tabla 3.** Asociación entre el resultado del primer embarazo y los odds ratios ajustados de muerte fetal durante el segundo embarazo.\*

Resultado del primer embarazo	Odds ratio de muerte fetal (IC 95%)	
	Modelo 1**	Modelo 2#
<b>Nacido vivo</b>		
<i>No pequeño para la edad gestacional</i>		
≥ 37 semanas de gestación##	1	1
32-36 semanas de gestación	1,1 (0,8-1,5)	1 (0,8-1,4)
< 32 semanas de gestación	2,2 (1,1-4,2)	2 (1-3,8)
<i>Pequeño para la edad gestacional</i>		
≥ 37 semanas de gestación	2,1 (1,6-2,8)	2,1 (1,6-2,8)
32-36 semanas de gestación	3,8 (2,3-6,3)	3,4 (2,1-5,6)
< 32 semanas de gestación	6,3 (3,2-12,2)	5 (2,5-9,8)
<b>Muerte fetal</b>	2,8 (1,5-5,2)	2,5 (1,4-4,7)

\* Ambos análisis se basaron en 877 casos de muerte fetal. IC = Intervalo de confianza.

\*\* Se ajustaron los análisis teniendo en cuenta la siguientes condiciones maternas: tabaquismo, edad, nivel de educación, situación familiar (convivir con el padre del bebé), país de nacimiento, año de segundo parto e intervalo entre embarazos.

# Se ajustaron los análisis según las covariantes del Modelo 1, así como también según la presencia o ausencia de enfermedades hipertensivas y hemorragia preparto durante el segundo embarazo.

## Las mujeres de esta categoría fueron utilizadas como grupo de referencia.

go de nacimiento sin vida de un feto de bajo peso para la edad gestacional, y el riesgo aumentaba especialmente entre las mujeres cuyo primer hijo era prematuro y de bajo peso para la edad gestacional (Tabla 5). En comparación con las mujeres con un primer parto a término y de un hijo de peso normal para la edad gestacional, el riesgo de nacimiento sin vida de un feto de bajo peso para la edad gestacional entre las mujeres cuyo primer hijo era de bajo peso para la edad gestacional y moderadamente prematuro era de 8 y de 15,2 cuando el parto era muy prematuro.

## Discusión

Se observó que el parto de un hijo de bajo peso para su edad gestacional aumentaba el riesgo de muerte fetal en embarazos siguientes. En los casos de un primer parto prematuro de un hijo de bajo peso para la edad gestacional, se amplió la asociación con muerte fetal en el futuro, y el riesgo aumentaba al reducirse la edad gestacional al momento del parto.

La fuerte asociación observada entre un primer parto de un hijo con bajo peso para la edad gestacional y el riesgo subsiguiente de muerte fetal

puede deberse a que en ambas condiciones pueden presentarse factores similares. La **desnutrición intrauterina** puede provocar el parto con vida de un niño de bajo peso para su edad gestacional<sup>24</sup> o de un feto muerto.<sup>25</sup> Al mismo tiempo, muchos fetos que nacen muertos son pequeños para su edad gestacional.<sup>4,5</sup> Dado que el segundo hijo de las mujeres cuyo primer hijo fue de bajo peso para su edad gestacional tiende a poseer esta misma característica,<sup>26,27</sup> no resulta sorprendente que un antecedente de nacimiento vivo de un hijo de bajo peso para su edad gestacional esté relacionado con el aumento del riesgo de muerte fetal de un feto con bajo peso para su edad gestacional.

Se observó que la relación entre el nacimiento vivo de un primer hijo de bajo peso para la edad gestacional y el riesgo de muerte fetal en el siguiente embarazo aumentaba si el primer parto era prematuro (antes de completar 37 semanas de gestación), y en particular si era muy prematuro (antes de 32 semanas de gestación). La definición utilizada de bajo peso para la edad gestacional se basó en la **curva de crecimiento fetal de Suecia**, desarrollada para establecer normas para el peso intrauterino a diferentes edades gestacionales.<sup>22</sup> En comparación con

**Tabla 4.** Asociación entre los resultados del primer embarazo y los odds ratios ajustados de muerte fetal prematura (antes de 37 semanas de gestación) y a término (37 o más semanas de gestación) durante el segundo embarazo.\*

Resultado del primer embarazo	Resultado del segundo embarazo			
	Muerte fetal < 37 semanas de gestación		Muerte fetal ≥ 37 semanas de gestación	
	N° (tasa/1.000 nacimientos a término)	Odds ratio (IC 95%)	N° (tasa/1.000 nacimientos a término)	Odds ratio (IC 95%)
<b>Nacido vivo</b>				
<i>Sin bajo peso para la edad gestacional</i>				
≥ 37 semanas de gestación <sup>#</sup>	439 (1,2)	1	453	1
32-36 semanas de gestación	38 (2)	1,6 (1,1-2,3)	13 (0,8)	0,6 (0,3-1,1)
< 32 semanas de gestación	10 (5)	3 (1,4-6,4)	2 (1,3)	1,2 (0,3-4,7)
<i>De bajo peso para la edad gestacional</i>				
≥ 37 semanas de gestación	29 (2,5)	2,4 (1,6-3,5)	27 (2,5)	1,8 (1,2-2,8)
32-36 semanas de gestación	14 (7)	5,4 (3,1-9,5)	5 (3)	1,6 (0,5-5)
< 32 semanas de gestación	10 (13,7)	5,9 (2,5-13,6)	4 (7,1)	5 (1,6-15,9)
<b>Muerte fetal</b>	11 (6)	3,8 (1,9-7,6)	3 (1,8)	1,1 (0,3-4,6)

\* Se ajustaron los análisis según las siguientes características maternas: tabaquismo, nivel de educación, situación familiar (convivencia con el padre del bebé), país de origen, año de segundo parto, intervalo entre embarazos y presencia o ausencia de enfermedades hipertensivas y hemorragia preparto durante el segundo embarazo. Los análisis multivariantes de muertes fetales prematuras y a término se basaron en 446 y 431 casos de muerte fetal con información completa o covariantes, respectivamente. CI es el Intervalo de Confianza.

<sup>#</sup> Las mujeres de esta categoría se tomaron como grupo de referencia.

las **curvas tradicionales de peso al nacer**, las curvas de crecimiento fetal indican que es más probable que los bebés prematuros sean de bajo peso para la edad gestacional y presenten restricción del crecimiento fetal.<sup>19,20</sup>

La mayoría de los partos prematuros de hijos con bajo peso para la edad gestacional son programados<sup>19,20</sup> en especial cuando se observan señales de restricción del crecimiento fetal o asfisia.<sup>28</sup> Puesto que la restricción en el crecimiento fetal se encuentra estrechamente asociada con los partos prematuros de hijos con vida,<sup>19,20,29</sup> o fetos muertos de bajo peso para su edad gestacional, se estima que en algunos partos prematuros los hijos con bajo peso para su edad gestacional hubieran nacido muertos de haberse realizado el parto a término.

No son claros los mecanismos que permiten explicar las relaciones entre el parto de un hijo de bajo peso para su edad gestacional, los partos prematuros y el riesgo de muerte fetal en embarazos posteriores.

**Se estima que en algunos partos prematuros los hijos con bajo peso para su edad gestacional hubieran nacido muertos de haberse realizado el parto a término.**

res. Se tuvo en cuenta el **tabaquismo** materno, uno de los factores de riesgo más importantes del retraso del crecimiento fetal,<sup>13</sup> así como otras características maternas tales como el **índice de masa corporal** y el **nivel de educación**. Al incluir también información sobre enfermedad hipertensiva y hemorragias preparto como covariantes, se atenuaron los riesgos pero se mantuvieron en un nivel significativamente alto. Según las investigaciones intergeneracionales, podría haber **causas genéticas** para el desarrollo reproductivo.<sup>30</sup> Los factores genéticos o ambientales que contribuyen a la restricción del crecimiento fetal y la asfisia intrauterina no sólo pueden elevar el riesgo de que los partos sean de hijos de bajo peso para la edad gestacional o de muerte fetal, sino que también puede ser el motivo de la relación entre el parto de un primer hijo de bajo peso para la edad gestacional y el riesgo de muerte fetal en embarazos posteriores.

El índice de muerte fetal durante el segundo em-

**Tabla 5.** Asociación entre los resultados del primer embarazo y los odds ratios ajustados de nacimiento sin vida de un feto no de bajo peso para la edad gestacional durante el segundo embarazo.\*

Resultado del primer embarazo	Resultado del segundo embarazo			
	Feto nacido muerto de bajo peso para la edad gestacional		Feto nacido muerto de peso normal para la edad gestacional	
	Nº (tasa/1.000 nacimientos a término)	Odds ratio (IC 95%)	Nº (tasa/1.000 nacimientos a término)	Odds ratio (IC 95%)
<b>Nacido vivo</b>				
<i>Sin bajo peso para la edad gestacional</i>				
≥ 37 semanas de gestación <sup>#</sup>	184 (0,5)	1	692 (1,9)	1
32-36 semanas de gestación	16 (0,8)	1,6 (0,9-2,8)	34 (1,8)	0,9 (0,6-1,3)
< 32 semanas de gestación	4 (2)	3,1 (1,9,9)	8 (4)	1,7 (0,8-3,9)
<i>De bajo peso para la edad gestacional</i>				
≥ 37 semanas de gestación	20 (1,7)	3,8 (2,4-6,1)	34 (2,9)	1,6 (1,1-2,3)
32-36 semanas de gestación	8 (4)	8 (3,9-16,5)	11 (5,5)	2,2 (1,1-4,5)
< 32 semanas de gestación	9 (12,3)	15,2 (6,4 -35,8)	5 (6,9)	2,2 (0,7-7)
<b>Muerte fetal</b>	3 (1,6)	3,2 (1-10,4)	10 (5,4)	2,5 (1,2-5,1)

\* Se ajustaron los análisis según las siguientes características maternas: tabaquismo, nivel de educación, situación familiar (convivencia con el padre del bebé), país de origen, año del segundo parto, intervalo entre embarazos y presencia o ausencia de enfermedades hipertensivas y hemorragia preparto durante el segundo embarazo. Los análisis multivariantes de muertes fetales prematuras y a término se basaron en 446 y 431 casos de muerte fetal con información completa o covariantes, respectivamente. CI es el Intervalo de Confianza.

<sup>#</sup> Las mujeres de esta categoría se tomaron como grupo de referencia.

barazo fue menor entre las mujeres cuyo primer hijo había nacido muerto (7,6 cada 1.000 nacimientos) que entre las mujeres cuyo primer parto había sido muy o moderadamente prematuro y de un hijo de bajo peso para la edad gestacional (19 cada 1.000 y 9,5 cada 1.000, respectivamente). **La muerte fetal tiene causas heterogéneas**, y debido a que la cantidad de muertes fetales repetidas era muy baja no fue posible subclasificarlas. Dado que se conoce con exactitud el riesgo de muertes fetales recurrentes,<sup>14,15</sup> probablemente sea mayor el control de las mujeres con antecedentes de muerte fetal. Sin embargo, a pesar de que la reducción en los índices de muerte fetal durante las últimas tres décadas<sup>31</sup> coincide con la introducción de métodos diagnósticos para aumentar la supervivencia fetal, aún no es claro si el mayor control de las mujeres con antecedentes de muerte fetal reduce el riesgo de que se repita esta situación.

Entre las **ventajas** del presente estudio se encuentran la pequeña cantidad de datos faltantes y la inclusión de prácticamente todos los nacimientos ocurridos en Suecia durante el período estudiado. Se realizaron ajustes en base a los factores maternos y a las complicaciones del embarazo relacionadas con la muerte fetal. Debido a que algunos de los factores tenidos en cuenta, como el tabaquismo, el desprendimiento de la placenta y la enfermedad hipertensiva, provocan reducción en el tamaño para la edad gestacional,<sup>10,24</sup> los ajustes realizados pueden haber llevado a subestimar la relación entre el nacimiento de un primer hijo de bajo peso para la edad gestacional y el riesgo en el futuro de muerte fetal. En este análisis también se tuvo en cuenta el nivel de educación de la madre; sin embargo, al relacionar el **stress** y el **estado socioeconómico de la madre** con los partos prematuros<sup>32</sup>, así como con la muerte fetal<sup>33</sup>, podría existir algo de confusión residual relacionada con factores sociales no incluidos.

Sólo se utilizaron los datos incluidos en el Registro de Nacimientos de Suecia y no se pudo investigar los resultados de embarazos previos en relación con las causas subyacentes de muerte fetal. Otra **limitación** de este estudio es que se utilizó el bajo peso para la edad gestacional como estimación del retraso en el crecimiento fetal. En algunos niños considerados de bajo peso para la edad gestacional, el tamaño puede deberse a razones no relacionadas con el retraso en el crecimiento fetal, mientras que otros niños con disposición genética a tener un tamaño mayor pueden ser clasificados entre aquellos con crecimiento normal, a pesar de que su crecimiento haya sido restringido.<sup>5</sup> En los casos de muerte fetal, se estimó la edad gestacio-

nal y el peso al nacer en el momento del parto y no en el momento de la muerte, por lo cual se puede calcular índices falsamente altos de muerte fetal y de bajo peso para la edad gestacional. Sin embargo, en la mayoría de los casos de muerte fetal en Suecia el parto se realizó 24 horas después del diagnóstico,<sup>34</sup> y en un estudio estadounidense sobre datos histológicos fetales y muerte fetal se estimó que en el 80% de los casos de muerte fetal el parto tenía lugar dentro de una semana después de ocurrida la muerte intrauterina.<sup>35</sup> Por lo tanto, la influencia de estos errores en la clasificación probablemente sea mínima. El Registro de Nacimientos de Suecia sólo cuenta con información sobre las muertes fetales que ocurren durante o después de las 28 semanas de gestación, y por lo tanto no se debería extender estos resultados a las **muertes fetales que ocurren antes de transcurridas las 28 semanas de gestación**. A pesar de que varios de los *odds ratios* mencionados son amplios, se debe tener en cuenta el hecho de que los índices y los riesgos absolutos de muerte fetal durante el segundo embarazo son bastante bajos, y la gran mayoría de las mujeres cuyo primer hijo era de bajo peso para la edad gestacional dieron a luz a su segundo hijo vivo.

La fuerte asociación entre el nacimiento de un primer hijo de bajo peso para la edad gestacional y el riesgo de muerte fetal subsiguiente permite enfatizar el **papel central que cumple la restricción del crecimiento fetal en el proceso etiológico de la muerte fetal**. Se ha demostrado mediante estudios controlados aleatorios que el uso de velocimetría doppler de la arteria umbilical permite reducir el riesgo de mortalidad perinatal en embarazos de alto riesgo<sup>36</sup>. La detección temprana de la restricción del crecimiento fetal puede ser un prerrequisito para la prevención de algunas muertes fetales, pero aún no se conoce el enfoque clínico óptimo para el feto muy prematuro, en situación comprometida y con restricción del crecimiento.<sup>29</sup>

Apoyado por la American-Scandinavian Foundation mediante una beca del Thord-Gray Memorial Fund y del (2001-2247) Swedish Council for Working Life and Social Research.

### Fuentes de información

De los Departamentos de Epidemiología Médica y Bioestadística (PJS, OS, PWD, SC) y Salud de Mujeres y Niños (OS), Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia; y del Departamento de Salud Maternal e Infantil, Harvard School of Public Health, Boston (PJS).

## Referencias

1. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ* 1998; 316:1483-1487.
2. Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. The influence of interpregnancy interval on the subsequent risk of stillbirth and early neonatal death. *Obstet Gynecol* 2003; 102:101-108.
3. Barfield WD, Tomashek KM, Flowers LM, Iyasu S. Contribution of late fetal deaths to US perinatal mortality rates, 1995-1998. *Semin Perinatol* 2002;26:17-24.
4. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:830-834.
5. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:524-530.
6. Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. *Obstet Gynecol* 1992; 79:35-39.
7. Schneider J. Repeated pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 1973; 16:120-133.
8. Benirschke K, Robb JA. Infectious causes of fetal death. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30:284-294.
9. Tolockiene E, Morsing E, Holst E, et al. Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:511-518.
10. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999; 282:1646-1651.
11. Garbaciak JA Jr. Prematurity prevention: who is at risk? *Clin Perinatol* 1992; 19:275-289.
12. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82:83-90.
13. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 1987; 80:502-511.
14. Greenwood R, Samms-Vaughan M, Golding J, Ashley D. Past obstetric history and risk of perinatal death in Jamaica. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8:Suppl 1:40-53.
15. Samueloff A, Xenakis EM, Berkus MD, Huff RW, Langer O. Recurrent stillbirth: significance and characteristics. *J Reprod Med* 1993; 38:883-886.
16. Miller HC, Jekel JF. Associations between unfavorable outcomes in successive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:20-24.
17. Robson S, Chan A, Keane RJ, Luke CG. Subsequent birth outcomes after an unexplained stillbirth: preliminary population-based retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:29-35.
18. Freeman RK, Dorchester W, Anderson G, Garite TJ. The significance of a previous stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:7-13.
19. Papiernik E. Fetal growth retardation: a limit for the further reduction of preterm births. *Matern Child Health J* 1999; 3:63-69.
20. Lackman F, Capewell V, Richardson B, da Silva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:946-953.
21. Lindmark G, Cnattingius S. The scientific basis of antenatal care: report from a state-of-the-art conference. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70:105-109.
22. Marsal K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996; 85:843-848.
23. Hogberg U, Larsson N. Early dating by ultrasound and perinatal outcome: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:907-912.
24. Stein ZA, Susser M. Intrauterine growth retardation: epidemiological issues and public health significance. *Semin Perinatol* 1984; 8:5-14.
25. Cnattingius S, Stephansson O. The epidemiology of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002; 26:25-30.
26. Patterson RM, Gibbs CE, Wood RC. Birth weight percentile and perinatal outcome: recurrence of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1986; 68:464-468.
27. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:1086-1103.
28. Hershkovitz R, Erez O, Sheiner E, et al. Comparison study between induced and spontaneous term and preterm births of small-for-gestational-age neonates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97:141-146.
29. Marsal K. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:127-135.
30. Emanuel I. Invited commentary: an assessment of maternal intergenerational factors in pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1997; 146:820-825.
31. Martin JA, Hoyert DL. The national fetal death file. *Semin Perinatol* 2002; 26:3-11.
32. Hoffman HJ, Bakketeig LS. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27:539-552.
33. Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, Cnattingius S. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. *Int J Epidemiol* 2001; 30:1296-1301.
34. Radestad I, Steineck G, Nordin C, Sjogren B. Psychological complications after stillbirth-influence of memories and immediate management: population based study. *BMJ* 1996; 312:1505-1508.
35. Genest DR, Williams MA, Greene MF. Estimating the time of death in stillborn fetuses. I. Histologic evaluation of fetal organs: an autopsy study of 150 stillborns. *Obstet Gynecol* 1992; 80:575-584.
36. Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsal K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:466-476.