

VNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA. GRADU EN MEDICINA

Morbilidad en recién nacidos prematuros hijos de madres con hipertensión arterial durante la gestación

Trabajo fin de grado / fin de máster

Autora: Cecilia Alonso Díez

Tutora: Dra. Ana Belén Remesal Escalero



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

SALAMANCA

2018

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	4
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS - OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODO	14
Diseño del estudio.....	14
Análisis estadístico	15
Descripción de las variables y criterios diagnósticos	15
RESULTADOS	17
Resultados del estudio 2012-2016.....	17
Comparación de resultados con el estudio 2014-2015.....	20
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXO I: Test neonatales	34
ANEXO II: Criterios diagnósticos de las variables SEN1500	36

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CIR: restricción del crecimiento intrauterino

DM: diabetes mellitus

ECN: enterocolitis necrotizante

EG: edad gestacional

FIV: fecundación in vitro

HIV: hemorragia intraventricular

HTA: hipertensión arterial

IMC: índice de masa corporal

LPV: leucomalacia periventricular

NP: nutrición parenteral

PA: presión arterial

PC: perímetro cefálico

PEG: pequeño para la edad gestacional

RESUMEN

Introducción: Los estados hipertensivos del embarazo son una de las principales patologías gestacionales condicionantes de prematuridad, morbimortalidad neonatal y alteraciones en el desarrollo nutricional y ponderal del recién nacido.

Objetivos: Valorar el crecimiento al nacimiento y postnatal y la morbimortalidad asociada en recién nacidos <1500 g hijos de madres con HTA frente a recién nacidos hijos de madres sin HTA.

Material y método: Estudio de cohortes históricas que compara la exposición a HTA frente a la no exposición a HTA materna. Se ha realizado una evaluación retrospectiva de datos recogidos de forma prospectiva en la base de datos SEN1500 sobre niños nacidos en el HUSA en el periodo 2012-2016. Analizamos la EG, exposición a corticoides prenatales, corioamnionitis materna, condiciones de parto, datos ponderoestaturales al nacimiento (peso, talla, PC), puntuación APGAR y CRIB, tipo de lactancia, tolerancia enteral a la alimentación, crecimiento postnatal y morbimortalidad neonatal. Análisis estadístico descriptivo y analítico con el programa SPSS 23.0 aplicando el test Chi-cuadrado y de Fisher (variables cualitativas) y T-Student (variables cuantitativas).

Resultados: En recién nacidos <1500 gramos hijos de madres con HTA se evidencia una mayor EG al nacimiento (29.883 ± 2.868 vs 28.879 ± 2.674 ; $p=0.038$); mayor frecuencia de partos por cesárea (95 % vs 71.4 %; $p=0.002$); menor frecuencia de parto múltiple (17.5 % vs 42.2 %; $p=0.004$); y menor frecuencia de corioamnionitis (7.7 % vs 34.2 %; $p=0.001$) respecto al grupo de hijos de madres sin HTA. No se han encontrado diferencias en los valores antropométricos al nacimiento aunque sí una tendencia a un menor peso en el grupo de niños hijos de madres con HTA. Se ha encontrado de forma estadísticamente significativa un menor crecimiento postnatal en el grupo de niños hijos de madres con HTA (65.5 % vs 45.3 %; $p=0.044$). No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la morbilidad y mortalidad neonatal (ECN y LPV) ni sobre la necesidad de nutrición parenteral a los 28 días de vida.

Conclusiones: Los recién nacidos expuestos a HTA materna presentan un menor crecimiento intrauterino y postnatal. La preeclampsia y la corioamnionitis, como

principales patologías causantes de prematuridad suceden simultáneamente con poca frecuencia, siendo en nuestro estudio en niños prematuros más frecuente la corioamnionitis que la HTA materna.

INTRODUCCIÓN

Los estados hipertensivos en el embarazo son causa de importante morbimortalidad tanto materna como fetal y neonatal¹. Quizás el ejemplo más característico de este grupo de trastornos sea la preeclampsia, definida como la presencia de hipertensión arterial (HTA) (PA sistólica ≥ 140 mmHg y PA diastólica ≥ 90 mmHg medidas al menos en dos ocasiones con un mínimo de 6 horas entre ambas mediciones) y proteinuria ($\geq 1+$ en tira de orina o ≥ 300 mg de proteínas en orina de 24 horas) detectada *de novo* más allá de la semana 20 de edad gestacional (EG)²; sin embargo, también pueden deberse a HTA crónica previa al embarazo, preeclampsia sobreañadida a una HTA crónica o bien a hipertensión inducida por el embarazo.

Existen una serie de factores de riesgo asociados con el desarrollo de preeclampsia^{2,3} expuestos en la *Tabla 1*.

Tabla 1: FR de preeclampsia

Factor de riesgo	Situaciones asociadas
Nuliparidad	
<i>Escaso contacto previo con espermatozoides</i>	Nueva paternidad, uso de métodos anticonceptivos de barrera, FIV de donante
Placenta de gran tamaño	Gestaciones múltiples (el riesgo aumenta con cada feto adicional), placenta hidrópica
Edad materna >40 años	
Enfermedad renal previa	
<i>Antecedentes de preeclampsia</i>	Personales (riesgo de recurrencia) o familiares
Síndrome antifosfolípido	
<i>Síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular</i>	HTA crónica, DM pregestacional, IMC>30

La etiología de la preeclampsia no es bien conocida, pero de forma general podemos decir que se debe a una placentación anormal que condiciona una reducción de la perfusión placentaria, lo que origina disfunción endotelial sistémica y un estado proinflamatorio y protrombótico, responsable del daño orgánico y las manifestaciones

clínicas². La HTA materna también puede explicarse como un intento de compensar el deficiente intercambio uteroplacentario debido a la inadecuada invasión trofoblástica.

En cuanto a la morbilidad materna inducida por preeclampsia² (*Tabla 2*) merece especial mención la posibilidad de desarrollar complicaciones como eclampsia, el Síndrome HELLP, así como un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular a largo plazo (de hecho, algunos estudios consideran que el antecedente de preeclampsia debería ser considerado un factor de riesgo cardiovascular). Además, la preeclampsia recurre hasta en un 20-25 % de embarazos posteriores^{2,4}.

Tabla 2: Morbilidad materna asociada a la preeclampsia

A corto plazo	Aumento de partos por cesárea
	Aumento del riesgo de <i>abruptio placentae</i>
	Eclampsia: convulsiones en el seno de una preeclampsia que no pueden ser atribuidas a otra causa
	Síndrome HELLP: hemólisis, elevación de los enzimas hepáticos y trombocitopenia
	Mortalidad
A largo plazo	Enfermedad cardiovascular: HTA, dislipidemia, resistencia insulínica
	Enfermedad cerebrovascular
	Enfermedad renal
	Reurrencia en posteriores gestaciones
	Mortalidad tardía

Si bien la profilaxis con antiagregantes plaquetarios (fundamentalmente aspirina) desde la 12-16 semanas de EG hasta el final de la gestación en pacientes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia se asocia con una reducción de riesgo del 53 %³, una vez instaurada la misma, el único tratamiento definitivo es la finalización de la gestación.

Por otro lado, la preeclampsia se asocia a una importante morbilidad fetal y neonatal² y también a largo plazo⁵ (*Tabla 3*). Entre un 12-25 % de retraso del crecimiento intrauterino (CIR) y pequeños para la EG (PEG) y un 15-20 % de los partos pretérmino se asocian a preeclampsia. En países desarrollados, hasta una cuarta parte de mortinatos y muertes neonatales se asocian con preeclampsia/eclampsia. Uno de los aspectos que más condicionan la morbilidad perinatal asociadas a la preeclampsia,

es el hecho de que es una patología altamente inductora de prematuridad, tanto de forma espontánea como inducida; algunos de los principales efectos de la prematuridad se exponen en la *Tabla 4*.

Tabla 3: Morbimortalidad perinatal asociada a la preeclampsia

A corto plazo	CIR precoz
	PEG
	Parto prematuro
	Mortalidad periparto: anteparto, intraparto y postparto
A largo plazo	Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular: HTA y obesidad principalmente.
	Riesgo aumentado de cáncer

Tabla 4: Morbimortalidad perinatal asociada a la prematuridad.

Mortalidad neonatal	
Morbilidad neonatal	Hemorragia intraventricular, LPV, alteración del desarrollo neurocognitivo, PC
	ECN, dificultad para instaurar lactancia materna y nutrición enteral
	Displasia broncopulmonar, Sd. distrés respiratorio
	Retinopatía de la prematuridad

No obstante, a día de hoy aún existe controversia sobre el efecto que la preeclampsia ejerce sobre el desarrollo de algunas patologías perinatales, como la enterocolitis necrotizante (ECN) o la leucomalacia periventricular (LPV), ambas producidas por lesiones isquémicas, que podrían estar causadas por la alteración del flujo placentario que aparece en el seno de la preeclampsia.

La ECN es una patología inflamatoria aguda secundaria a isquemia que afecta al intestino neonatal, preferentemente a prematuros. Incluye un amplio espectro de lesiones, desde el edema de la mucosa intestinal hasta la perforación de la pared intestinal, con la subsiguiente peritonitis y elevada mortalidad. La etiología de la ECN

aún no está clara y en ella parecen estar involucrados factores vasculares e infecciosos. Existen una serie de factores de riesgo identificados, como la prematuridad (aumentando el riesgo conforme disminuye la EG), el CIR, el bajo peso al nacimiento, la policitemia, el inicio temprano de la alimentación enteral, etc; por otro lado, la lactancia materna es el único factor demostrado como protector⁶. El diagnóstico de ECN es clínico y radiológico.

La LPV es una lesión cerebral secundaria a hipoxia-isquemia perinatal y que consiste en una necrosis de la sustancia blanca periventricular, dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales. Está estrechamente asociada con la hemorragia intraventricular. Existen varios factores de riesgo identificados: rotura prematura de membranas, corioamnionitis, asfixia perinatal, etc⁷; además, la LPV se relaciona con el desarrollo de parálisis cerebral. El diagnóstico y control evolutivo se realizan mediante ecografía transfontanelar.

Otra de las patologías más importantes causantes de prematuridad es la corioamnionitis, la cual consiste en la inflamación de la placenta y las membranas fetales. Su etiología es infecciosa, siendo algunos de los microorganismos más frecuentes *U. urealyticum*, *M. hominis* o *Fusobacterium* sp; y se relaciona con la rotura prematura de membranas. Siendo estrictos el diagnóstico de corioamnionitis debe ser anatomopatológico, sin embargo, debido a las limitaciones en la práctica clínica y a nivel de laboratorio, el diagnóstico también puede ser clínico. Ante una rotura prematura de membranas está indicada la profilaxis antibiótica materna, la cual reduce la incidencia de corioamnionitis y parto pretérmino, así como el tratamiento del recién nacido a la espera de los resultados de los estudios anatomopatológicos. La corioamnionitis es una patología que condiciona prematuridad y se relaciona con un incremento de la incidencia en el recién nacido de sepsis neonatal, LPV y HIV, así como diversas alteraciones respiratorias⁸.

JUSTIFICACIÓN

Este trabajo está motivado por tres razones principales:

- En primer lugar, debido a que la HTA materna de cualquier tipo, y especialmente la preeclampsia, produce una importante morbimortalidad materna, fetal y neonatal.
- En segundo lugar, en respuesta a la falta de consenso en la bibliografía actual sobre la relación exacta entre preeclampsia y morbimortalidad perinatal.
- Por último, nos hemos propuesto ampliar un estudio previo⁹ en el cual se analizó una muestra con las mismas características, que incluía recién nacidos <1500 g nacidos en el HUSA en el periodo 2014-2015, extendiendo el análisis retrospectivo desde 2 a 5 años. En el estudio anterior se concluyó que “los niños <1500 g hijos de madres con HTA tienen menor peso al nacimiento y una tendencia a menos crecimiento postnatal” y que la HTA materna y la corioamnionitis, dos de las principales causas de prematuridad, sucedían a la vez con poca frecuencia.

HIPÓTESIS - OBJETIVOS

Los niños prematuros hijos de madres con HTA tienen menor crecimiento intrauterino y postnatal, adquieren más tarde la nutrición enteral completa y pueden asociar mayor morbilidad neonatal.

Para demostrar nuestra hipótesis nos planteamos los siguientes objetivos:

- Analizar valores antropométricos al nacimiento en recién nacidos de muy bajo peso (<1500 gramos) expuestos y no expuestos a HTA materna durante la gestación.
- Analizar el crecimiento postnatal en recién nacidos de muy bajo peso (<1500 gramos) expuestos y no expuestos a HTA materna durante la gestación.
- Analizar la morbilidad neonatal en recién nacidos de muy bajo peso (<1500 gramos) expuestos y no expuestos a HTA materna durante la gestación.
- Analizar la necesidad de nutrición parenteral (NP) a los 28 días de vida en recién nacidos de muy bajo peso (<1500 gramos) expuestos y no expuestos a HTA materna durante la gestación.
- Analizar el tipo de lactancia al alta en recién nacidos de muy bajo peso (<1500 gramos) expuestos y no expuestos a HTA materna durante la gestación.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se ha realizado un análisis retrospectivo de datos recogidos de forma prospectiva sobre niños nacidos en el Hospital Universitario de Salamanca (HUSA) registrados en la base de datos SEN1500 (base de datos de la Sociedad Española de Neonatología que recoge datos de recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento, es decir, < 1500 gramos) en el periodo 2012-2016 (n=194).

Se trata de un estudio de cohortes históricas en el que hemos comparado la exposición a HTA materna (grupo HTA) frente a la ausencia de HTA materna (grupo no HTA) respecto a variables referentes al periodo prenatal y perinatal, nutrición y desarrollo y morbimortalidad perinatales.

Tabla 5: Variables en estudio.

<i>Prenatal</i>	Corticoides prenatales Corioamnionitis materna
<i>Perinatal</i>	EG Tipo de parto Gemelaridad APGAR 1' y 5' Índice CRIB
<i>Nutrición y crecimiento</i>	Lactancia al alta Datos ponderales: <ul style="list-style-type: none">- Peso al nacimiento- Talla al nacimiento- Peso <P10 a las 36 semanas de EG corregidas NP a los 28 días de vida
<i>Morbimortalidad</i>	ECN LPV Mortalidad

Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el programa SPSS 23.0. Hemos realizado tanto un análisis descriptivo como analítico, aplicando el test Chi-cuadrado y test exacto de Fisher (variables cualitativas) y la T-Student (comparación de medias). El nivel de significación escogido fue del 95 %.

Descripción de las variables y criterios diagnósticos

Dentro de las variables analizadas se incluyen las puntuaciones obtenidas en el test de APGAR (**ANEXO I: Tabla 6**) al minuto y a los cinco minutos de vida y el índice CRIB. El Índice CRIB¹⁰ (Clinical Risk Index in Babies) (**ANEXO I: Tabla 7**) incluye seis parámetros relativos a las características antropométricas, fenotípicas, madurativas, respiratorias y metabólicas del recién nacido y se realiza a las 12 horas de vida. Tiene utilidad pronóstica respecto a mortalidad en recién nacidos.

La maduración pulmonar con corticoides, administrada entre la semana 24-34 EG cuando se prevé un parto pretérmino consiste en la administración de Betametasona (12 mg/24 horas, 2 dosis) o Dexametasona (6 mg/12 horas, 4 dosis). Los criterios empleados para clasificar la exposición a corticoides prenatales se exponen en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Maduración pulmonar con corticoides.

Cobertura global	Se ha recibido alguna dosis de corticoides.
Cobertura completa	<ul style="list-style-type: none">- Se ha completado la pauta y se desencadena el parto dentro de la primera semana tras su administración.- Se repite un nuevo ciclo si el parto se desencadena más allá de la primera semana (máximo 2 ciclos).
Cobertura parcial	<ul style="list-style-type: none">- No se ha completado la pauta.- El parto se produce más allá de la primera semana de administración y no se repite un nuevo ciclo.

En la **Tabla 9** se recogen los criterios diagnósticos que se siguen en la base de datos SEN1500 para la estandarización de los datos:

Tabla 9: Criterios diagnósticos de variables recogidas en la base de datos SEN1500

Variable	Criterio
<i>HTA materna</i>	Cualquier tipo de estado hipertensivo del embarazo: HTA crónica, preeclampsia, preeclampsia sobre añadida a HTA crónica, HTA inducida por la gestación...
<i>ECN</i>	Criterios diagnósticos clínico-radiográficos (Criterios de Bell, ANEXO II, Tabla 10)
<i>LPV</i>	Diagnóstico mediante estudio ecográfico transfontanelar. Se diferencia entre LPV quística y ecogénica.
<i>Corioamnionitis</i>	Diagnóstico clínico (ANEXO II, Tabla 11), con o sin confirmación histológica.
<i><P10 36 semanas EG corregidas</i>	Curvas de crecimiento de Hernández et al.

RESULTADOS

Resultados del estudio 2012-2016

Con el objetivo de evaluar las características de nuestra muestra realizamos un análisis estadístico descriptivo y analítico, cuyos resultados están recogidos en la *Tabla 12*.

Tabla 12: Resultados estudio 2012-2016

	<i>Grupo HTA</i>	<i>Grupo no HTA</i>	<i>p</i>	<i>Perdidos</i>
<i>Sujetos (n)</i>	40	154		
<i>SEG</i>	29.883 ± 2.868	28.879 ± 2.674	0.038	
<i>Partos cesárea</i>	95 %	71.4 %	0.002	
<i>Parto múltiple</i>	17.5 %	42.2 %	0.004	
<i>Sexo masculino</i>	60 %	57.1 %	0.744	
<i>Peso (g)</i>	1072.48 ± 323.109	1120.14 ± 262.665	0.393	
<i>Talla (cm)</i>	37.238 ± 4.2772	37.464 ± 3.752	0.741	
<i>PC (cm)</i>	26.45 ± 2.698	26.158 ± 2.47	0.514	
<i>APGAR 1'</i>	7 IQ(4.25-8)	6 IQ(4-8)	0.432	
<i>APGAR 5'</i>	8 (8-9)	8 (7-9)	0.712	
<i>APGAR <7 a 5'</i>	17.5 %	14.3 %	0.611	
<i>CRIB 12h</i>	2.5 (1.75-6.5)	2 (1-4)	0.141	10
<i>ECN</i>	7.5 %	9.8 %	0.655	1
<i>LPV</i>	2.5 %	8.6 %	0.308	3
<i>CA</i>	7.7 %	34.2 %	0.001	3
<i>CC global</i>	92.5 %	93.5 %	0.821	
<i>CC completa</i>	65 %	65.58 %	0.825	
<i>CC parcial</i>	27.5 %	27.9 %	0.829	
<i>L. materna</i>	12.1 %	14 %	0.775	40
<i>L. artificial</i>	39.39 %	34.7 %	0.619	40
<i>L. mixta</i>	48.48 %	51.23 %	0.882	40
<i>NP28</i>	22.2 %	27.8 %	0.5	26
<i><P10 36EG</i>	65.5 %	45.3 %	0.044	57
<i>Mortalidad</i>	7.5 %	13 %	0.422	

CA: corioamnionitis materna; CC: cobertura con corticoides; L.: lactancia; NTP28: nutrición parenteral total a los 24 días de vida; <P10 36EG: peso inferior al P10 a la semana 36 EG corregida.

Peso, talla y PC expresados como media y desviación estándar. Puntuación APGAR y CRIB expresados como mediana y rango intercuartílico.

La distribución de los sujetos en los grupos de estudio (*Ilustración 1*) fue de 40 sujetos en el grupo HTA y 154 sujetos en el grupo no HTA. En el grupo HTA existió una proporción de varones del 60 %, frente a un 57.1 % en el grupo no HTA ($p=0.744$), sin diferencias significativas (*Ilustración 2*).

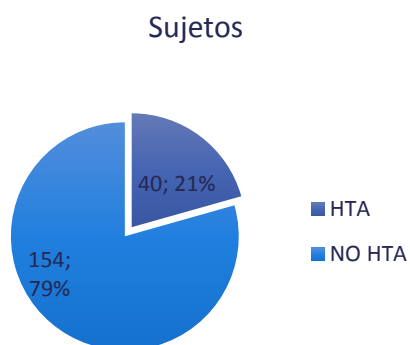


Ilustración 1: Distribución de sujetos en los grupos de estudio.

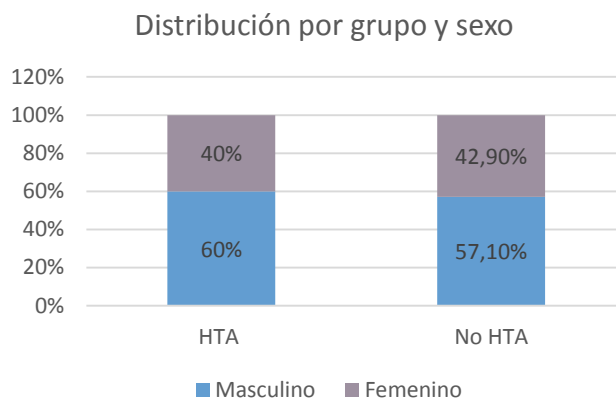


Ilustración 2: Distribución por grupo y sexo.

En el grupo HTA la EG fue significativamente mayor respecto al grupo no HTA. Encontramos una proporción significativamente mayor de partos por cesárea (*Ilustración 3*) y menor de parto múltiple (*Ilustración 4*).

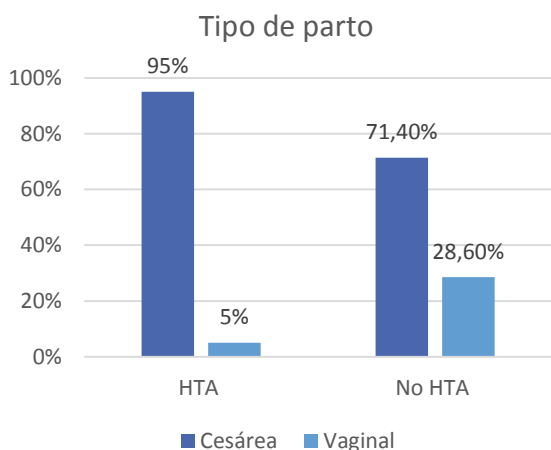


Ilustración 3: Proporción de tipo de parto.

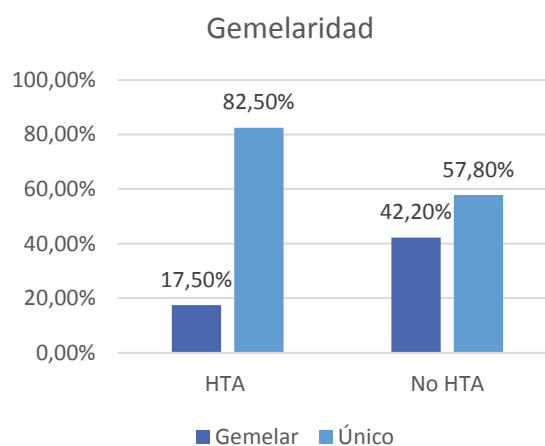


Ilustración 4: Proporción de gemelaridad por grupos.

En el grupo HTA el peso y la talla al nacimiento fueron menores y el perímetro cefálico (PC) al nacimiento fue mayor, sin diferencias significativas. En el grupo HTA la puntuación APGAR en el minuto 1 de vida (APGAR1') fue mayor y la puntuación

APGAR5' fue menor, sin diferencias significativas. La puntuación CRIB a las 12 horas de vida (CRIB) fue mayor en el grupo HTA, sin diferencias significativas.

En el grupo HTA encontramos una menor incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN) y leucomalacia periventricular (LPV), sin diferencias significativas; y una incidencia de corioamnionitis materna (*Ilustración 5*) significativamente menor en el grupo HTA. Los casos de corioamnionitis aparecieron a una EG significativamente menor (27.22 ± 2.3 vs 29.851 ± 2.54 ; $p=0.001$).

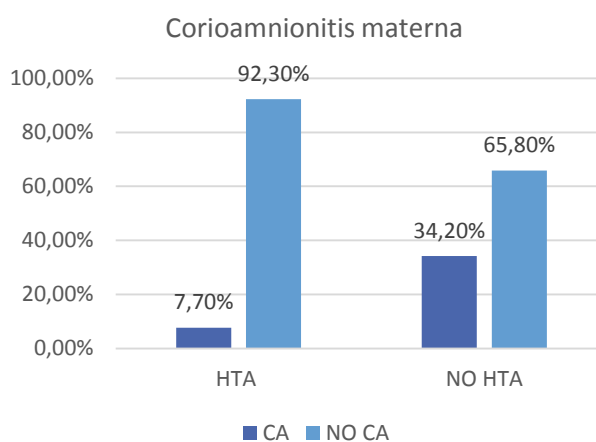


Ilustración 5: Frecuencia de corioamnionitis materna en los grupos de estudio.

En el grupo HTA encontramos una menor proporción de maduración pulmonar con corticoides global, así como parcial y completa, sin diferencias significativas (*Ilustración 6*).

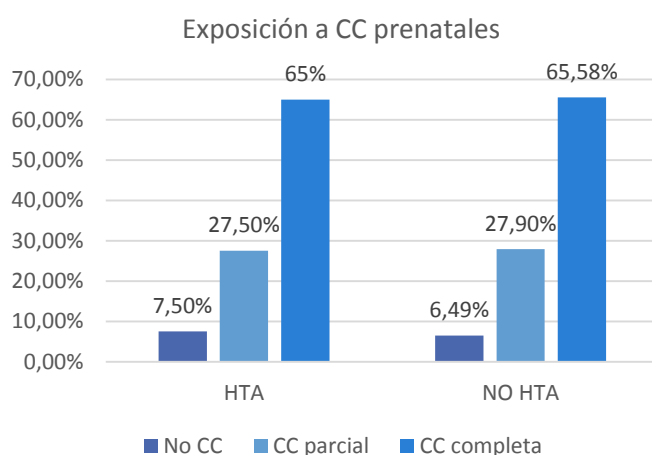


Ilustración 6: Distribución del tipo de exposición a terapia con corticoides prenatales en los grupos de estudio.

En el grupo HTA encontramos una menor proporción de lactancia exclusiva al alta (*Ilustración 7*) y de NP a los 28 días de vida (NP28) (*Ilustración 8*), sin diferencias significativas; y una proporción significativamente menor de peso inferior al percentil 10 (<P10 a la semana 36 de EG corregida (<P10 36 EG).

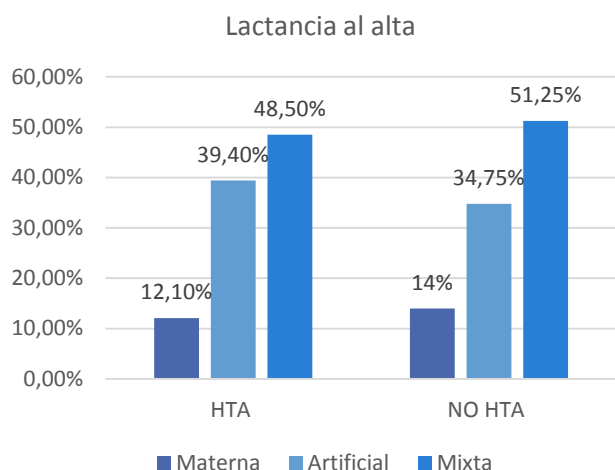


Ilustración 7: Distribución del tipo de lactancia al alta en los grupos de estudio.

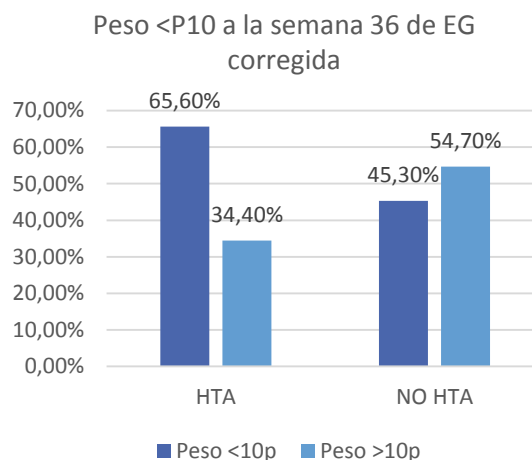
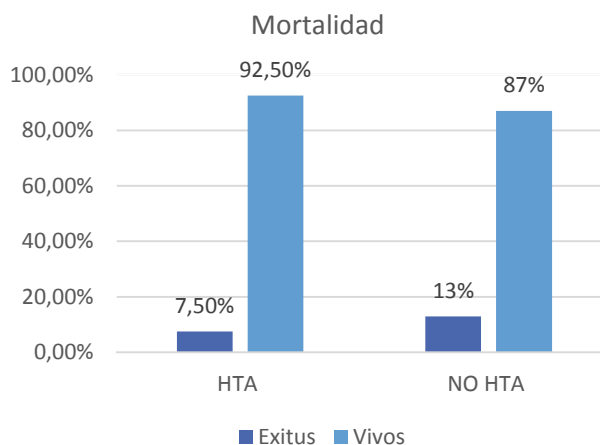


Ilustración 8: Frecuencia de peso inferior al P10 a las 36 SEG.

La proporción global de mortalidad perinatal en la muestra fue del 11.79 %; la proporción de muertes fue menor en el grupo HTA (*Ilustración 9*), sin diferencias significativas.

Ilustración 9: Distribución de la mortalidad en los grupos de estudio.



Comparación de resultados con el estudio 2014-2015

En cuanto a las diferencias observadas entre el estudio previo y el actual (*Tabla 13*), en el que se ha ampliado la muestra, merece la pena destacar que hemos conseguido encontrar diferencias significativas en cuanto a la EG de ambos grupos, la proporción de partos por cesárea y de partos múltiples y de proporción de sujetos con peso <P10 a las 36 EG. Hemos encontrado cambios en cuanto a la talla media de ambos grupos, aunque sin diferencias significativas. En cuanto a la maduración pulmonar con corticoides, al contrario de lo que ocurría en el estudio anterior, en el actual hay sujetos del grupo HTA sin cobertura. Para el resto de parámetros, los hallazgos son similares.

Tabla 13: Comparación de resultados entre estudio 2014-2015 y 2012-2016

<i>Grupo</i>	<i>Estudio 2014-2015</i>			<i>Estudio 2012-2016</i>		
	<i>HTA</i>	<i>NO HTA</i>	<i>p</i>	<i>HTA</i>	<i>NO HTA</i>	<i>p</i>
<i>Sujetos (n)</i>	16	69		40	154	
<i>SEG</i>	29.19 ± 2.401	28.90 ± 2.865	0.710	29.883 ± 2.868	28.879 ± 2.674	0.038
<i>P. cesárea</i>	87.5 %	75.4 %	0.506	95 %	71.4 %	0.002
<i>P. múltiple</i>	25 %	44.9 %	0.170	17.5 %	42.2 %	0.004
<i>Talla (cm)</i>	37.5 ± 3.44	37.457 ± 4.1255	0.969	37.238 ± 4.2772	37.464 ± 3.752	0.741
<i>CC global</i>	100 %	91.31 %	0.304	92.5 %	93.5 %	0.821
<i><P10 36 EG</i>	63.4 %	58.7 %	0.765	65.5 %	45.3 %	0.044
<i>Mortalidad</i>	12.5 %	15.9 %	1	7.5 %	13 %	0.422

DISCUSIÓN

En este estudio, hemos encontrado una EG media al nacimiento significativamente mayor en el grupo HTA, al igual que en el estudio de Tokumasu et al¹¹ en el que se analizó una cohorte de recién nacidos de bajo peso al nacimiento clasificados en cuatro grupos, según la presencia o ausencia de exposición a preeclampsia y/o corioamnionitis, y se halló una EG mayor en el grupo expuesto exclusivamente a preeclampsia. En diversos estudios^{4,12,13} se evidencia que la preeclampsia aumenta el riesgo de parto pretérmino, por lo que el resultado esperable sería que en el grupo HTA existiese una EG media al nacimiento inferior. Sin embargo, en nuestra muestra este resultado se puede explicar porque todos los sujetos son grandes prematuros y de muy bajo peso, y en ellos pueden existir otras patologías causantes de prematuridad, como la corioamnionitis.

Existen dos patologías principales en cuanto a frecuencia que condicionan prematuridad: los estados hipertensivos del embarazo y la corioamnionitis. Tal como se expone en la revisión realizada por Morgan et al¹², parece que los partos pretérmino están relacionados más frecuentemente de lo que se pensaba con la insuficiencia placentaria, y menos con la corioamnionitis. La insuficiencia placentaria se explica por una alteración del remodelado de las arterias espirales uterinas debido a un desbalance de factores angiogénicos, conduciendo a un defecto de perfusión placentaria; esta situación se produce también en la preeclampsia por el defecto de la placentación. Además, la insuficiencia placentaria se relaciona a largo plazo con un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente HTA, tanto en las madres como en la edad adulta en los recién nacidos^{4,5,12}.

En el grupo HTA encontramos una proporción significativamente mayor de partos desarrollados por cesárea, de acuerdo con el estudio de Hassan et al¹³ y Tokumasu et al¹¹. Este resultado se explica porque en el contexto de la preeclampsia pueden darse situaciones agudas que justifiquen una finalización urgente del embarazo, como puede ser la eclampsia, el Síndrome HELLP o la enfermedad grave no controlable; el parto se intentará realizar siempre que sea posible por vía vaginal, pero en estas situaciones no suele existir un periodo seguro de tiempo para realizar una inducción, por lo que la tasa de cesáreas aumenta.

Encontramos en la literatura una falta de consenso sobre las recomendaciones ante una amenaza de parto pretérmino con insuficiencia placentaria: mientras que Morgan et al¹² explican que retrasar el parto en esta situación puede aumentar las complicaciones fetales, en el estudio de Tokumasu et al¹¹ se dice que un manejo expectante de la preeclampsia podría relacionarse con una disminución de la morbimortalidad neonatal.

En nuestra muestra hemos encontrado una proporción significativamente menor de partos múltiples en el grupo HTA. En este sentido merece la pena mencionar que en la mayor parte de trabajos revisados, uno de los criterios de exclusión era la gestación múltiple, por lo que nuestros resultados no son comparables en este sentido. Este criterio de exclusión se explica porque las gestaciones múltiples aumentan el riesgo de PE, de manera que al no tenerlas en cuenta se evita una sobreestimación del riesgo. En vista a nuestros resultados, el hecho de que la gestación múltiple no haya sido un criterio de exclusión en nuestro estudio no debería suponer un sesgo, ya que al representar una proporción significativamente menor en el grupo HTA su peso en la sobreestimación de riesgo no será importante.

Encontramos una tendencia a una menor media de peso al nacimiento en el grupo HTA, de acuerdo al estudio de Hassan et al¹³, en el cual se observó que más del 75 % de los recién nacidos expuestos a estados hipertensivos durante el embarazo presentaron bajo o muy bajo peso. En diversos estudios se afirma que los casos de CIR precoz (debut antes de la semana 34 EG), patología que produce bajo peso al nacimiento, se relacionan más frecuentemente con preeclampsia (y mayor mortalidad perinatal) que los CIR tardíos (debut más allá de la semana 34 EG)¹⁴ y que las formas graves de preeclampsia son las que más se asocian con CIR⁵. Además, en la literatura existen evidencias de que tanto en el CIR como en la preeclampsia existen alteraciones fisiopatológicas comunes, entre las que se encuentra una alteración en el transporte de micronutrientes a través de la placenta, por modificaciones en la expresión de transportadores de glucosa, lípidos y aminoácidos¹⁵.

Encontramos en el grupo HTA una tendencia a una talla al nacimiento menor, de acuerdo a diversos estudios^{4,12,15}. Tokumasu et al¹¹ refiere en su estudio una tasa de recién nacidos PEG nueve veces mayor en los grupos expuestos a HTA materna. El resultado se explica porque en el contexto de una insuficiencia placentaria se produce una restricción del flujo sanguíneo al feto, condicionando un menor crecimiento

intrauterino, de lo cual resultan unos parámetros antropométricos inferiores al nacimiento.

La incidencia de ECN en nuestra muestra fue inferior en el grupo HTA, aunque sin diferencias significativas. La patogenia de la ECN es multifactorial, estando determinada, como se ha mencionado previamente, tanto por factores vasculares como infecciosos. Tal como afirma March et al⁶, el estado crónico de hipoxia intraútero al que están expuestos los fetos con insuficiencia placentaria (como sucede en la preeclampsia), llevaría a un estado de vasoconstricción que predispondría a los neonatos a desarrollar ECN. Si bien la introducción temprana de la nutrición enteral se considera un factor de riesgo para el desarrollo de ECN, en el estudio de Hamilton et al¹⁷ se concluye que esta conducta disminuiría el riesgo de ECN en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento. No se constituye como factor de riesgo la infección prenatal, como sería la corioamnionitis¹⁸. Sin embargo, no existe consenso en la literatura sobre el efecto que la preeclampsia ejerce sobre el riesgo de desarrollar ECN, ya que en algunos estudios^{13,19} se evidencia un aumento del riesgo; en otros^{6,20} no se encuentra asociación, situación que se reproduce en nuestra muestra; y en otros se evidencia una reducción del riesgo de desarrollo de ECN¹⁸. Si consideramos que la preeclampsia aumenta el riesgo de ECN, podríamos explicar la tendencia contradictoria de nuestro estudio debido a que nuestra muestra está compuesta en su totalidad de recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento y prematuros, siendo estos dos factores más determinantes que el antecedente de exposición a preeclampsia durante el embarazo en el desarrollo de ECN.

La incidencia de LPV fue ligeramente menor en el grupo HTA; la relación entre exposición a HTA materna durante el embarazo y el desarrollo de LPV es también controvertida, ya que mientras algunos estudios^{7,21,22} determinan que el antecedente de HTA aumenta el riesgo de LPV, otros^{18,23} refieren que lo disminuye. En el estudio de Hatzidaki et al⁷ la preeclampsia aparece como un factor de riesgo para el desarrollo de LPV y hemorragia intraventricular (HIV); la tendencia a la confluencia de estos dos factores de riesgo en los pacientes tiene una explicación fisiopatológica, ya que la hemorragia favorece la formación de especies reactivas de oxígeno (debido a la elevada presencia de hierro en el microambiente), capaces de dañar la sustancia blanca periventricular, conduciendo a la leucomalacia. No obstante, en su trabajo refiere que, si bien la preeclampsia aumenta el riesgo de desarrollar LPV, el efecto de aquella varía en función de la EG que consideremos, de manera que podría considerarse protectora

cuando el parto pretérmino se produce por debajo de la semana 33 de EG; este sería el caso de nuestro estudio, en el que la mayoría de niños tienen una EG inferior a 31 semanas. Hatzidaki et al⁷ explican que este resultado podría estar sesgado por dos motivos: en primer lugar, porque la mortalidad perinatal en este grupo de pacientes es muy elevada, de manera que disminuyen los casos supervivientes candidatos a desarrollar la patología; y en segundo lugar, debido a que el tratamiento de la preeclampsia incluye el sulfato de magnesio y otros fármacos neuroprotectores.

Por otro lado, en el estudio de Tokumasu et al¹¹ se evidenció una tasa menor de LPV en el grupo expuesto a HTA que en el expuesto a corioamnionitis, con el resultado paradójico de que no hubo casos de LPV en el grupo expuesto a ambos factores, HTA más corioamnionitis. Nuestro resultado se explica debido a que la corioamnionitis ha sido más frecuente en nuestra muestra en el grupo no HTA, y esta constituye un factor de riesgo para el desarrollo de LPV.

En cuanto al desarrollo de corioamnionitis, su incidencia fue significativamente menor en el grupo HTA, de acuerdo con el estudio de Moraes et al²⁴, en el cual se determina que la presencia de preeclampsia se relaciona muy significativamente con ausencia de corioamnionitis ($p = 0.0001$). Morgan et al¹² refieren que los casos de corioamnionitis son más numerosos conforme disminuye la EG y, de hecho, en nuestra muestra hemos encontrado que los casos de corioamnionitis se produjeron a una EG significativamente inferior.

Existió una menor proporción de maduración pulmonar con corticoides en el grupo HTA, al igual que ocurre en el estudio de Tokumasu et al¹¹. Este resultado puede explicarse también porque las indicaciones urgentes de finalización de la gestación en el contexto de la preeclampsia supondrían un impedimento para aportar la cobertura con corticoides adecuada a aquellos fetos menores de 34 semanas de EG.

Respecto a la lactancia al alta, en el grupo HTA se observó una menor proporción de lactancia materna exclusiva y de lactancia mixta, tal como se observa en diversos estudios previos^{25,26}. La instauración de una lactancia materna exclusiva es tanto más complicada cuanto menores son la EG y el peso al nacimiento del recién nacido, ya que estos bebés suelen requerir de reanimación neonatal y cuidados intensivos en UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal), de manera que se dificulta el contacto piel con piel al nacimiento (elemento fundamental para la

instauración de la lactancia), si bien en las UCIN se intenta facilitar la accesibilidad del neonato a la lactancia materna. Nuestro resultado es compatible con el tipo de muestra que hemos tomado, formada en su totalidad por recién nacidos que serían candidatos de potenciales cuidados intensivos neonatales.

En este estudio hemos encontrado una mejor tolerancia a la nutrición enteral en el grupo expuesto a HTA materna, puesto que la tasa de necesidad de NP a los 28 días de vida fue superior en el grupo no HTA; este resultado difiere con el obtenido por Ersch et al²⁵, en el que se analizaron las alteraciones nutricionales de recién nacidos clasificados en tres grupos: expuestos a preeclampsia, expuestos a corioamnionitis y no expuestos a ninguna de las dos patologías, resultando una mayor necesidad de nutrición parenteral en el grupo expuesto a preeclampsia. Esta discrepancia puede explicarse de nuevo por las características de nuestra muestra, ya que en el grupo no HTA pueden estar presentes otras patologías neonatales causantes de peor tolerancia y además los recién nacidos de este grupo presentaban una EG significativamente inferior. Sin embargo, en el grupo HTA hemos evidenciado un crecimiento postnatal, definido como un peso <P10 a la semana 36 de EG corregida, significativamente menor, lo cual concuerda con los resultados de ciertos estudios previos^{13,25}. Sin embargo, el crecimiento postnatal esperado en nuestra muestra era globalmente reducido en ambos grupos, debido a la dificultad para instaurar una dieta enteral y la gran cantidad de comorbilidades que se pueden dar en recién nacidos de estas características^{27,28}.

En cuanto al crecimiento de los recién nacidos del grupo HTA merece la pena destacar que en ellos hemos observado una tendencia a un menor peso al nacimiento y un crecimiento postnatal significativamente inferior aun cuando la EG al nacimiento ha sido significativamente mayor. Tal como refieren Byberg et al⁵ en su estudio, los recién nacidos que han estado expuestos a preeclampsia moderada y severa, presentan un menor crecimiento postnatal, en la infancia y hasta la adolescencia; sin embargo, tienen en general un riesgo aumentado de obesidad en la edad adulta.

La mortalidad global de nuestra muestra es de un 11,79 %. Hemos evidenciado una mortalidad inferior en el grupo HTA, lo cual está de acuerdo con el estudio de Blair et al²⁹ en el que se dice que la preeclampsia es una causa relativamente benigna de prematuridad, de manera que en el grupo no HTA podrían estar operando otras patologías mucho más letales; en este estudio se resalta la importancia de incluir como parámetro de estudio la mortalidad perinatal, incluso la anteparto, en investigaciones

sobre neonatos. Este elevado porcentaje de mortalidad perinatal se explica porque el bajo peso al nacimiento es una de las causas más potentes de mortalidad neonatal^{14,30,31}. Nuestro resultado, sin embargo, difiere con el encontrado por Tokumasu et al¹¹ en su estudio, donde se evidenció una mortalidad significativamente mayor en los grupos con preeclampsia, la cual disminuía conforme aumentaba la EG. En el estudio de Demirci et al¹⁴ se evidenció una mortalidad mucho mayor en fetos con CIR precoz (que, como hemos dicho anteriormente, se relaciona con PE) y, en consonancia con otros estudios, afirma que la HTA materna y su gravedad son determinantes principales de mortalidad perinatal, así como de la EG y peso al nacimiento de los neonatos fallecidos.

Nuestro resultado también difiere con el que obtiene Gagliardi et al¹⁸, el cual, al comparar la mortalidad observada en un grupo expuesto a HTA materna y otro expuesto a corioamnionitis, determina que la mortalidad global es superior en el grupo expuesto a HTA. Sin embargo, esta asociación cambia si consideramos la EG, de manera que a EG inferior a 26 semanas la mortalidad fue mayor en el grupo expuesto a HTA y a partir de la semana 28 EG, fue mayor en el grupo expuesto a corioamnionitis. Este resultado se explicaría porque el estado inflamatorio que produce la corioamnionitis favorecería el desarrollo pulmonar en grandes prematuros, y son las patologías respiratorias las que producen mayor mortalidad en neonatos; mientras que en el contexto de la preeclampsia se producen una serie de factores antiangiogénicos que disminuyen el desarrollo vascular pulmonar¹⁸.

Como limitaciones de nuestro estudio, debemos mencionar que no se han recogido los antecedentes de preeclampsia en gestaciones previas u otro tipo de HTA previa en la madre, así como la presencia de tratamiento antihipertensivo durante el embarazo. Por otro lado, en este estudio tampoco se hace distinción entre los diversos tipos de trastornos hipertensivos del embarazo, si bien podemos considerar la preeclampsia como el paradigma de todos ellos. Tampoco hemos realizado una estratificación por EG para el análisis de las variables, de manera que en nuestro estudio no podemos apreciar significativamente las variaciones que la EG produce en la gravedad e incidencia de determinadas patologías. Una limitación importante de este estudio (y, por otra parte, de todos los que se realizan en grandes prematuros) es la inexistencia de un grupo “control” o “normal” para la comparación, ya que el grupo no expuesto a HTA ha podido estar expuesto a muchas otras patologías causantes de gran

prematuridad que condicionan morbilidad perinatal incluso en mayor medida que la propia HTA.

Un punto fuerte de este trabajo es el tamaño muestral analizado, el cual se ha ampliado respecto a nuestro estudio previo, y cuyos datos han sido recogidos de forma prospectiva por neonatólogos en una base de datos estandarizada y validada.

CONCLUSIONES

Como conclusiones de nuestro estudio podemos reseñar:

1. La preeclampsia condiciona una mayor proporción de partos por cesárea.
2. Los neonatos expuestos a HTA materna durante el embarazo mostraron un menor crecimiento intrauterino y postnatal.
3. La exposición a HTA dificulta la lactancia materna y la tolerancia enteral postnatal a la nutrición.
4. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a morbilidad neonatal como ECN y LPV.
5. Una de las causas más frecuentes de prematuridad en el grupo sin HTA es la corioamnionitis.
6. La preeclampsia y corioamnionitis aparecen de forma simultánea con poca frecuencia.
7. La edad gestacional actúa como modificador de la gravedad de patologías como ECN y LPV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shih T, Peneva D, Xu X, Sutton A, Triche E, Ehrenkranz RA, et al. The Rising Burden of Preeclampsia in the United States Impacts Both Maternal and Child Health. *Am J Perinatol* 2016 Mar;33(4):329-338.
2. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev* 2013 Oct;71 Suppl 1:S18-25.
3. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016 Apr 19;353:i1753.
4. Connealy BD, Carreno CA, Kase BA, Hart LA, Blackwell SC, Sibai BM. A history of prior preeclampsia as a risk factor for preterm birth. *Am J Perinatol* 2014 Jun;31(6):483-488.
5. Byberg KK, Oymar K, Eide GE, Forman MR, Juliusson PB. Exposure to preeclampsia in utero affects growth from birth to late childhood dependent on child's sex and severity of exposure: Follow-up of a nested case-control study. *PLoS One* 2017 May 9;12(5):e0176627.
6. March MI, Gupta M, Modest AM, Wu L, Hacker MR, Martin CR, et al. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 Aug 27:1-6.
7. Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(1):110-115.
8. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol* 2015 Mar;42(1):155-65, ix.
9. Alonso, C y Livianos, P. La hipertensión materna y el desarrollo neonatal. Abstract presentado al XI Congreso Nacional de Pediatría de Estudiantes de Medicina

(CNPEM). Santander. 23-25/02/2017. Artículo disponible en: <https://revistasalus.com/2017/04/20/la-hipertension-materna-y-el-desarrollo-neonatal/>

10. Hernández-Pérez M, Veytia-Álvarez J, Dautt-Leyva JG. Utilidad del CRIB como predictor de mortalidad en neonatos menores de 1500 g. *A S Sin* 2009; 3: 47-50.
11. Tokumasu H, Tokumasu S, Kawakami K. Impact of pre-eclampsia in extremely premature infants: Population-based study. *Pediatr Int* 2016 Jul;58(7):578-583.
12. Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol* 2016 Feb;33(3):258-266.
13. Hassan M, Begum M, Haque SMZ et al. Immediate outcome of neonates with maternal hypertensive disorder of pregnancy at a neonatal intensive care unit. *Northern International Medical College* 2015 jan;6(3):57-60.
14. Demirci O, Selcuk S, Kumru P, Asoglu MR, Mahmutoglu D, Boza B, et al. Maternal and fetal risk factors affecting perinatal mortality in early and late fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015 Dec;54(6):700-704.
15. Huang X, Anderle P, Hostettler L, Baumann MU, Surbek DV, Ontsouka EC, et al. Identification of placental nutrient transporters associated with intrauterine growth restriction and pre-eclampsia. *BMC Genomics* 2018 Mar 2;19(1):173-018-4518-z.
16. Vasudeva A, Abraham AA, Kamath A. A prospective observational study of early fetal growth velocity and its association with birth weight, gestational age at delivery, preeclampsia, and perinatal mortality. *Eur J Radiol* 2013 Aug;82(8):1313-1317.
17. Hamilton E, Massey C, Ross J, Taylor S. Early enteral feeding in very low birth weight infants. *Early Human Development* 2014; 90: 227-230.
18. Gagliardi L, Rusconi F, Bellu R, Zanini R, Italian Neonatal Network. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. *Pediatrics* 2014 Jul;134(1):e154-61.

19. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksal N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012 Nov;88(11):893-898.
20. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksal N, Karali Z, Ozgur T. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 May;23(5):425-430.
21. McElrath TF, Allred EN, Boggess KA, Kuban K, O'Shea TM, Paneth N, et al. Maternal antenatal complications and the risk of neonatal cerebral white matter damage and later cerebral palsy in children born at an extremely low gestational age. *Am J Epidemiol* 2009 Oct 1;170(7):819-828.
22. Barría RM, Flández-J A. Leucomalacia y ecogenicidad periventricular en prematuros de muy bajo peso al nacer. *REV NEUROL* 2008;47(1):16-20.
23. Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mizutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005 Jan;27(1):17-21.
24. Moraes M, Cancela MJ, Repetto M et al. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1000 gramos. Incidencia y resultados perinatales. *Rv Chil Pediatr* 2008;79(1):98-104.
25. Ersch J, Baenziger O, Bernet V, Bucher HU. Feeding problems in preterm infants of preeclamptic mothers. *J Paediatr Child Health* 2008 Nov;44(11):651-655.
26. Hallowell SG, Rogowski JA, Spatz DL, Hanlon AL, Kenny M, Lake ET. Factors associated with infant feeding of human milk at discharge from neonatal intensive care: Cross-sectional analysis of nurse survey and infant outcomes data. *Int J Nurs Stud* 2016 Jan;53:190-203.
27. Garcia P, San Feliciano L, Benito F, Garcia R, Guzman J, Salas S, et al. Outcome at two years corrected age of a cohort of very low birth weight infants from hospitals within the neonatal SEN1500 network. *An Pediatr (Barc)* 2013 Nov;79(5):279-287.

28. Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol A, Iglesias Platas I, Moro Serrano M, Fernandez Perez C, et al. Reduced postnatal growth in very low birth weight newborns with GE \leq 32 weeks in Spain. *An Pediatr (Barc)* 2008 Mar;68(3):206-212.
29. Blair E, Watson L, Australian Cerebral Palsy Register Group. Cerebral palsy and perinatal mortality after pregnancy-induced hypertension across the gestational age spectrum: observations of a reconstructed total population cohort. *Dev Med Child Neurol* 2016 Feb;58 Suppl 2:76-81.
30. Nayeri F, Dalili H, Nili F, Amini E, Ardehali A, Khoshkrood Mansoori B, et al. Risk factors for neonatal mortality among very low birth weight neonates. *Acta Med Iran* 2013 May 30;51(5):297-302.
31. Fernandez Jonusas S, Ceriani Cernadas JM. The effects of arterial hypertension during pregnancy on birth weight, intrauterine growth retardation and neonatal evolution. A matched case-control study. *An Esp Pediatr* 1999 Jan;50(1):52-56.

ANEXO I: Test neonatales

Tabla 6: Test APGAR.

	0 PUNTOS	1 PUNTO	2 PUNTOS
COLORACIÓN PIEL	Cianosis o palidez central	Cuerpo rosado con cianosis acra	Cuerpo totalmente rosado
FRECUENCIA CARDÍACA	Ausencia de latido	<100 lpm	>100 lpm
RESPIRACIÓN	Ausente	Llanto débil Hipoventilación	Llanto fuerte y vigoroso
TONO MUSCULAR	Hipotonía	Discreta flexión de extremidades	Extremidades flexionadas Movimiento activo
RESPUESTA A ESTÍMULOS	Sin respuesta	Quejido o muecas	Llanto, tos, estornudo, movimiento

Puntuación mínima: 0 puntos.

Puntuación máxima: 10 puntos.

Buen estado al nacimiento: >7 puntos.

Depresión neonatal moderada: 4-6 puntos.

Depresión neonatal grave: <3 puntos.

Tabla 7: Índice CRIB

FACTOR	SCORE
Peso al nacer (g)	
<1350	0
851-1350	1
701-850	4
</=700	7
Semanas de gestación	
>24	0
</=24	1
Malformaciones congénitas	
Ninguna	0
Sin riesgo agudo para la vida	1
Con riesgo para la vida ¹	3
Máximo exceso de bases en primeras 12 h (mmol/L)	
>-7	0
-7 a -9.9	1
-10 a -14.9	2
<-15	3
FiO₂ mínima en primeras 12 h	
<0.40	0
0.41 a 0.60	2
0.61 a 0.90	3
0.91 a 1	4
FiO₂ máxima en primeras 12h	
<40	0
0.41 a 0.80	1
0.81 a 0.90	3
0.91 a 1	5

¹ Excluidas las malformaciones letales.

ANEXO II: Criterios diagnósticos de las variables SEN1500

Tabla 10: Clasificación de Bell modificada para el diagnóstico de ECN.

<i>Estadio ECN</i>	<i>Signos sistémicos</i>	<i>Signos intestinales</i>	<i>Signos radiológicos</i>
<i>I A Sospecha</i>	Inestabilidad térmica	Residuo gástrico	Normal o íleo leve
	Apnea	Distensión abdominal	
	Bradycardia	leve	
	Letargia	Vómitos	
<i>I B Sospecha</i>	Ídem	Sangre oculta en heces	Igual que I A
		Abundante sangre en heces	
<i>II A Confirmada (leve)</i>	Ídem	Igual que I B	Dilatación, íleo, neumatosis intestinal
		+ Ausencia de ruidos intestinales	
<i>II B Confirmada (moderada)</i>	Ídem	Con o sin dolor abdominal	Igual que II A
		Igual que II A	
		+ Acidosis metabólica	
<i>III A Avanzada. Intestino intacto</i>	Ídem	+ Trombocitopenia	Igual que II B
		Dolor abdominal definido	
		Con o sin celulitis abdominal	
<i>III B Intestino perforado</i>	Ídem	Con o sin dolor abdominal	Igual que II B
		+ Signos de peritonitis generalizada	
<i>III B Intestino perforado</i>	Ídem	Abdomen muy doloroso y distendido	Igual que III A
		+ Ascitis definida	
<i>III B Intestino perforado</i>	Ídem	Igual que III A	Igual que III A
		+ Neumoperitoneo	

CID: coagulación intravascular diseminada

Tabla 11: Criterios clínicos de diagnóstico de corioamnionitis.

Fiebre materna +	Al menos dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">- Sensibilidad uterina- Leucocitosis materna- Taquicardia materna o fetal- Líquido amniótico purulento o maloliente
-------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

