

Cáncer cérvicouterino y embarazo. Experiencia de cinco años en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, C. M. La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social

■ Dr. Arturo Novoa Vargas,* Dra. Ma. Esther Padilla Cortez,** Dr. César Bacelis Castaño***

■ RESUMEN

De un total de 300 expedientes clínicos de mujeres embarazadas, 22 presentaron la asociación de cáncer más embarazo en un período de cinco años, siete fueron excluidas en el estudio. Quince pacientes con el diagnóstico de CaCu y embarazo, fueron vistas en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, C. M. La Raza del IMSS, en un período comprendido del 1o. de enero de 1988 al 31 de diciembre de 1992. La aparición temprana de la menarca y vida sexual activa iniciada antes de los 15 años, la multiparidad y el tabaquismo intenso adquieren un papel muy importante en la mujer mexicana como factores predisponentes para CaCu. La colposcopia con biopsia dirigida del cérvix, es el procedimiento diagnóstico de elección, con 99.5% de confiabilidad en la mujer embarazada. En los 15 casos estudiados, la estirpe epidermoide fue la única encontrada en nuestras pacientes. La edad del embarazo en que se hizo el diagnóstico fue en la gran mayoría de las pacientes en el primer trimestre de la gestación. Sólo en tres pacientes (20%) se encontró lesión visible, lo que apoya la necesidad de realizar pesquisa del

CaCu durante el embarazo, tomando muestra rutinariamente del Papanicolaou. Las etapas preinvasoras e invasoras tempranas durante el embarazo son altamente curables. Se observó peor pronóstico por invasión y recaída temprana en las pacientes, en comparación con las no embarazadas etapa por etapa. Por lo tanto el cáncer cérvicouterino sí modifica su pronóstico de sobrevivencia al estar asociado con embarazo, lo anterior respaldado en la revisión de la literatura al respecto, siendo estadísticamente significativa la presencia del embarazo como factor de recaída temprana por mayor agresividad invasora de la neoplasia, comparándola con la no embarazada.

(Novoa V, A y col.: *Cáncer cérvicouterino y embarazo. Experiencia de cinco años en el Hospital de Ginecoobstetricia No. 3, C. M. La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ginec Obst Mex 1999; 67:565*).

■ SUMMARY

Of the 300 clinical files of pregnant women, 22 were associated with cancer plus pregnancy in 5 years. Of them 7 were excluded in the work. 15 patients with CaCu and

pregnancy were studied in the Gineco-Obstetric Hospital No. 3 C.M. La Raza of the IMSS México City in a period since 1st of January 1988 to 31st December of 1992. Early menarchia and sexual life, take an important role in the Mexican women as predisponent factors, multideliver and tobacco too. The colposcopy with manage cervix biopsy is the election method of diagnosis, with 99.5% of confiability. In the 15 patients, the estirpe was epidermoid cancer in all of them. The diagnosis of pregnancy age made in the first and third trimestry of gestation. Only in 3 patients (20%) were founded visible lesion, this renance the necessity of make detection of CaCu during the pregnancy, because we will can found the cases in preinvader stages or early invader, that cure highly, like the cases seen in this work. Stages preinvader and early invaders during the pregnancy are highly curatives. We concluded that they have worst prognosis of survive, agresivity and early relapse in patients with pregnancy stage by stage. The last because in the Historical Literature review about this topic, there was stadistical relevance about pregnancy in the women with CaCu, using our work

* Médico Adscrito al Servicio de Oncología.

** Médico Residente del 3er. año de Gineco-Obstetricia.

*** Jefe del Servicio de Oncología

for reference. CaCu does change his prognosis associated with the pregnancy.

(Novoa V., A. y col.: *Cervicouterine cancer and pregnancy. Five year experience at Hospital de Ginecoobstetricia No. 3. C.M. La Raza Instituto Mexicano del Seguro Social. Ginec Obst Mex 1999; 67:565*).

El cáncer cérvicouterino (CaCu) asociado con embarazo es poco frecuente, informado de 0.07-0.12%.¹⁻⁴

Las lesiones preinvasoras (como la N.I.C.) e invasoras tempranas del cérvix (etapas IA, IB y IIA) son asintomáticas en 18% de los casos.^{2,5}

El sistema inmunológico posee la habilidad de reconocer antígenos no propios y de detectar células con potencial maligno, que pueden surgir de una mutación somática.

Mecanismos no bien comprendidos y falta en la respuesta inmune, indudablemente juegan un papel muy importante en el desarrollo de las neoplasias en el humano.⁶

Existen dos eventos en la mujer en los que su sistema inmunológico de defensa los reconoce como propio sin ser agredidos, estos son el embarazo y el cáncer.^{6,7} Durante el embarazo normal, se ha comprobado que el sistema inmunológico de la madre se encuentra alterado.⁷

Desafortunadamente, los mecanismos que aseguran la sobrevida del feto durante el embarazo, presumiblemente favorecen el progreso del cáncer, sin embargo, el embarazo parece reaccionar exclusivamente a los antígenos fetales.⁶

Se ha demostrado inmunodeficiencia durante el embarazo a algunos antígenos extraños, incluyendo a aquellos presentes en

las células tumorales del cérvix y de la mama.⁸⁻¹⁰

Estudios recientes han comprobado igual incidencia de cáncer en mujeres embarazadas que en la población general durante los años de vida reproductiva.^{2, 4, 7, 10, 11}

Hoy por hoy, no ha sido posible demostrar categóricamente y estadísticamente en forma significativa que el embarazo afecte el pronóstico de la paciente con CaCu.

MATERIAL Y MÉTODOS

De un universo de trabajo de 300 expedientes de mujeres gestantes, 22 de ellos coincidieron con cáncer cérvicouterino, siete de estos fueron excluidos por parámetros incompletos en la revisión, quedando 15 pacientes con diagnóstico confirmado de CaCu y embarazo en un período de cinco años, comprendido del 1o. de enero de 1988 al 31 de diciembre de 1992.

Los criterios de inclusión fueron: Toda aquella paciente con diagnóstico confirmado por biopsia de cérvix de CaCu que coincidiera con embarazo o en su puerperio inmediato, atendidas en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 C.M. La Raza, del IMSS.

Teniendo como criterios de exclusión: Pacientes en quienes no fue posible recabar todas las variables estudiadas como factores de riesgo para cáncer y ginecoobstétricos, así como en aquellas que no se obtuvo confirmación histológica, clasificación o estadificación clínica adecuada.

A todas las pacientes se les efectuó historia clínica completa, exploración ginecológica, incluyendo Papanicolaou y biopsia del cérvix. El diagnóstico de embarazo fue en todos los casos por medio de exploración física, prueba inmunológica de embarazo y ultrasonido obstétrico.

Se solicitaron estudios prenatales que incluyeron: Biometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina, VDRL, grupo sanguíneo y Rh.

El diagnóstico definitivo para CaCu sin lesión visible fue realizado con biopsia dirigida por colposcopia en la mayoría de los casos (11 pacientes), en las demás se realizó biopsia por medio de visión directa con pinza de "sacabocado".

La etapificación clínica se llevó a cabo en todos los casos a través de la "Clínica conjunta", avalada por dos o más médicos oncólogos. Se utilizó la clasificación emitida por la Federación Internacional de Gineco-Obstetricia (FIGO) de 1995.¹²

Las variables a estudiar fueron: Edad, antecedentes ginecoobstétricos, tabaquismo, asociación a virus de papiloma humano, edad de embarazo al momento de hacer el diagnóstico de cáncer, edad de la interrupción y vía del mismo.

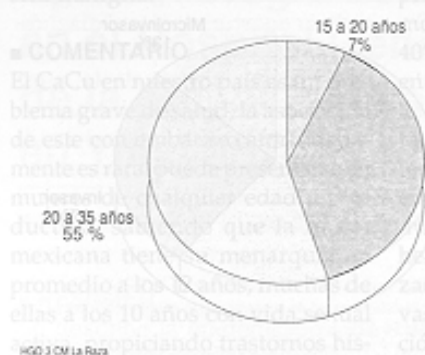
El análisis estadístico fue realizado por medio de porcentajes graficados con barras y sectores, utilizando el programa Harvard Graphics, versión 2.3 y el programa en Software de BMDP Statistical, de Dixon, W.J, pp. 229-970. Berkeley California: University of California. Press, 1988.

RESULTADOS

Un total de 300 expedientes clínicos de mujeres gestantes fueron revisados en el archivo del H.G.O. No. 3 del C.M. La Raza del IMSS, de estos, 22 con diagnóstico de cáncer cérvicouterino y embarazo. Se excluyeron cinco por manejo fuera de la Unidad y dos por no contar con los resultados histopatológicos para confirmar diagnóstico de malignidad.

De 15 de los casos, el rango de edad osciló entre 18 y los 37 años, con una media de 27.5 años. El 7% se

Figura 1



CaCu y embarazo. Edad de las pacientes

halló en la segunda década de la vida, 55% en la tercera década y 38% en la cuarta década de la vida (Figura 1).

La edad promedio de la menarca fue de 13.2 años, siendo la mínima de 11 y la máxima de 15 años (Figura 2).

El inicio de la vida sexual se ubicó en un rango de 15 a 21 años, una media de 18 años, 40% tenían 10 años o menos de vida sexual activa; entre 10 y 20 años fueron 40% y más de 20 años el restante 20% (Figura 3).

En cuanto a número de gestaciones en 11 (75%) de las pacientes fue

mayor de cuatro, con un promedio de 5.4 gestas, en tres pacientes de dos a cuatro gestas (18%) y una paciente (7%) fue primigesta (Figura 4).

El tabaquismo demostró ser intenso (más de una cajetilla al día) en 35% de ellas; 15% lo declararon esporádico (menos de cinco cigarrillos por mes) y 50% hábito tabáquico negativo. Por lo tanto, en la mitad de nuestras pacientes se encontró tabaquismo positivo (Figura 5).

De las 15 pacientes estudiadas, el Papanicolaou fue positivo clase

Figura 3



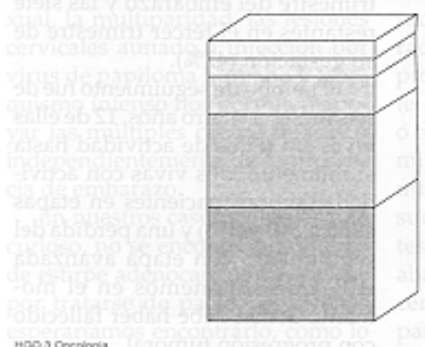
CaCu y embarazo. Vida sexual activa

V en 10 de ellas, se asoció la presencia de virus del papiloma humano (VPH) en siete casos. El diagnóstico de malignidad cervical se confirmó por medio de biopsia dirigida.

De los datos clínicos presentados, 76% (11 pacientes) cursaron asintomáticas; 24% de las pacientes con sangrado genital anormal y presencia macroscópica de lesión cervical exofítica (Figura 6).

La biopsia cervical demostró en nueve casos lesión preinvasora (N.I.C.); dos con CaCu microinvasor

Figura 2



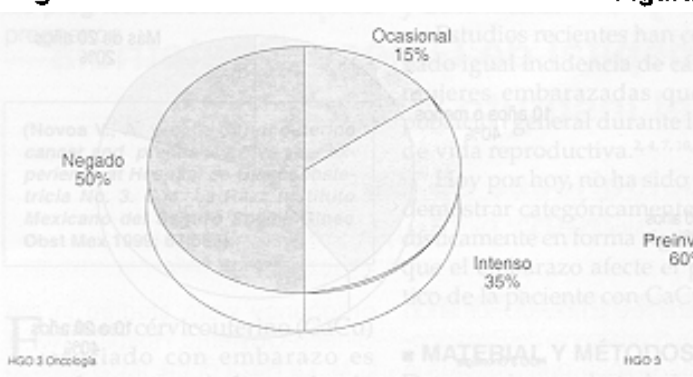
CaCu y embarazo. Menarca

Figura 4



CaCu y embarazo. Gestaciones

Figura 5



CaCu y embarazo. Tabaquismo

IA1; una paciente con CaCu 1B; una paciente en etapa IIB y dos pacientes en etapa IIB (Figura 7).

En todas las pacientes la estirpe histológica fue tipo epidermoide de células grandes no queratinizadas, no se encontró componente de adenocarcinoma.

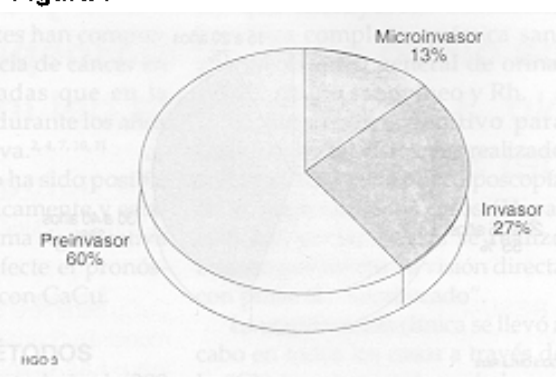
En las nueve pacientes en etapas preinvasoras (N.I.C) no se realizó manejo alguno durante su gestación. En dos pacientes en etapas microinvasoras (IA) con 31 y 32 semanas de gestación, se llevó seguimiento hasta la viabilidad del

producto para realizar en ambas cesárea-histerectomía obstétrica.

La paciente en etapa IB con edad gestacional de 37 semanas, obesa e hipertensa, se trató con radioterapia (RT) 5 mil rads, radioterapia externa y 2,500 rads en braquiterapia posterior a la cesárea; durante esta, se tomaron biopsias de ganglios ilíacos y aórticos, siendo positivos para malignidad.

Una paciente de 29 años de edad con CaCu IIB y embarazo de nueve semanas fue enviada a radioterapia, posterior a 1,000 rads se presentó

Figura 7



CaCu y embarazo. Diagnóstico histológico

muerte fetal, para realizar evacuación de la cavidad uterina y completar el manejo con radiaciones ionizantes.

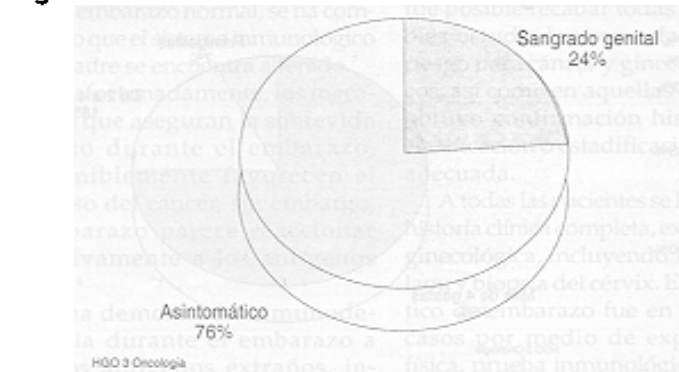
Dos pacientes con CaCu etapa IIB y embarazo, llegaron al Servicio de Urgencias del Hospital con sangrado genital activo, la primera, de 27 años de edad con embarazo de 32 semanas cayó en choque hipovolémico; el producto fue óbito y ella falleció. La segunda paciente, de 28 años de edad en la misma etapa se envió a manejo con RT, se perdió su seguimiento, suponemos por evolución natural de la enfermedad, que esté actualmente finada.

En ocho pacientes (53%) el diagnóstico se hizo en el primer trimestre del embarazo y las siete restantes en el tercer trimestre de su gestación (47%).

El tiempo de seguimiento fue de seis meses a cuatro años, 12 de ellas vivas sin datos de actividad hasta el momento, dos vivas con actividad tumoral (pacientes en etapas clínicas: IB y IIB) y una pérdida del seguimiento con etapa avanzada IIB, que suponemos en el momento actual debe haber fallecido con progresión tumoral.

Se analizaron histológicamente las placentas, sin encontrar

Figura 6



CaCu y embarazo. Manifestaciones clínicas

evidencia de actividad neoplásica maligna.

■ COMENTARIO

El CaCu en nuestro país es un problema grave de salud, la asociación de este con embarazo afortunadamente es rara, puede presentarse en mujeres de cualquier edad reproductiva, sabiendo que la mujer mexicana tiene su menarquia en promedio a los 12 años, muchas de ellas a los 10 años con vida sexual activa, propiciando trastornos histológicos a nivel del cérvix, favorecido por las infecciones virales y a traumatismos cervicales durante el coito y el trabajo de parto principalmente.

Lo anterior propicia que puedan pasarse por alto muchos de los diagnósticos de malignidad en mujeres embarazadas al obviar realizar el examen de Papanicolaou durante la gestación.

Como observamos en el estudio, no es indispensable que la paciente haya pasado los 40 años para presentar CaCu, las mujeres con lesiones preinvasoras, son en promedio cinco años menores que las que tienen cáncer invasor, lo que es acorde con el resultado de varios autores del tiempo de evolución de uno y otro oscila entre cinco y 10 años.^{1,2,5,8,11}

El inicio temprano de vida sexual, la multiparidad, las lesiones cervicales aunado a infección por virus de papiloma humano y tabaquismo intenso nos permiten apoyar las múltiples causas de CaCu independientemente de la presencia de embarazo.

En nuestros casos, como detalle curioso, no se encontró algún caso de estirpe adenocarcinoma, ya que por tratarse de pacientes jóvenes esperaríamos encontrarlo, como lo informa La Vecchia en sus casos.¹² Llama la atención que el grado de

diferenciación tumoral fue de mal pronóstico en todos los casos, siendo moderadamente diferenciado en 40% y pobremente diferenciado en 60% de los casos.

El curso clínico del CaCu durante el embarazo no varía con relación a la no embarazada, sin embargo, algunos autores informan mayor diseminación linfática y hematológica en la mujer embarazada dado al aumento del flujo vascular pélvico durante la gestación, aseverando que es difícil demostrar esto último por la gran variedad en cuanto a factores pronósticos del CaCu, edad del embarazo y respuesta inmune de la paciente.^{6,7,13} De lo anterior es lógico pensar que la mujer embarazada favorece la posibilidad de diseminación tumoral en menor tiempo.

En cuanto al tratamiento de las lesiones preinvasoras del cérvix durante el embarazo, no es indispensable llevarlo a cabo.¹⁴⁻¹⁶

Como tenemos descrito en nuestras normas del Servicio de Oncología y lo informado por otros autores, en las lesiones invasoras tempranas durante el embarazo (etapas IB y IIA) se tomará en cuenta la edad de gestación y las características clínicas de cada paciente: Si el embarazo es menor de 25 semanas se iniciará manejo con radiaciones o con histerectomía radical en bloque que incluye al producto.¹² En cuanto a la paciente, si es obesa, hipertensa, diabética o con cualquier enfermedad concomitante, se deberá optar por tratamiento con radiaciones, como sucedió en una de nuestras pacientes; si el tumor es mayor de 5 cm o abarca más de dos cuadrantes del cérvix, la paciente no es candidata para cirugía radical.

Si el embarazo es mayor de 25 semanas de gestación, se llevará a

cabo maduración pulmonar fetal y la resolución por medio de cesárea e histerectomía radical en el mismo tiempo quirúrgico. Si no es candidata para cirugía radical por los factores de riesgo arriba comentados, se realizará cesárea y posteriormente radioterapia con ciclo pélvico completo.^{17,18}

La gran ventaja de las pacientes en las que se efectuó cesárea fue el hecho de poder realizar exploración bajo visión directa de los ganglios con toma de biopsia del 1o. y 2o. relevo con el fin de saber el pronóstico de ellas o la necesidad de un manejo adyuvante; encontrando que en ellas, el informe histológico de los ganglios ilíacos y de los aórticos fue positivo para malignidad.

■ CONCLUSIONES

El cáncer cérvicouterino asociado a embarazo es una entidad rara en nuestro medio.

El embarazo no debe ser un factor para diferir un diagnóstico y un tratamiento oportuno en el CaCu.

Aunque nuestro estudio es pequeño en la muestra, faltará un mayor número de pacientes y años en su seguimiento, ya que es difícil asegurar que *per se* el embarazo en la mujer joven con CaCu tenga un peor pronóstico y una recaída temprana por su enfermedad, sobre todo si es diagnosticado al final de la gestación.

Hoy en día NO es posible CONFIRMAR un peor pronóstico de sobrevivencia en las pacientes con cáncer, secundario a mayor agresividad y diseminación del tumor en las pacientes jóvenes embarazadas, por lo anteriormente expuesto.

De lo anterior nos concretamos a realizar este informe en forma longitudinal, retrospectivo, de efecto a causa (casos y controles) observacional, confrontando los informes históricos de la literatura

al respecto, con nuestros casos encontrando que estadísticamente es significativa la presencia del embarazo para modificar la conducta del tumor maligno cervical ($p = 0.002$), con presencia de una recaída más temprana que la observada en la mujer no embarazada.

Existe una gran posibilidad de mejorar el pronóstico de sobrevivencia en nuestras pacientes con CaCu utilizando al embarazo como vía de entrada para su estudio, sobre todo en aquellas que presenten lesiones preinvasoras que son altamente curables.

Exhortamos a los médicos generales, familiares y ginecólogos a realizar oportunamente el diagnóstico de CaCu en las pacientes embarazadas a través de la toma rutinaria del Pap y en caso necesario, de una biopsia cervical a toda mujer, aunque esté embarazada.

■ REFERENCIAS

1. Disaia PJ, Creasman WT: *Cancer in pregnancy*. Clinical Gynecologic Oncology, 2nd edition, C.V. Mosby C., 1984: 428.
2. Hacker NF, y col: *Carcinoma of the cervix associated with pregnancy*. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 735.
3. Donald C, Doll Q, Scott y col.: *Antineoplastic agents and pregnancy*. *Seminars in Oncology* 1989; 16(5): 337-46.
4. Gómezpedroso J, Tenorio F, Aranda C, Novoa A, Bricio M: *Cáncer y embarazo*. *Gynecol Obstet Mex*. 1995; Suppl. 63(1): 22.
5. Hannigan E, Whitehouse H; Atkinson W, Becker S: *Cone biopsy during pregnancy*. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 450.
6. Glicher N, Depper B, Cohen CJ.: *Common aspects of immunologic tolerance in pregnancy and malignancy*. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 335.
7. Christopher J. Jolles: *Gynecologic cancer associated with pregnancy*. *Seminars in Oncology* 1989; 417-24.
8. Mitchell MS, Capizzi RL.: *Neoplastic Disease*, Burrow GN, Ferris TF: *Medical complications during pregnancy*. Third edition W.B. Saunders Co. 1988: 540.
9. Donegan WL, Spratt S. John: *Cancer and pregnancy*. 2nd edition, W. B. Saunders Co.; 1988: 679.
10. King R, Welch J, Martin J, Coulam CB: *Carcinoma of the breast associated with pregnancy*. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 228.
11. Hass JF.: *Pregnancy in association with a newly diagnosed cancer a population based in epidemiologic assessment*. *Int J Cancer* 1984; 34: 229.
12. Creasman T, William: *New Gynecologic Cancer Staging*. *Gynecologic Oncology* 1995; 58: 157-8.
13. La Vecchia C. y col.: *Invasive cervical cancer in young women*. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1149.
14. Mc Nulty B, Roberts W.: *Elective cesarean hysterectomy versus vaginal hysterectomy for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia*. *South Med J* 1987; 80: 984.
15. Thompson JD, Tosamsa MD y col.: *The surgical managements of invasive cancer of the cervical in pregnancy*. *Obstetricians and Gynecologists* 1974; Virginia, Sep: 4-7.
16. Benedet JL, Boyes DA, Nichols TM.: *Colposcopic evaluation of pregnant patients with abdominal cervical smears*. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 84: 517.
17. Herrera F, Ramírez E, Karchner S.: *Carcinoma cérvico-uterino y embarazo. Análisis de 15 casos*. *Ginecol Obstet Mex* 1965; 20: 483.
18. Mossman KL, Mill LT.: *Radiation risks in pregnancy*. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 237.
19. Normas del Servicio de Oncología del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3. C.M. La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F. 1995.
20. DeVita T, Vincent, Hellman Samuel, Rosenberg A. Steven. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5ª edición. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, E.U.; 1997: 1455-56.

Epidemiología de la preeclampsia-eclampsia en el Hospital General O'Horán. (Epidemiología de la preeclampsia-eclampsia de una muestra, en Yucatán)

■ Dr. Jaime Jesús Durán Nah,* Dr. José Couoh Noh**

■ RESUMEN

Se describe la epidemiología de la preeclampsia-eclampsia (P-E) en el Hospital General O'Horán (HGOH) de la ciudad de Mérida, Yucatán entre 1995 y 1998. Se incluyeron pacientes egresadas con diagnóstico de P-E en las que se midieron variables demográficas y clínicas que se analizaron con estadística descriptiva. Fueron 143 pacientes, 58 (41%) con preeclampsia y 85 (59%) con eclampsia, con edad promedio de 24.4 ± 7.3 y del medio rural en su mayoría (76%). La escolaridad de 79% fue hasta primaria. Fueron casadas 75%. El inicio de actividad sexual promedio fue de 18.8 ± 4.3 años. Veintisiete por ciento cursó sin control prenatal. Fueron primigestas (55%) y nulíparas (52%). La edad gestacional al momento de presentar P-E tuvo mediana de 38 semanas. Se observaron complicaciones en 30%. El tiempo de estancia en la UCI tuvo mediana de dos días. La mortalidad del grupo fue de 5%. P-E fue frecuente en mujeres de nivel socioeconómico bajo y control prenatal irregular. La evolución intrahospitalaria fue adecuada en la mayoría y la mortalidad baja.

Palabras clave: preeclampsia, eclampsia, epidemiología, mortalidad.

(Durán N., J.J. y col: *Epidemiología de la preeclampsia en el Hospital General O'Horán*. Ginec Obst Mex 1999; 67:571).

■ SUMMARY

The objective was to describe the epidemiology of preeclampsia-eclampsia (P-E) at the Hospital General O'Horán (HGOH) in Mérida, Yucatán, México, from 1995 to 1998. Patients with a discharge diagnosis of P-E were included. Their demographic and clinical data were ascertained. To analyze information, descriptive statistics were used. There were 143 patients. Preeclampsia was documented in 41% and eclampsia in 59%. The mean age of the group was 24.4 ± 7.3 years. It was found that 76% came from rural area. In 79% schooling was no more than elementary education. Seventy five per cent were married. Sexual life began at a mean age of 18.8 ± 4.3 years. There was no prenatal care in 27% of the cases. Fifty five per cent were primigravida and 43% multigravida. Nulliparity was docu-

mented in 52%. Two or more parities were documented in 48%. Complications were seen in 30%. Overall mortality rate was 5%, more frequent eclamptic patients. At the HGOH, P-E was frequently documented in women with both low socioeconomic status and fewer years of schooling. Prenatal care was also irregular. Clinical evolution was satisfactory in most of them, and the mortality rate was low, although it usually occurred in young eclamptic women.

Key words: preeclampsia, eclampsia, demography, mortality rate.

(Durán N., J.J. y col: *Epidemiology of preeclampsia-eclampsia at Hospital General O'Horán*. Ginec Obst Mex 1999; 67:571).

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) es causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal a nivel mundial.^{1,4} HIE describe todo un proceso sindrómico en el que uno de sus componentes, la preeclampsia, se presenta a partir de la vigésima semana de gestación.^{2,4,6} Las pacientes preeclámpticas tienen

* Maestro en Ciencias de la Salud y médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General O'Horán, Mérida, Yucatán.

** Médico especialista en Medicina Interna y ex Residente de Medicina Interna del Hospital General O'Horán.

propensión a convulsionar, momento en que el cuadro clínico es considerado como eclampsia.^{2,4} Esta se presenta en el embarazo tardío o en el puerperio temprano^{7,8} o tardío.⁹ Dada esta relación secuencial, el proceso es llamado preeclampsia-eclampsia o toxemia gravídica.⁶ Su incidencia en México no es conocida con precisión. Ayala⁵ estima que existe un caso por cada mil embarazos aunque su frecuencia puede ser mayor.⁶ Se reconocen factores asociados al proceso entre los que la edad, ser madre soltera y primigravidez entre otros, son considerados como tales.^{1,2} Este último predispone hasta seis veces más a su desarrollo.² Afecta todos los sistemas orgánicos sin distinción.^{2,5} Entre los más, está el sistema nervioso central cuyas complicaciones suelen ser causa de elevada morbilidad y mortalidad.⁷ P-E es la primera causa de mortalidad materna en México,^{5,7} de hecho, en algunos hospitales explica hasta 25% de los decesos.⁵

En los últimos cuatro años, hemos observado que P-E es un problema de salud relativamente frecuente en el HGOH. Por ello, creemos importante describir las características epidemiológicas de una muestra retrospectiva.

■ MATERIALES Y MÉTODOS

El servicio de Ginecobstetricia del HGOH atiende anualmente un promedio de 2,600 a 3,000 nacimientos en mujeres enviadas de diferentes puntos geográficos de los Estados de la Península de Yucatán; predominantemente del Estado del mismo nombre. Las que cursan con P-E son ingresadas a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para el manejo de la fase aguda, especialmente las pacientes con preeclampsia severa y cuando menos 95% de los casos de

eclampsia. Para la presente revisión se incluyeron los expedientes de aquellas egresadas de la UCI, entre el uno de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1998, con diagnóstico de P-E. Para el diagnóstico de preeclampsia se consideró la existencia de hipertensión arterial sistémica y la de cuando menos uno de los siguientes datos: Proteinuria $\geq$ a 0.5 g en orina de 24 horas o edema generalizado. Por hipertensión arterial sistémica se consideró a la elevación de la presión arterial diastólica y sistólica cuando menos 15 y 30 mm Hg respectivamente por arriba del valor basal al inicio del embarazo y registrado a partir de la vigésima semana de gestación.² De no tener registro previo de presión arterial se consideró que esta fuera $\geq$ 140/90 mmHg al momento de ingresar al hospital con o sin signología local o sistémica agregada.² Para el diagnóstico de eclampsia se consideraron, además de los criterios para preeclampsia, el de crisis convulsiva ante, intra o posparto, este último, entre cero horas a seis días de evolución,^{2,8,9} que cursara con o sin estado de coma y sin relación con enfermedades neurológicas primarias como epilepsia, enfermedad meníngea infecciosa, neoplasia cerebral o hemorragia cerebral no relacionada con P-E. Se consideró excluir mujeres con P-E conocidas como diabéticas, con hipertensión arterial crónica u otras enfermedades crónicas degenerativas y a aquellas con preeclampsia que no fueron tratadas en la UCI y eliminar a pacientes cuyos diagnósticos fueran cambiados en el curso de su estancia hospitalaria o al momento de ser egresadas.

Las variables consideradas fueron la edad, procedencia, estado civil, escolaridad, edad de inicio de

la actividad sexual, control prenatal, su duración, gestación, paridad, semanas de gestación al momento de desarrollar P-E, criterios diagnósticos de P-E, de complicaciones y desenlace del evento. Se definió estado civil a la mujer soltera, casada o que convivió con su pareja en unión libre. Por control prenatal: si tuvo o no cuidado del embarazo a cargo de un médico general o ginecoobstetra. Se tomó como duración del mismo, si se llevó sólo en el primer trimestre, el primero y segundo trimestres, el último trimestre, todo el embarazo o de manera irregular, considerando esto último, como $\leq$ cinco consultas. Por escolaridad al grado alcanzado, que se categoriza como analfabeta, con primaria, secundaria, preparatoria y estudios superiores. Por desenlace, al deceso o mejoría durante la estancia en la UCI. Para el análisis de la información, las variables nominales fueron presentadas como frecuencias, proporciones, porcentajes y razones. Las numéricas con medidas de tendencia central y de dispersión. Las medias estimadas se analizaron con *t* de Student para una muestra de IC de 99%. Para el análisis de variables como número de complicaciones y decesos, se dividió a las pacientes (*n* = 143) en grupo con preeclampsia y grupo con eclampsia. Las proporciones obtenidas fueron tratadas con χ^2 o prueba exacta de Fisher para proporciones independientes aplicando IC de 95% al punto estimado.

■ RESULTADOS

No todos los expedientes fueron encontrados, especialmente los de los dos primeros años por lo que se revisaron 143, de los cuales correspondieron 18 a 1995; 24 a 1996; 54 a 1997 y 47 a 1998. La mayor parte de las pacientes radicaban en Yucatán al

Tabla I

Preclampsia-eclampsia. Frecuencia por intervalos de edad (n = 143)

Intervalo	Número de pacientes	Frecuencia (%)
14-18	35	24
19-23	44	31
24-28	28	20
29-33	13	9
34-38	16	11
39-43	7	5
Total	143	100

momento de manifestar P-E. Uno de los casos ingresó con síndrome icterico considerado inicialmente como síndrome de HELLP resultando finalmente un síndrome de anemia hemolítica autoinmune más P-E. Fue incluido en esta revisión debido a la evolución aguda del proceso hemolítico. Aun cuando se definió excluirlas, no se documentó caso alguno de diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica u otra patología crónico-degenerativa más P-E. No se eliminó caso alguno. La edad del grupo varió entre 14 y 43 años, $\bar{x}$ de 24.4 ± 7.3 (IC 99% 22.8 a 26). La tabla I muestra la distribución de P-E por intervalos de edad.

Procedieron del medio rural 95 pacientes (66%) y 48 (34%) de alguna de las ciudades de la Península que cuentan con servicios hospitalarios suficientes para la atención de pacientes gestantes (Mérida, Valladolid y Tizimin en el Estado de Yucatán, Cancún en el Estado de Quintana Roo, Campeche y Ciudad del Carmen en el Estado de Campeche). Fueron casadas 107 (75%), solteras 16 (11%) y cohabitando en unión libre 16 (11%). No se documentó el estado civil de cuatro (3%). En cuanto a escolaridad 24 (17%) fueron analfabetas, 89 (62%) tuvieron algún grado de primaria, en tanto que en 20 (14%) se informó algún grado de escla-

ridad secundaria o superior. No se documentó esta variable en diez (7%) casos.

El inicio de la vida sexual tuvo una $\bar{x}$ de 18.8 ± 4.3 (IC 99% 17.9 a 19.7). La tabla II muestra la distribución de esta variable por intervalos de edad.

No tuvieron control prenatal 39 (27%) y de aquellas que sí lo llevaron en algún momento de la gestación, 25 (17%) lo hicieron durante todo el embarazo, 30 (21%) durante los primeros dos trimestres, ocho

(6%) sólo el último trimestre y 33 (23%) de manera irregular. En ocho (6%), no se documentó esta variable.

Fueron primigestas 78 (55%) y multigestas 62 (43%) no se documentó la gestación en tres (2%). Su frecuencia varió entre uno y 15, mediana de 1, rango intercuartílico (RI) de 1 a 3. Setenta y cinco (52%) tuvieron paridad cero y 68 (48%) paridad ≥ 2 . La frecuencia varió de 0 a once, mediana de cero, RI 0 a 3. En 22 casos (15%) se documentó algún aborto. Estos variaron entre uno y cuatro. A 66 pacientes (46%) se les efectuó cesárea como método de interrupción del embarazo, en tanto que 77 (54%) tuvieron parto vaginal.

La edad gestacional al momento de presentar P-E varió entre 20 y 41 semanas, mediana de 38, RI de 32 a 40. Al considerar el promedio, éste fue de 35.8 ± 4.4 (IC 99% 34.9 a 36.7). Los datos por intervalos de edad se muestran en la tabla III.

Tabla II

Preclampsia-eclampsia. Inicio de vida sexual por intervalos de edad (n = 143)

Intervalo	Número de pacientes	Frecuencia (%)
13-17	68	48
18-22	54	38
23-27	15	10
28-32	4	3
33-37	1	< 1
38-43	1	< 1

Tabla III

Preclampsia-eclampsia. Edad gestacional al momento de presentar P-E (n = 143)

Semanas de gestación	Número de pacientes	Frecuencia (%)
20-23	1	< 1
24-27	2	< 2
28-31	24	17
32-35	24	17
36-39	40	28
≥ 40	38	27
NI	14	10

NI: No informado

Tabla IV

Preeclampsia-eclampsia. Tipo y frecuencia de complicaciones

Complicaciones (*):

	Preeclampsia (n = 58)	Eclampsia (n = 85)	Total de pacientes	(%)
S. HELLP	6	9	15	10
IRA	3	8	11	8
CID	3	2	5	3
Neumonía	1	4	5	3
Edema pulmonar	4	1	5	3
Hipovolemia	4	0	4	< 3
DPP	3	0	3	2
Edema cerebral	0	3	3	2
Amniotisis fugaz	2	0	2	< 2
Infarto cerebral	0	2	2	< 2
SIRPA	1	1	2	< 2
Miocardioinfarto	1	0	1	< 1
HC	1	0	1	< 1
SHH	1	0	1	< 1
PR	0	1	1	< 1
Sepsis	0	1	1	< 1

S: Síndrome, IRA: Insuficiencia renal aguda, CID: Coagulación intravascular diseminada, DPP: Desprendimiento prematuro de placenta, SIRPA: Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, HC: Hemorragia cerebral, SHH: Síndrome urémico hemolítico, PR: Paro respiratorio.

(*) Un paciente pudo tener más de una. (†) del embarazo.

Se documentó preeclampsia en 58 (41%) y eclampsia en 85 (59%) casos. El diagnóstico de preeclampsia se hizo con tres criterios en 47 (81%) y con dos en once (19%). Se diagnosticó eclampsia con cuatro criterios en 64 (75%) casos y con tres en 21 (25%) faltando en estos, el criterio de proteinuria. Eclampsia anteparto se documentó en 72 (85%), intraparto en dos (2%) y posparto en once (13%) casos.

La evolución clínica intrahospitalaria se complicó en 43 (30%) de las que 23 (16%) fueron preeclápticas y 20 (14%) eclápticas, observando mayor tendencia a las complicaciones en el primer grupo aunque sin significancia estadística ni clínica respecto al grupo de eclápticas (χ^2 3.53, $P = 0.06$, IC 95% 0.98 a 4.71). Las más frecuentes se muestran en la tabla IV. El tiempo de estancia en la UCI varió de uno a 36 días, mediana 2, RI de 1 a 3 días. Fallecieron siete pacientes (5%) de las cuales cinco

(<4%) fueron eclápticas y dos preeclápticas, no se observó significancia estadística ni clínica entre ambos grupos ($\chi^2 = 0.07$, $P = 0.78$, IC 95% 0.10 a 3.5) respecto a esta variable.

Tabla V

Preeclampsia-eclampsia. Características epidemiológicas de las pacientes que fallecieron (n = 7)

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Característica							
Diagnóstico	EP	EA	EA	EA	PRE	PRE	EA
Edad (años)	20	23	24	26	26	35	43
Procedencia	R	R	R	Cd	R	Cd	R
Estado civil	C	NR	UL	C	C	C	C
Escolaridad	A	PC	PC	PC	PC	NR	A
Inicia vida sexual (edad)	18	NR	NR	15	15	17	40
Control prenatal	No	No	NR	IRR	IRR	No	NR
Gestaciones	1	1	1	3	3	5	2
Paridad	1	0	0	2	3	5	0
Semanas de gestación(*)	32	40	NR	40	39	32	40

EP: eclampsia posparto, EA: eclampsia anteparto, PRE: preeclampsia, R: rural, Cd: Ciudad, NR: No referido, C: casada, UL: unión libre, A: analfabeta, PC: primaria completa, IRR: irregular, (*) Al momento de presentar P-E.

El promedio de edad de este grupo fue de 28.2 ± 8 y las causas documentadas de defunción fueron coagulación intravascular en cinco (4%), síndrome de HELLP en cuatro (3%) e insuficiencia renal aguda en cuatro (3%). Sus características clínicas y demográficas se muestran en la Tabla V.

■ DISCUSIÓN

Esta revisión ha descrito algunas variables demográficas y clínicas de la P-E en pacientes del HGOH y creemos que es el primer informe regional con una muestra de tamaño considerable.

P-E sigue siendo un importante problema de salud tanto en México^{5,6,10} como en países desarrollados,^{1,3,11} aunque en estos la incidencia anual y la mortalidad son mucho más bajas que las que informa nuestro país.^{5,10} La frecuencia en el ámbito hospitalario local es elevada y va en aumento como lo demuestra el hecho de tener un promedio de 35 casos por mes, lo que significaría cuando menos 400 anualmente. Importante se vuelve esta cifra si consideramos

la existencia de programas de atención prenatal ofrecidos por las instituciones de salud pública, indicativo de que su eficiencia podría no ser la esperada por diferentes causas, algunas de ellas de tipo sociodemográfico. Un estudio revela que por razones de este tipo, culturales y geográficas entre otras, el control prenatal es llevado de manera irregular o poco frecuentemente.¹² Esta tendencia en la mujer embarazada no es privativa de nuestro país ya que en el Reino Unido hasta 3% de los casos de eclampsia no lo llevan.¹¹ En nuestra serie predominaron las pacientes con el perfil descrito que llevaron control prenatal inadecuado.

Los factores de tipo sociodemográfico no son considerados como de riesgo por algunos autores¹³⁻¹⁵ en tanto que para otros, sí lo son.¹⁰⁻¹² La afirmación se sustenta al observar que la prevalencia de P-E es baja en países con condiciones de vida preferentes en los que, por ejemplo, la atención prenatal es llevada de manera regular.¹¹ Una encuesta mexicana revela que 84% de las mujeres gestantes con las características antes descritas, utiliza irregularmente ese tipo de servicios.¹² Reforzando el papel preventivo del cuidado prenatal se observa mediante análisis de regresión logística, que menos de dos visitas prenatales aumenta hasta seis veces la probabilidad de presentar eclampsia.¹³ Si a ello se conjunta la observación de Sibai y colaboradores¹⁵ de que la hipertensión sistólica antes de la vigésima semana de gestación en mujeres nulíparas jóvenes es predictiva de P-E, explicaría entonces la libre evolución del proceso al no ser detectado y tratado oportunamente.¹⁵ Por otra parte y contraponiéndose a esta postura, está la serie

de Douglas¹¹ en la que 71% de las eclámpticas exceden el patrón de atención prenatal sugerido. Lo que podría ser un hecho, es que ese tipo de factores de una u otra forma parecen necesarios para la evolución clínica del proceso. Nosotros asumimos sin conceder, que si ese tipo de factores fueran de riesgo o estuvieran asociados a P-E, quizá influirían de manera circunstancial al "montar el escenario" para que se den los cambios fisiopatológicos que inducen al desarrollo del proceso.

La frecuencia de P-E es variable. Estados Unidos informa una tasa anual de 26 casos de preeclampsia y de 0.56 casos de eclampsia por 1,000 nacimientos con franca tendencia a disminuir en los últimos años.^{1,13} Frecuencia semejante para eclampsia informa el Reino Unido.¹¹ En México no hay cifras precisas al respecto aunque de manera indirecta se interfiere que es alta. Para eclampsia, López-Llera⁷ informa para un solo hospital una prevalencia de 45 casos/año, mientras que Velasco y cols.¹⁰ citan indirectamente 2,000 casos/año de P-E en hospitales de seguridad social.

En los cuatro años que abarcó la presente revisión, la frecuencia de P-E fue de 36 casos por año para una tasa de doce a 14/1,000 nacimientos que puede ser aún mayor dado que este estudio informó únicamente a pacientes tratadas en la UCI. P-E se presentó con mayor frecuencia en gestantes de 14 a 23 años, datos que coinciden con los de otros autores.^{12,14} La edad se considera un factor de riesgo especialmente en los extremos de la vida reproductora.^{2,14} Las mujeres ≤ 15 años tienen casi tres veces más riesgo de desarrollar preeclampsia, en tanto que para eclampsia el riesgo es hasta cinco veces mayor

cuando la edad es de 15 a 20 años, y es menor en aquellas que tienen entre 25 y 35, edad esta última a partir de la cual la frecuencia tiende a incrementarse.¹ Una serie informa que las mujeres > 34 años no presentan mayor frecuencia de P-E que las más jóvenes.¹¹ Otra,¹⁶ menciona que la edad ≥ 35 pero no < 20 años es relevante factor de riesgo. Varios estudios,^{13-15,17,18} mediante análisis de regresión logística, no encuentran la edad como tal. Estas divergencias pueden ser el resultado en parte de las limitaciones impuestas por los diseños utilizados en la investigación de factores de riesgo, a las diferencias en el tamaño de las muestras estudiadas, a los criterios de inclusión o a los sesgos de referencia, entre otros.

P-E no parece tener preferencia sobre las razas.^{1,14,15} Hay inconsistencia en los datos que tratan de definir si esta variable es factor predisponente para el desarrollo del proceso, que parece tener mayor tendencia a presentarse en mujeres de raza negra,^{14-16,18} resultados hasta ahora discutibles debido a la influencia que sobre la misma ejercen variables confusoras como hipertensión arterial y obesidad. En la serie de Abi-Said y cols.¹³ esta variable, si bien no tiene significancia nominal, sí parece confirmar su importancia como predictor. En el presente estudio aun cuando no fue tomada como variable relevante, una proporción considerable de casos fue de raza maya, hecho tomado con base en que 56% de los casos tuvieron los dos apellidos de este origen. No obstante, esto puede deberse al sesgo de referencia.

Fueron casadas tres cuartas partes de los casos. Así mismo, llamó la atención la temprana edad en que iniciaron su actividad sexual. En dos series^{14,15} el estado

marital no tiene significancia como factor de riesgo asociado, pero en otra la soltera tiene mayor riesgo de presentar P-E en comparación con la casada¹. Respecto a la actividad sexual temprana, esta no parece ser factor de riesgo asociado pero sí la frecuencia de exposición preconcepcional al semen de la misma pareja. P-E se relaciona inversamente con la exposición a este fluido, postulándose que el contacto frecuente con antígenos espermáticos de la misma pareja, produce un estado de "inmunidad" contra el proceso.¹⁶ Una proporción considerable de pacientes de la presente serie se embarazó antes de los 18 años de edad lo que puede tomarse como mínimo tiempo de exposición a los antígenos espermáticos de su pareja. No se documentó el número de estas, variable a la que también se le imputa ser factor de riesgo.¹⁶

La asociación de primigravidez, multigravidez, nuliparidad con P-E está documentada aunque los datos son contradictorios, más aún cuando se combinan con variables consideradas también como factores de riesgo.^{11,13-18} La primigravidez y la nuliparidad son consideradas como tales por algunos autores^{13,14} pero no por otros.^{11,16,18} En el caso de las nulíparas, el riesgo parece ser mayor cuando se trata de mujeres de raza negra.¹⁴ Abi-Said y Cols.¹³ encuentran que primigestas y nulíparas sin historia previa de aborto tienen mayor riesgo de eclampsia por lo que la variable aborto se considera "factor protector".¹³⁻¹⁶ Caritis y cols.¹⁷ documentar que la nuliparidad en pacientes diabéticas e hipertensas es predictora de preeclampsia. La multiparidad es considerada factor de riesgo cuando se conjunta con obesidad y antecedente previo de preeclampsia.¹⁸

En nuestro estudio fueron primigestas 55% y nulíparas 52% aunque ninguna tuvo diabetes o hipertensión arterial crónica. Una baja proporción de los casos tuvo algún aborto previo, situación que coincide con algunos de los informes antes mencionados.¹³ En más de la mitad de la muestra, P-E se presentó en la 35.8 ± 4.4 semanas de gestación, edad que coincidió con otros informes.^{14,18} Casi 50% requirió cesárea para la interrupción del embarazo, proporción muy por arriba del que se efectúa en mujeres sin P-E.¹⁷

La frecuencia de eclampsia tiende a ser mucho menor que la de preeclampsia.¹ En países europeos la primera es realmente baja y parece no haber cambiado con los años.^{3,11} En nuestra serie predominó el grupo de eclámpicas por razones de sesgo, debido a que la UCI del HGOH atiende la mayor parte de estas pacientes. Su tasa fue de siete/1,000 nacimientos, cercana a la real para el hospital por la razón antes citada que garantizó la captación de cuando menos 95% de las mismas. Eclampsia anteparto fue mucho más frecuente (85%) seguida de eclampsia posparto (13%), proporciones que coinciden en parte con informes previos.^{7-9,11}

P-E puede tener complicaciones severas. En la presente serie se observaron en 43 casos (30%) predominando ligeramente en el grupo de preeclámpicas aunque sin significancia estadística ni clínica entre grupos, sugiriendo que las complicaciones pueden desarrollarse por igual en uno u otro. Síndrome de HELLP, una complicación de P-E severa que se presenta en cuatro a 14% de los casos y que se acompaña de elevada

mortalidad materna y perinatal^{10,19} se documentó en 10%, proporción mucho mayor que la informada en dos series.^{11,19}

Tanto preeclampsia como eclampsia son procesos que conllevan riesgo de mortalidad aunque en esta serie la relación de una u otra con los decesos se dio por igual. La proporción fue baja (5%) e inferior a la de otras series^{7,10} pero mayor que la informada por Saflas¹ y Douglas.¹¹ Las causas de defunción fueron diferentes a las citadas^{7,10} aunque debe señalarse que a ninguna de ellas se le efectuó una tomografía de cráneo.

La estancia del grupo en UCI fue corta (uno a tres días), reflejando la pronta recuperación que se logra una vez desembarazadas y sin complicaciones agregadas.

En el HGOH, P-E continúa siendo un problema de salud en la mujer gestante. Aún no se ha determinado si los factores socio-demográficos considerados en la presente revisión son de riesgo para su desarrollo. Los datos aportados permitirían elaborar hipótesis de trabajo para identificarlas o determinar si algunas de ellas e incluso otras no consideradas, están actuando como tales en las mujeres gestantes la población regional y peninsular que desarrollan el proceso.

■ RECONOCIMIENTOS

Agradecemos a las autoridades médicas y administrativas del Hospital General O'Horán, a los jefes de departamento clínico, al personal médico y administrativo de los servicios de Medicina Interna, Terapia Intensiva y Archivo clínico, ya que su valiosa cooperación permitió la realización de la presente revisión.

■ REFERENCIAS

1. Safas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 460-5.
2. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689-712.
3. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: More than pregnant-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447-51.
4. Sibai BH. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257-65.
5. Ayala AR. Toxemia gravidica. Un problema multidisciplinario. *Gaceta Med Mex* 1991; 127: 215-9.
6. López-Llera MM. Generalidades sobre la toxemia del embarazo. En: López-Llera MM. La toxemia del embarazo. Lecciones básicas. Hipertensión aguda de la gestación. México DF: Limusa-Noriega Editores, 1993: 17-45.
7. López-Llera M. Main clinical types and subtypes of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 4-9.
8. Miles JE, Martin JN, Blake PG, Perry KG, Martin RW, Meeks GR. Postpartum eclampsia: A recurring perinatal dilemma. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 328-31.
9. Lubarsky SL, Barton JR, Friedman SA, Nasredine S, Ramadan M, Sibai BA. Late postpartum eclampsia revisited. *Obst Gynecol* 1994; 83: 502-5.
10. Velasco-Murillo V, Navarrete-Hernández E, Cardona-Pérez JA, Madrazo-Navarro M. Mortalidad por preeclampsia-eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Med IMSS (Mex)* 1997; 35: 451-6.
11. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994; 309: 1395-400.
12. Martínez-González L, Reyes-Frausto S, García-Peña MC. Utilización adecuada de la atención prenatal en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública Mex* 1996; 38: 341-51.
13. Abi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-control study of the risk factors for eclampsia. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 437-41.
14. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237-41.
15. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 642-8.
16. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev* 1997; 19: 218-32.
17. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, Van Dorsten P, Klebanoff M, et al. Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 946-51.
18. Stone JL, Lockwood CH Jr, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 357-61.
19. Sibai B, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets): Subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 125-9.

Tendencias de la mortalidad perinatal en el Instituto Nacional de Perinatología

■ Dra. Ma. Antonieta Rivera Rueda,* Dra. Irma Coria Soto,* Mtra. Marcela Zambrana Castañeda,*
Dr. Ernesto Castelazo Morales,** Dr. José Roberto Ahued-Ahued***

■ RESUMEN

El objetivo de este estudio es el de conocer el comportamiento anual de las tasas crudas de mortalidad fetal y neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología, en el período comprendido de 1987 a 1997, así como las tasas específicas por peso al nacer, edad gestacional, causa básica de defunción, preventibilidad e identificación de problemas de estructura y proceso, éstos últimos como elementos de calidad de la atención médica, a través del análisis que el Comité de Mortalidad Perinatal realiza de cada una de las muertes perinatales que ocurren en la institución.

En el certificado de defunción basado en lineamientos de la Organización Mundial de la Salud, se consignaron: antecedentes maternos, evolución del embarazo, atención del parto, datos del producto, hallazgos de necropsia, resultados de cultivos, causas básicas de defunción de origen materno y fetal/neonatal, preventibilidad e identificación de problemas de estructura y/o proceso. La información se capturó en programas de cómputo y el análisis de la información se expresó en tasas.

La tasa de mortalidad fetal en 1987 se informó en 17.67 x 1,000 nacidos y en 1997 en 21.05 x 1,000 na-

cidos con una tendencia al alza en 1992 y posteriormente en descenso. La tasa de mortalidad neonatal descendió de 42.82 a 17.34 x 1,000 nacidos vivos. Las tasas en ese mismo lapso más elevadas se observaron en los productos de menor peso y edad gestacional. La causa de defunción más frecuente de origen materno tanto en muerte fetal como neonatal es la ruptura prematura de membranas y como causa de origen fetal la hipoxia anteparto y en los neonatos la prematuridad e inmadurez. El porcentaje de muertes prevenibles ha disminuido encontrándose por debajo de 10%.

La mortalidad perinatal en el Instituto ha disminuido de 1987 a 1997 a expensas de la tasa de mortalidad neonatal. Mejorar la calidad de la atención, enfocándose fundamentalmente en los problemas de proceso, permitirá que las tasas de mortalidad prevenible disminuyan.

Palabras clave: mortalidad fetal, mortalidad neonatal, mortalidad perinatal, preventibilidad, calidad de la atención.

(Rivera R, M.A. y col: *Tendencias de la mortalidad perinatal en el Instituto Nacional de Perinatología*. Ginec Obst Mex 1999; 67:578).

■ SUMMARY

The purpose of this study is to address the yearly fetal, neonatal, crude death rates observed at the Instituto Nacional de Perinatología from 1987 through 1997, and the specific death rates for birth weight, gestation age, cause of death, avoidability, and structure and process failures as proxys to quality of medical care.

Data come from death certificates following the WHO criteria which includes the maternal medical history, pregnancy follow up, birth attendance, newborn characteristics, autopsy findings, microbiological results, basic cause of death (of both maternal and fetal/neonatal origin), death avoidability, and structure and process issues. The death certificates were analyzed by the Perinatal Mortality Committee and registered into a computerized database.

The fetal mortality rate during 1987 was 17.67 per 1000 births, whereas in 1997 it was 21.5 per 1000 births. There was an increasing tendency from 1987 to 1992, with the highest rate being 34.13 during 1992. After 1992 this rate shows a decreasing tendency.

The neonatal mortality rate decreased from 42.82 in 1987 to 17.34 per 1000 live births in 1997.

* Integrantes del Comité de Mortalidad Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F. México.

** Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Perinatología.

*** Director General del Instituto Nacional de Perinatología.

Solicitud de sobreiros: Dra. Ma. Antonieta Rivera Rueda. Departamento de Educación Continua, Instituto Nacional de Perinatología, Montes Urales 800 Lomas de Virreyes, México, Distrito Federal CP 11000.

The highest rates were observed among the newborns with the lowest birth weights and at the youngest gestational ages.

The most frequent cause of death of maternal origin, in both fetal and neonatal deaths, was premature rupture of membranes. As for the most frequent fetal cause of death was antepartum hypoxia, and among neonatal deaths prematurity and immaturity.

The percentage of avoidable perinatal deaths has declined dramatically from 27% in 1987 to less than 10% in 1996.

Perinatal mortality at the Instituto Nacional de Perinatología has decreased during the period under assessment, due to the reduction of the neonatal mortality rate.

Improving the quality of medical care focusing mainly on process issues will help lowering avoidable mortality rates.

Key words: fetal mortality, neonatal mortality, perinatal mortality, avoidability, quality of medical care.

(Rivera R, M.A. y col: *Perinatal mortality trends at the Instituto Nacional de Perinatología*. Ginec Obst Mex 1999; 67:578).

■ INTRODUCCIÓN

La mortalidad perinatal ha ido en decremento en las últimas décadas, especialmente en los países desarrollados y se considera que es un indicador confiable del grado de desarrollo de una nación, de la salud de la población y un reflejo fiel de la calidad de los servicios de salud.¹ En México la tasa de mortalidad perinatal ha descendido en los últimos años, al mismo tiempo que se han dado favorables cambios en otros indicadores de salud

como producto del desarrollo continuo de acciones y programas institucionales a la población abierta y derechohabiente de la seguridad social.² En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) a partir del año de 1984 se crea el Comité de Mortalidad Perinatal (COMOPER) que tiene por objetivo el identificar, mediante el análisis a profundidad y en forma confidencial, los factores que intervinieron en las muertes perinatales con el fin de proporcionar elementos para evaluar el nivel de calidad de los servicios de salud. El COMOPER reúne a un grupo multidisciplinario que incluye ginecoobstetras, neonatólogos, infectólogos, patólogos, genetistas e investigadores, con el fin de dictaminar las causas de muerte, asignar prevenibilidad e identificar problemas de estructura y proceso de cada una de las muertes fetales y neonatales que ocurren en el Instituto. En este artículo se da a conocer el comportamiento anual de las tasas de mortalidad fetal (TMF) y neonatal (TMN) en el INPer, en el período comprendido de 1987 a 1997, así como el análisis de las tasas de mortalidad fetal de 1987 al 1º semestre de 1997 y neonatal de 1987 al 1º semestre de 1996 según peso al nacer, edad gestacional, causa básica de defunción, prevenibilidad e identificación de problemas de estructura y proceso, como elementos de calidad de la atención médica.

■ MATERIAL Y MÉTODO

El COMOPER analizó las muertes neonatales y fetales que ocurrieron en el Instituto en los períodos anteriormente mencionados. Entendiéndose como muerte fetal a la muerte de un producto de la concepción, antes de su expulsión o extracción completa del cuerpo de su

madre, después de las 20 semanas de gestación independientemente del peso al nacimiento. La muerte neonatal se define como todo recién nacido vivo con más de 20 semanas de gestación independientemente del peso al nacer, que fallece durante los primeros 28 días de vida extrauterina.

El Comité de Mortalidad Perinatal en sesiones semanales capturó la información de los expedientes maternos y neonatales en un certificado de defunción basado en lineamientos de la Organización Mundial de la Salud, en donde se consignaron los siguientes datos:

1. Ficha de identificación con datos generales.
2. Datos socioeconómicos: estado civil, ocupación materna, escolaridad materna.
3. Antecedentes obstétricos: que incluye a los antecedentes perinatales (edad materna, embarazos, partos, abortos, cesáreas, hijos vivos, fecha de último evento obstétrico), control prenatal (número de consultas por trimestre del embarazo), la evolución del embarazo (con especificación de las complicaciones médicas y obstétricas) y la atención del parto.
4. Datos del recién nacido: número, sexo, calificación de Apgar al minuto y a los cinco minutos, somatometría (peso, talla, perímetro cefálico), edad gestacional de acuerdo a la fecha de última menstruación siempre y cuando fuera segura y confiable, o en su defecto por la valoración de Capurro y de Ballard al momento del nacimiento, y en caso de no ser confiables los datos anteriores por valoración de ultrasonido, fondo uterino o el determinado por el Departamento de Patología si se realizó la necropsia. En muerte fetal, el momento estimado de la misma (anteparto o transparto) y en muerte neonatal, el tiempo de sobre-

Tabla I

Tasas crudas de mortalidad perinatal por año
Instituto Nacional de Perinatología 1987-1997

AÑO DE NACIMIENTO	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
TMF	17.67	21.59	16.14	21.97	28.32	34.13	28.90	20.82	19.01	22.28	21.05
TMN	42.82	38.67	27.67	30.43	27.37	28.52	19.25	20.71	24.38	21.89	17.34

TMF = Tasa de mortalidad fetal x 1,000 nacidos.

TMN = Tasa de mortalidad neonatal x 1,000 nacidos vivos.

vida, 5. Hallazgos de necropsia e informe del estudio patológico de la placenta, 6. Resultados de cultivos, 7. Causas de defunción, especificando las causas básicas de defunción de origen fetal, neonatal y materna y 8. Dictamen de preventibilidad de cada uno de los casos y tipo de responsabilidad en caso de que existiera, e identificación de problemas de estructura y/o proceso.

En el rubro del dictamen de la muerte, si existen problemas de estructura o proceso se identificó el momento en que ocurrió y se especifica si fue en el período pre-

natal, transnatal, en el período neonatal inmediato, mediato o tardío.

Dentro de los problemas de estructura se contemplaron los relacionados con recursos humanos, recursos materiales y recursos tecnológicos.

Los problemas de proceso se agruparon en cuatro categorías: procedimiento diagnóstico, integración diagnóstica, tratamiento medicamentoso y por último problemas de manejo clínico.

La información se capturó en DBase III versión 3.1. El análisis se realizó utilizando el paquete SPSS versión 3.0. Se obtuvieron las tasas

de muerte específicas por peso, edad gestacional y causa.

Las defunciones se agruparon por peso al nacer en las siguientes categorías: < 1,000 g; 1,000-1,499 g; 1,500-2,499 g; 2,500-3,999 g y $\geq$ a 4,000 g y por edad gestacional en < 28 semanas, de 28-36 semanas; 37 a 41 semanas y $\geq$ a 42 semanas.

Las causas básicas de origen materno se agruparon de la siguiente manera: hipertensión materna, incompatibilidad a Rh, ruptura prematura de membranas y/o corioamnionitis, hemorragia anteparto, diabetes materna, pro-

Tabla II

Tasas de mortalidad perinatal específica por peso al nacer
Instituto Nacional de Perinatología 1987-1997

	1987		1988		1989		1990		1991	
	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN
< 1000	316.09	991.59	430.65	935.89	385.96	885.71	547.77	1000	581.92	945.94
1000-1499	143.61	490.68	131.14	402.51	148.38	363.63	86.02	388.23	130.43	350.00
1500-2499	19.18	66.30	26.96	91.56	21.15	56.42	30.95	55.28	33.73	34.91
2500-3999	3.09	3.49	4.00	2.96	3.17	2.18	3.72	3.74	5.09	3.89
$\geq$ 4000	6.99	7.04	44.77	15.62	6.09	24.53	9.52	0.00	0.00	0.00
	1992		1993		1994		1995		1996	
	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN*
< 1000	655.33	929.57	656.93	617.02	431.81	626.66	386.36	641.97	378.78	604.65
1000-1499	142.85	302.46	111.7	179.64	118.27	152.43	79.43	182.74	109.09	219.78
1500-2499	22.03	38.79	31.33	40.43	18.49	25.12	31.81	39.9	20.85	50.89
2500-3999	4.30	4.10	5.45	3.10	3.10	2.59	2.85	4.17	2.97	4.26
$\geq$ 4000	34.68	0.00	0.00	0.00	7.14	0.00	14.92	0.00	14.49	15.15

TMF = Tasa de mortalidad fetal x 1,000 nacidos.

TMN = Tasa de mortalidad neonatal x 1,000 nacidos vivos.

*Primer semestre

Tabla III

Tasas de mortalidad perinatal específica por edad gestacional al nacer
Instituto Nacional de Perinatología 1987-1997

	1987		1988		1989		1990		1991	
	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN
< 28	294.87	936.36	401.78	835.82	422.68	982.14	476.51	1000	611.84	966.1
28-36	51.81	166.12	63.54	164.82	55.82	122.10	71.96	129.67	66.58	121.91
37-41	3.82	4.41	4.34	4.77	2.86	3.44	3.15	4.04	5.04	2.92
≥ 42	3.90	0.00	25.00	12.82	0.00	25.00	18.98	19.35	27.02	0.00

	1992		1993		1994		1995		1996		1997
	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN	TMF	TMN*	TMF*
< 28	689.26	1000	788.46	909.09	553.39	1000	541.17	1000	552.23	1000.00	307.11
28-36	69.51	104.87	61.90	76.19	49.24	56.81	47.36	72.63	60.97	111.38	59.06
37-41	5.09	3.28	5.20	3.86	2.69	2.69	3.72	3.52	3.22	4.01	3.37
≥ 42	15.26	7.75	10.10	10.2	0.00	0.00	24.19	8.26	0.00	24.39	0.00

TMF = Tasa de mortalidad fetal x 1,000 nacidos.

TMN = Tasa de mortalidad neonatal x 1,000 nacidos vivos.

*Primer semestre

blemas de cordón, alteraciones morfológicas y funcionales de la placenta, infección de vías urinarias, incompetencia ístmico cervical, embarazo múltiple, se desconoce, ninguna aparente y otras.

Las causas básicas de origen fetal y/o neonatal se agruparon en los siguientes rubros: malformaciones congénitas, prematuridad, síndrome de dificultad respiratoria, isoimmunización a Rh, retardo en el crecimiento intrauterino/desnutrición, hipoxia/anoxia anteparto, hipoxia/anoxia intraparto, hipoxia/anoxia inespecífica, hipertensión pulmonar, hemorragia fetal/neonatal, infección posnatal, infección congénita, trastornos hematológicos, trastornos perinatales, se desconoce, otras.

■ RESULTADOS

En la Tabla I se muestran las tasas crudas de mortalidad fetal y neonatal en los diferentes años bajo estudio. En términos generales se observa una tendencia al incremento en la TMF hasta 1992 y

posteriormente se mantiene un descenso hasta 1997 llegando a 21.05 x 1,000 nacidos (N). La TMN muestra una tendencia a la disminución encontrando la más baja en 1997 siendo de 17.34 x 1,000 nacidos vivos (NV).

La Tabla II presenta las tasas específicas por peso al nacimiento. En las TMF se observa que en el grupo de los menores de 1,000 g existió un incremento hasta 1992 y posteriormente un descenso. A lo largo del tiempo se ha observado una disminución en las TMN a expensas de las muertes en los grupos de < de 1,000 g y de 1,000-1,499 g.

La Tabla III muestra las tasas de mortalidad perinatal por edad gestacional, observándose las más elevadas, tanto fetales como neonatales, en los menores de 28 semanas.

La Tabla IV presenta las tasas de mortalidad fetal por causas básicas de origen materno. Las causas con tasas más elevadas que han persistido a lo largo de los años son la hipertensión, la ruptura prematura

de membranas y/o corioamnionitis, la incompetencia ístmico cervical y el embarazo múltiple.

La Tabla V muestra las TMF por causa básica de origen fetal en la que predomina a lo largo de los años la hipoxia anteparto e intraparto.

La Tabla VI presenta las TMN por las principales causas de origen materno y las que han predominado a lo largo de los años son semejantes a lo observado para las muertes fetales y son la hipertensión, la ruptura prematura de membranas y/o corioamnionitis, incompetencia ístmico cervical y el embarazo múltiple.

La Tabla VII muestra las TMN de acuerdo con las causas neonatales; destacan la prematuridad, las malformaciones congénitas, las cuales han tenido un incremento en los últimos años con tasas para el primer semestre del 1996 de 7.40 x 1,000 nacidos vivos, hipoxia intraparto, infecciones congénitas y posnatales.

La Tabla VIII presenta la distribución porcentual de la preventibilidad

Tabla IV

Tasa de mortalidad fetal por causa básica de origen materno
Instituto Nacional de Perinatología 1987-1997

	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997*
Hipertensión arterial	1.66	2.14	1.26	2.63	3.04	4.30	4.20	4.08	3.39	2.44	5.89
Incompatibilidad a Rh	0.75	0.82	1.10	0.73	0.64	1.32	1.64	0.97	0.50	0.70	0.36
Ruptura prematura de membranas/ Corioamnionitis	6.49	6.42	2.84	3.66	4.64	7.29	5.67	5.25	3.56	2.62	6.26
Hemorragia ante-parto	0.00	0.49	1.58	0.43	0.80	0.33	0.73	0.58	1.18	0.70	1.47
Diabetes materna	0.30	0.82	0.47	0.58	0.64	0.99	1.09	0.58	0.50	0.52	0.73
Problemas de cordón	0.60	0.82	1.10	0.84	0.64	0.49	0.18	0.00	0.00	0.00	0.00
Alteraciones morfológicas y funcionales de la placenta	2.26	4.12	1.10	1.90	1.12	1.32	2.01	0.38	0.84	0.52	0.00
Infección de vías urinarias	0.15	0.32	0.31	0.00	0.96	0.00	0.18	0.00	0.00	0.00	0.00
Incompetencia istmico-cervical	0.30	0.65	0.63	2.63	3.20	5.13	3.29	0.97	0.33	0.36	0.36
Embarazo múltiple	0.15	0.82	0.31	1.61	1.28	3.31	2.74	1.36	1.69	1.80	0.73
Otras	1.81	2.80	2.21	2.34	4.64	2.98	1.09	2.72	1.35	5.41	5.16
Se desconoce	0.75	0.32	1.10	1.46	2.72	2.31	2.19	1.36	1.86	1.22	0.73
Ninguna	2.41	0.98	2.05	3.07	3.84	4.30	3.84	2.33	3.73	4.54	6.26

*Primer semestre

Tabla V

Tasa de mortalidad fetal por causas básicas de origen fetal
Instituto Nacional de Perinatología 1987-1997

	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997*
Malformaciones congénitas	0.90	0.98	1.42	1.61	2.08	2.31	1.46	0.58	1.01	2.27	4.42
Isoinmunización	0.75	0.98	0.94	0.73	0.80	0.99	1.09	0.38	0.50	0.52	0.00
Retardo crecimiento intrauterino	1.81	0.82	1.74	1.90	3.20	5.96	2.92	0.58	1.18	0.70	0.00
Hipoxia anteparto	8.15	10.88	5.69	8.93	11.52	12.26	10.06	12.26	10.86	9.78	8.84
Hipoxia intraparto	3.92	4.45	3.95	4.83	4.32	3.47	9.32	5.25	4.41	4.36	4.42
Infección congénita	1.51	2.47	1.89	2.92	3.84	4.80	0.18	0.19	0.16	0.00	0.36
Otras	0.60	0.98	0.47	0.87	2.56	3.97	3.84	1.55	0.50	1.04	2.58

*Primer semestre

Tabla VI

Tasa de mortalidad neonatal por causas básicas de origen materno
Instituto Nacional de Perinatología 1987-1996

	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996*
Hipertensión arterial	3.38	3.63	2.73	2.99	2.47	3.26	0.56	1.19	1.72	2.22
Incompatibilidad Rh	0.61	0.16	0.48	0.59	0.65	0.68	0.18	0.00	0.51	0.37
Ruptura prematura de membranas/Corioamnionitis	17.87	13.3	10.94	6.59	5.11	8.41	7.17	7.16	6.39	8.88
Hemorragia anteparto	1.84	1.85	0.96	0.59	0.49	0.34	0.18	0.59	0.51	0.00
Diabetes	0.15	0.33	0.16	0.15	0.16	0.68	0.18	0.20	0.86	0.37
Infección de vías urinarias	0.92	2.18	0.48	0.74	0.98	0.17	0.18	0.20	0.36	0.00
Incompetencia istmico cervical	2.46	2.35	0.8	3.59	5.27	3.6	1.32	1.79	1.90	0.37
Embarazo múltiple	2.92	1.01	1.76	3.29	1.97	3.43	1.13	2.38	1.55	2.96
Otras	4.31	9.26	1.93	4.94	3.46	2.23	1.88	1.39	2.24	3.70
Se desconoce	2.00	2.35	2.09	1.94	3.13	0.85	1.88	2.19	1.55	0.74
Ninguna	6.47	2.69	4.34	3.89	3.13	4.46	4.53	3.78	6.92	8.14

*Primer semestre

de las muertes fetales y neonatales, en la que se observa una proporción más elevada en las neonatales.

La Tabla IX muestra la distribución porcentual de los problemas de estructura y de proceso de los casos prevenibles, en la que destaca un predominio a lo largo del tiempo de los problemas de proceso, a excepción de 1993.

■ COMENTARIO

La mortalidad alrededor del nacimiento y en los primeros años de la vida es objeto de estudio obligado para epidemiólogos e investigadores en salud pública³ y los informes son de interés para los clínicos que están en contacto directo con este tipo de población. En México para 1996, las afecciones originadas en el período perinatal,

ocupan el octavo lugar dentro de las Causas de Mortalidad General con una tasa de 21.1 por 100,000 habitantes.⁴

Con el fin de tener estadísticas que permitan identificar los problemas de salud prevalentes en nuestra población y posteriormente enfocar los programas de atención materno-infantil y orientar recursos, en México se ha apoyado

Tabla VII

Tasa de mortalidad neonatal por causas básicas de origen neonatal
Instituto Nacional de Perinatología 1987-1996

	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996*
Malformaciones	2.77	3.7	4.66	3.59	2.63	4.81	4.34	2.19	5.18	7.49
Prematuridad	16.02	7.91	7.56	12.59	10.06	10.65	1.51	7.16	7.43	4.81
Síndrome de dificultad respiratoria	3.38	2.35	2.09	0.60	0.00	0.17	2.07	1.19	1.21	1.85
Isoinmunización a factor Rh	0.46	0.00	0.48	0.59	0.65	0.34	0.00	0.00	0.51	0.00
Hipoxia intraparto	3.38	4.21	2.57	3.14	2.47	1.54	1.13	2.58	2.07	1.85
Hipoxia inespecífica	0.46	0.50	0.32	0.14	0.49	0.51	0.18	0.59	0.17	1.11
Hipertensión pulmonar	1.54	2.18	1.28	1.34	1.48	1.03	1.51	0.79	0.69	1.85
Hemorragia neonatal	0.92	2.02	0.80	0.00	0.32	0.34	0.75	0.19	0.34	0.00
Infección postnatal	4.92	6.06	1.93	1.19	1.48	2.57	1.88	1.99	1.72	1.11
Infección congénita	4.77	5.72	3.59	3.89	3.62	3.6	2.64	0.39	1.38	2.59
Trastorno hematológico	1.07	0.84	0.48	0.44	0.16	0.17	0.00	0.19	0.00	0.00
Trastorno perinatal	0.30	0.33	0.48	0.14	0.16	0.34	0.18	0.39	0.86	2.22
Otras	3.38	2.69	1.44	4.94	3.79	1.89	3.02	2.19	2.42	2.96

*Primer semestre

Tabla VIII

Porcentaje de muertes perinatales prevenibles
Instituto Nacional de Perinatología 1987-1997

	1987		1988		1989		1990		1991	
	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)
Prevenibles	13.68	41.66	16.03	45.85	14.85	40.11	18.24	35.64	26.55	46.06
No prevenible	86.32	58.34	83.97	54.15	85.15	59.89	81.76	64.36	73.45	53.94
Total de muertes	117	276	131	229	101	172	148	202	177	161

	1992		1993		1994		1995		1996		1997
	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN*	MF*
Prevenible	19.51	33.54	10.12	11.88	6.60	14.56	8.10	11.76	3.73	7.90	7.14
No Prevenible	80.49	66.46	89.88	88.12	93.40	85.44	91.90	88.24	96.27	92.10	92.86
Total de muertes	205	161	158	101	106	103	111	140	107	77	56

MF= muerte fetal

NM= muerte neonatal

*Primer semestre.

la creación de los Comités de mortalidad perinatal en cada una de las instituciones que atienden mujeres gestantes para que se registren todas y cada una de estas muertes, se dictaminen las causas y se tomen las medidas preventivas que puedan evitarlas.

En el INPer el Comité de Mortalidad Perinatal se constituyó con el objetivo primordial de analizar todas y cada una de las muertes perinatales, dictaminar sus causas, prevenibilidad y responsabilidad involucradas⁵ con la finalidad de orientar las acciones

médicas, tanto terapéuticas como preventivas.

Al analizar la mortalidad perinatal en el Instituto por sus diferentes componentes, se puede destacar, en lo que se refiere a la TME, que se observó una tendencia al alza y posteriormente un descenso y una

Tabla IX

Problemas de estructura y proceso en muertes prevenibles
Instituto Nacional de Perinatología 1987-1997.

	1987		1988		1989		1990		1991	
	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)
Estructura	6.25	38.26	0.00	40.95	20.00	49.27	11.11	30.55	0.00	28.97
Proceso	93.75	77.39	76.19	74.28	73.33	72.46	92.59	83.33	72.34	81.57
Total de muertes prevenibles	16	115	21	105	15	69	27	72	47	74

	1992		1993		1994		1995		1996		1997
	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN (%)	MF (%)	MN*	MF*
Estructura	5.00	27.77	56.25	91.66	28.57	33.33	11.11	18.75	25.00	33.33	0.00
Proceso	75.00	68.51	93.75	8.33	42.85	73.33	44.44	93.75	75.00	66.66	100.00
Total de muertes prevenibles	40	54	16	12	7	15	9	16	4	6	4

MF= muertes fatales

MN= muertes neonatales

*Primer semestre

tendencia a la baja en la TMN en 59.51% en el período estudiado.

Como institución de tercer nivel, que involucra principalmente mujeres con embarazo de riesgo alto, las tasas encontradas generalmente son más elevadas que las registradas para el país,⁶ por lo que se considera que el descenso observado en la TMN, es importante y actualmente nos estamos acercando a la de México en 1990 ($15.2 \times 1,000$ NV), y se ha logrado disminuir en 11 años, lo que a nivel nacional ha tomado 40 años (1950: $40 \times 1,000$ NV), recalando que las tasas de mortalidad neonatal permanecieron sin cambio en la década de 1980 a 1990.^{7,8} El IMSS informa en 1990 una tasa más baja, de $12.45 \times 1,000$ NV.⁷

Como se ha mencionado en varios informes,^{1,6,9} las tasas más elevadas se observan en los recién nacidos que presentan menor peso y menor edad gestacional, siendo el bajo peso al nacer ($< 2,500$ g) el determinante más importante de la mortalidad neonatal.^{1,6,9}

En el comportamiento de las TMF se observó, en el grupo de los menores de 1,000 g, un incremento hasta 1992 y posteriormente un descenso.

En la TMN, el descenso más importante se ha observado en los grupos de menores de 1,000 g y de 1,000-1,499 g. Estas tasas aún son elevadas comparadas con estadísticas de distintos países desarrollados,¹⁰ en donde la sobrevida en los menores de 750 g se informa de 34 a 64%; de 750-1,000 g de 66 a 91%; de 1,001-1,250 g de 87 a 92% y de 1,251-1,500 g de 93 a 98%, y si para estos países los esfuerzos están dirigidos a mejorar la sobrevida de los menores de 750 g, en nuestra institución aún tenemos que orientar los esfuerzos

al grupo de los menores de 1,500 g. La misma situación ocurre con la edad gestacional que en Estados Unidos se informan tasas de sobrevida en los menores de 25 semanas de 54 al 80% y en los de 28 semanas de 97%; en Australia¹¹ las tasas de mortalidad en los menores de 28 semanas son de $372.9 \times 1,000$ NV, de 29 a 36 semanas de $23.3 \times 1,000$ NV, de 37 a 41 semanas de $1.4 \times 1,000$ NV y de más de 42 semanas de $1 \times 1,000$ NV. Llama la atención que las TMN informadas para los menores de 28 semanas en el INPer, no han descendido a lo largo del tiempo.

Uno de los objetivos más importantes del COMOPER es la determinación de las causas básicas tanto maternas como fetales o neonatales que dieron origen a la muerte, con el fin de que los programas preventivos estén orientados a esas causas principales. Está informada en la literatura¹² que en caso de las muertes fetales, a pesar de tener los resultados de la autopsia, es difícil establecer la causa precisa de la muerte entre el 35 y 42% de los casos. De las causas identificadas se encuentran en los primeros lugares corioamnionitis, malformaciones congénitas, muerte intraparto, patología materna y hemorragias anteparto. En nuestra institución se encontró como causa más importante, de origen fetal en las TMF, la hipoxia anteparto y como se mencionó anteriormente, a pesar de contar con resultados de autopsia, es difícil dilucidar el por qué ocurrieron.

En los presentes resultados, tanto en las TMF como en las TMN, la causa de origen materno que predomina es la ruptura prematura de membranas y/o corioamnionitis; y su tendencia a lo largo del tiempo ha sido a la disminución. Consideramos que el descenso se debe a

que la institución tiene como una de sus líneas de investigación a la ruptura de membranas y ha puesto énfasis en la revisión y actualización continua de la norma de manejo intrahospitalario en este tipo de casos.

La hipertensión arterial materna durante el embarazo aún es un problema que persiste como causa, tanto en muertes fetales como neonatales. Aunque su etiología es multifactorial y existen líneas de investigación orientadas, creemos que es difícil el lograr descender su incidencia, debido a que muchas pacientes de primera vez al Instituto acuden ya con este diagnóstico a resolver el embarazo.

En las TMN predomina la causa denominada prematuridad e inmadurez, que es la que ha presentado un mayor descenso y esto se explica por los diferentes cambios que han ocurrido dentro del área de Neonatología. Se han realizado mejoras en el área física, las terapias se han equipado con diversos recursos tecnológicos y se han incorporado avances terapéuticos; tanto el personal médico como de enfermería ha recibido capacitación continua, se ha hecho énfasis en el programa de reanimación neonatal, de manera constante y continua se ha revisado el Manual de Normas y Procedimientos de las diferentes áreas y un cambio trascendental es que la especialidad de Neonatología actualmente tiene una duración de dos años en lugar de uno.

Hay que hacer notar que las tasas de muerte fetal y neonatal por malformación congénita han incrementado y se debe a una selección dirigida que responde a intereses de investigación dentro de la Institución.

Por último la asignación de preventibilidad de las muertes es de vital importancia para las instituciones ya que de ello depende la toma de decisiones para lograr una mejora en la calidad de los servicios. Si se analiza el comportamiento en el Instituto, podemos decir que el porcentaje de muertes prevenibles, ha disminuido en forma considerable en los últimos años, lo que podría relacionarse con una mejor calidad y manejo de las pacientes dentro de la Institución. Sin embargo, es importante tomar en cuenta, que el personal que ha participado en la selección de casos como prevenibles y no prevenibles, ha sufrido rotaciones a lo largo del

tiempo, por lo que no prevalece exclusivamente un solo criterio para asignar esta preventibilidad, y por lo tanto puede estar afectando artificialmente la proporción de muertes prevenibles. Consideramos que con la información obtenida deben desarrollarse guías específicas que ponderando cada uno de los factores que determinan la muerte (peso, edad gestacional, causa de muerte, momento de la defunción), permiten determinar la preventibilidad.^{13,14}

Como función del COMOPER está el dictaminar los problemas de estructura y proceso de cada uno de los casos analizando si el manejo fue el adecuado de acuerdo a la nor-

matividad existente dentro de la Institución. En nuestros resultados, el mayor porcentaje de problemas de proceso, obliga a considerar que se requiere mayor apego a la norma y mayor supervisión de la labor clínica.

En conclusión podemos mencionar que el descenso de las tasas de mortalidad perinatal ha sido a expensas de las TMN. En el caso particular de nuestra Institución, en el que prevalecen muertes prevenibles asociadas a problemas de proceso, el mejorar la calidad de la atención, enfocándose fundamentalmente a dichos problemas, permitirá que las tasas de mortalidad prevenibles disminuyan.

■ REFERENCIAS

1. McComick MC. *The contribution of low birth weight rate: principal predictor of neonatal mortality in industrialized populations.* J Pediatr 1980; 95: 759-64.
2. Comité nacional para el estudio de la mortalidad materna y perinatal. *Manual de organización y procedimientos de los comités para el estudio de la mortalidad materna y perinatal.* Sistema Nacional de Salud. México: 1998.
3. Bobadilla JL. *Evaluación de la calidad de los datos sobre mortalidad perinatal.* Salud Pública Mex 1985; 27: 454-68.
4. Dirección General de Estadística e Informática de la Secretaría de Salud. *Principales resultados de la estadística sobre mortalidad en México, 1996.* Salud Pública Mex. 1997; 39: 486-92.
5. Reyes ZH, Egúfa-Liz CR. *Análisis de la mortalidad perinatal en un centro de tercer nivel.* En: Karchmer KS, ed. *Temas selectos en reproducción humana.* Instituto Nacional de Perinatología, 1989: 687-708.
6. Rivera RMA, González TJ, Minguet RR, López RL, Udaeta ME. *Morbilidad y mortalidad en neonatos de bajo peso al nacer.* Bol Med Hosp Infant Mex 1991; 48: 71-77.
7. Jasso GL. *Relevancia de la salud perinatal en el Instituto Mexicano del Seguro Social.* Bol Med Hosp Infant Mex 1997; 54: 54-8.
8. Vandale S, Rascon PR, Kageyama ML. *Time trends and causes of infant neonatal and postneonatal mortality in Mexico, 1980-1990.* Salud Pública Mex 1997; 39: 48-52.
9. Schlaepfer L, Infante C. *Bajo peso al nacer en México: Evidencias a partir de una encuesta retrospectiva a nivel nacional.* Bol Med Hosp Infant Mex 1995; 52: 168-79.
10. Godsmith JP, Ginsberg HG, Mc Gettigan MC. *Ethical decisions in the delivery room.* Clin Perinatol 1996; 23: 529-50.
11. Coory M. *Does gestational age in combination with birthweight provide better statistical adjustment of neonatal mortality rates than birthweight alone?* Pediatr Perinat Epidemiol 1997; 11: 385-91.
12. Gaudy GM, Robertson NRC, ed. *Lecture notes on neonatology.* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1987. p. 9-10.
13. Macpherson T. *The perinatal autopsy and risk management: The value of a "standardized" approach.* En: Dona SM, Fisher CW eds: *Risk management techniques in perinatal and neonatal practice.* Futura Publishing Co., Inc., Armonk, NY, 1996: 361-87.
14. Philip AGS. *Neonatal mortality rate: is further improvement possible?* J Pediatric 1995; 126: 427-3.

Agnesia renal bilateral (Síndrome de Potter) en hija de madre hipertiroidea que recibió metimazol durante el embarazo temprano

■ Dr. Roberto Rodríguez-García*

■ RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una mujer hipertiroidea que recibió metimazol durante el embarazo temprano y que tuvo una niña con agnesia renal bilateral. El dato clínico inicial fue la presencia de oligohidramnios detectado por ultrasonido (US) a las 19 semanas de gestación. Otro US al término de la gestación demostró anhidramnios, ausencia de siluetas renales y de vejiga, que se corroboró al nacer la niña, la cual además presentaba facies de Potter, evolucionó rápidamente con anuria, edema generalizado, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y sangrado de tubo digestivo alto, falleció a los dos días de edad. Existe evidencia suficiente de que el metimazol administrado durante el embarazo temprano puede ocasionar diversas malformaciones congénitas incluyendo el síndrome de Potter, aunque en esta última malformación la evidencia aún es débil.

■ SUMMARY

Bilateral kidney agenesis (Potter syndrome) in a newborn of a hyperthyroid woman receiving methimazole during early pregnancy. This is a clinical case of a hyperthyroid woman that received methimazole during early pregnancy who gave birth to a girl with bilateral kidney agenesis. The initial clinical data was the presence of oligohidramnios detected by an ultrasound (US) at 19 gestational weeks. Another US at the term of the gestation showed anhydramnios, absence of renal silhouettes and bladder, which was corroborated when the girl was born. She died two days after she was born. Sufficient evidence exists that the methimazole administered during the early pregnancy can cause diverse congenital malformations including Potter's syndrome.

El hipertiroidismo es la causa más común de disfunción tiroidea.¹ Durante el embarazo tiene una prevalencia de 0.04 a 0.6%,^{2,3} y causa una alta incidencia de morbilidad materna; aumento en la frecuencia de toxemia, nacimiento prematuro, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, insuficiencia cardíaca congestiva, crisis tiroidea, anemia e infección, y morbilidad neonatal que incluye: retardo en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, prematuridad y malformaciones congénitas.⁴

El hipertiroidismo durante el embarazo es tratado con antagonistas tiroideos como el propiltiouracilo y metimazol.⁵ Estas drogas bloquean la síntesis de hormonas tiroideas y cruzan la barrera placentaria, sobre todo el metimazol.⁶

El metimazol ha sido asociado a diversas malformaciones congénitas como aplasia cutis,^{7,8} defectos del cuero cabelludo,⁹ atresia de coanas y atelia,¹⁰ hernia inguinal,⁵ atresia de esófago con fístula traqueoesofágica^{11,12} y displasia renal bilateral.¹³

El propósito de este trabajo es presentar el caso clínico de una mujer hipertiroidea que recibió metimazol durante el embarazo temprano y que tuvo una niña con síndrome de Potter.

Palabras clave: hipertiroidismo materno, metimazol, síndrome de Potter, agnesia renal, diagnóstico prenatal, malformaciones congénitas.

(Rodríguez García, R.: *Agnesia renal bilateral (Síndrome de Potter) en hija de madre hipertiroidea que recibió metimazol durante el embarazo temprano. Ginec Obst Mex 1999; 67:587.*)

Key Word: maternal hyperthyroidism, methimazole, Potter syndrome, kidney agenesis, antenatal diagnosis, congenital malformations.

(Rodríguez G., R.: *Bilateral renal agenesis (Potter syndrome) in a newborn of a hyperthyroid woman receiving methimazole during early pregnancy. Ginec Obst Mex 1999; 67:587.*)

* Servicio de Pediatría, Hospital General de Zona No. 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, Minatitlán, Veracruz, México. Miembro numerario, Academia Mexicana de Pediatría.

Caso clínico

Mujer de 23 años de edad, casada, nuligesta y enfermera, sin antecedentes familiares de malformaciones congénitas y sin consanguinidad. Con antecedente de haber padecido hipertiroidismo a los 13 años de edad, tratada por tres años. A partir de los 16 años se mantuvo eutiroides hasta hace unos meses en que presentó nerviosismo, taquicardia, diaforesis, disminución de peso y aumento de volumen de glándula tiroidea. Las pruebas de función tiroidea con T3 291 ng/dL, T4 15.1 µg/dL. El ultrasonido de tiroides mostró crecimiento difuso con una imagen quística en el lóbulo izquierdo. Se inició metimazol 10 mg/día y propranolol 80 mg/día 20 días antes de su última menstruación. Las manifestaciones clínicas desaparecieron y las pruebas de función tiroidea se normalizaron al presentar su último período menstrual por lo que se suspendió el propranolol y continuó con el metimazol a la misma dosis hasta la semana 8 de gestación en que lo suspendió al darse cuenta que estaba embarazada. Se mantuvo eutiroides y con evolución normal del embarazo. A las 19 semanas de embarazo se le realizó un ultrasonido (US) obstétrico el cual informó oligohidramnios. Un nuevo US al final del embarazo informó anhidramnios y ausencia de siluetas renales y vejiga en el feto.

Se realizó cesárea a las 39.5 semanas de embarazo, obteniéndose una recién nacida, valorada con Apgar de 6-8 al minuto y cinco minutos respectivamente, peso de 2,775 g, con facies de Potter (hipertelorismo ocular, epicanto, pabellones auriculares con implantación baja, nariz ancha y plana, retromicrognatia), con movimientos normales de sus extremi-

dades y sin malformaciones congénitas visibles. Un US abdominal poco después de su nacimiento corroboró la ausencia de riñones y vejiga. Desde que nació nunca orinó. A las seis horas de vida inició con edema generalizado el cual se fue incrementando, hasta llegar a la anasarca. Presentó dificultad respiratoria que inicialmente era leve la cual se fue incrementando. Se agregó sangrado de tubo digestivo alto. Se le propuso a los padres realizar diálisis peritoneal ya que los azoados se iban incrementando, sin embargo, los padres rechazaron cualquier tipo de tratamiento. Se manejó con soluciones parenterales, y medidas generales. Dos días después de su nacimiento falleció por insuficiencia respiratoria y sangrado digestivo alto.

■ COMENTARIO

No está completamente claro si el hipertiroidismo o la ingesta de metimazol durante el embarazo es la causa de malformaciones congénitas.^{5,11,14} En la literatura médica existen evidencias de que la administración de metimazol durante la gestación puede estar asociada a muerte fetal, retardo del crecimiento intrauterino, y malformaciones congénitas.⁵⁻¹¹ Sin embargo, el metimazol está clasificado como un medicamento sin efectos claros de teratogenicidad.¹¹

Mamotari y col. realizaron un estudio para comparar la influencia del hipertiroidismo materno contra la ingestión de metimazol durante el primer trimestre del embarazo y la incidencia de malformaciones congénitas (MC). Encontraron que los niños de madres hipertiroides que no recibieron metimazol tuvieron una incidencia mayor (6.0%) de MC que los niños de madres eutiroides que no

ingirieron metimazol (0.3%) con una $p < 0.02$. Las madres hipertiroides que recibieron metimazol tuvieron una frecuencia de 1.7%. Concluyen que el hipertiroidismo materno no controlado puede ser la causa de MC.¹⁴ Sin embargo, Wing y col. no pudieron confirmar estos hallazgos, ya que sólo encontraron 1.9% de anomalías congénitas en madres que presentaron hipertiroidismo durante el embarazo temprano.⁵

Stanisstreet y col. realizaron un estudio experimental en ratas embarazadas para demostrar si la administración de antagonistas tiroideas causan malformaciones congénitas. Encontraron que el metimazol puede causar un desarrollo anormal de los embriones de ratas *in vitro*.¹⁵

En el presente caso clínico, la paciente tuvo hipertiroidismo e ingirió metimazol 20 días antes de presentar su última menstruación, cuando la presentó, ya estaba controlado su hipertiroidismo, porque las manifestaciones clínicas habían desaparecido y las pruebas de función tiroidea se habían normalizado, pero siguió ingiriendo el metimazol hasta que ya tenía entre ocho a nueve semanas de embarazo, por lo que es muy probable que la causa de la malformación congénita en su hija haya sido por la ingesta de metimazol durante la gestación temprana.

Es importante mencionar que sólo se encontró un informe en la literatura médica de un caso clínico sobre la asociación entre la ingesta de metimazol durante el embarazo y síndrome de Potter. Dessanti y col. informan el caso clínico de una madre que ingirió metimazol durante el primer trimestre del embarazo y que presentó anhidramnios, se obtuvo un recién nacido pretérmino el

cual tenía hipoplasia de una arteria umbilical, malformaciones de los pies, displasia renal bilateral y ascitis.¹³

La agenesia renal bilateral o síndrome de Potter es una malformación congénita poco común,^{16,17} y está asociada a oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, facies características y otras anomalías. La etiología es desconocida y esta mal-

formación no es compatible con la vida. El diagnóstico prenatal es posible en la mayoría de los casos por medio del ultrasonido, ya que puede ser realizado con certeza durante el segundo trimestre del embarazo, los hallazgos principales son el oligohidramnios, la ausencia de siluetas renales y de vejiga, ante estos hallazgos debe darse por terminada la gestación.¹⁶⁻²⁰

En conclusión, la asociación entre la ingesta de metimazol durante el embarazo temprano y la agenesia renal bilateral en este caso clínico pudo haber sido fortuita o bien por el hipertiroidismo materno, sin embargo, existe evidencia suficiente de que el metimazol puede ocasionar diversas malformaciones congénitas incluyendo el síndrome de Potter.

■ REFERENCIAS

1. Scripture DL. Hyperthyroidism: a unusual case presentation. *Nurse Pract* 1998; 23: 50-2.
2. Burrow GN. The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 562-5.
3. Espinoza de los Monteros MA, González PE, Gutiérrez B. Thyroid disease and pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 1986; 54: 55-8.
4. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 45-64.
5. Wing D, Millar L, Koonings P, Montoro M, Mestman JH. A. Comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 90-5.
6. Farwell A, Braverman L. *Fármacos tiroideos y anti-tiroideos*. En: Herdman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman Gilman A. Edts. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª ed. Graw-Hill-Interamericana, México 1996: 1469-96.
7. Mujtaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 282-6.
8. Farine D, Maidman J, Rubin S, Chao S. Elevated alpha-feto protein in pregnancy complicated by aplasia cutis after exposure to methimazole. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 996-7.
9. Milhan S. Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with methimazole or carbimazole during pregnancy. *Teratology* 1985; 32: 321.
10. Greenberg F. Choanal atresia and athelia: methimazole teratogenicity or a new syndrome? *Am J Med Genet* 1987; 28: 931-4.
11. Ramírez A, Espinoza de los Monteros A, Parra A, De León B. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in two infants born to hyperthyroid women receiving methimazole (Tapazol) during pregnancy. *Am J Med Genet* 1992; 44: 200-2.
12. Johnsson E, Larsen G, Ljunggren M. Severe malformations in infants born to hyperthyroid women or methimazole. *Lancet* 1997; 350: 1520.
13. Dessanti P, Fulcheri E, Lapertosa G, Pantarotto F. Bilateral Kidney dysplasia with ascitis in premature newborn infant. *Pathologica* 1989; 81: 305-8.
14. Mamotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Nimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the off spring. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 695-700.
15. Stanislet M, Herbert LC, Pharoah PO. Effects of thyroid antagonists on rat embryos cultured in vitro. *Teratology* 1990; 41: 721-9.
16. Mercer LJ, Brown LG. Fetal outcome with oligohydramnios in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 840-2.
17. Helin I, Persson PH. Prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasound. *Pediatrics* 1986; 78: 879-83.
18. Bronshtein M, Yoffe N, Brandes JM, Blumenfeld Z. First and early second-trimester diagnosis of fetal urinary tract anomalies using transvaginal sonography. *Prenat Diagn* 1990; 10: 653-66.
19. Benacerraf BR. Examination of the second-trimester fetus with severe oligohydramnios using transvaginal scanning. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 491-3.
20. Bronshtein M, Amit A, Achiron R, Noy I, Blumenfeld Z. The early prenatal sonographic diagnosis of renal agenesis: techniques and possible pitfalls. *Prenat Diagn* 1994; 14: 291-7.

Excreción de ácido úrico, sodio y potasio en la paciente con preeclampsia y su comportamiento ante un estado agudo de hiperglucemia-hiperinsulinemia

■ M en C. Esperanza Martínez-Abundis,* M en C. Manuel González-Ortiz,* Dr. Fernando Grover-Páez,** Dr. Armando Vera-Hernández***

■ RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue comparar las excreciones de ácido úrico, sodio y potasio entre pacientes con preeclampsia leve y embarazo normotenso y determinar su comportamiento ante un estado agudo fisiológico de hiperglucemia-hiperinsulinemia. Se realizó un estudio cuasi-experimental con grupo paralelo en 25 pacientes con preeclampsia leve y en 25 pacientes con embarazo normotenso, todas ellas en el tercer trimestre de la gestación. La intervención consistió en administrar una carga oral de 50 gramos de glucosa para lograr un estado fisiológico de hiperglucemia-hiperinsulinemia. Se determinaron los valores séricos de glucosa, insulina, creatinina, ácido úrico, sodio y potasio, así como de los cuatro últimos en orina antes de la carga oral (con al menos seis horas de ayuno) y 60 minutos después de la misma, así también, se calcularon las excreciones urinarias de los solutos con las fórmulas estándar. Las excreciones urinarias de ácido úrico, sodio y pota-

sio, tanto en ayuno como posterior a la carga oral de glucosa fueron menores en el grupo de pacientes con preeclampsia al compararse con las del grupo de embarazo normotenso. Al analizar la influencia de un estado fisiológico de hiperglucemia-hiperinsulinemia después de la carga oral de glucosa sobre los solutos determinados y su excreción urinaria encontramos que existió una disminución significativa de los valores de potasio sérico, sin modificarse su excreción urinaria, tanto en el grupo de preeclampsia como en el embarazo normotenso. El ácido úrico y el sodio séricos disminuyeron en el grupo de preeclampsia y embarazo normotenso respectivamente, sin modificar su excreción urinaria. En conclusión, en el presente estudio las excreciones urinarias de sodio, potasio y ácido úrico fueron menores en las pacientes con preeclampsia en comparación con las de mujeres con embarazo normotenso y un estado fisiológico de hiperglucemia-hiperinsulinemia no modificó dichas excreciones.

(Martínez A., E. y col: *Excreción de ácido úrico, sodio y potasio en la paciente con preeclampsia y su comportamiento ante un estado agudo de hiperglucemia-hiperinsulinemia. Ginec Obst Mex 1999; 67:590*).

■ SUMMARY

The aim of the present research was to compare the uric acid, sodium and potassium excretions among patients with mild preeclampsia and normotensive pregnancy and to determine their behavior towards an acute physiologic state of hyperglycemia-hyperinsulinemia. It was carried out a cuasi-experimental study with parallel group in 25 patients with mild preeclampsia and in 25 patients with normotensive pregnancy all of them in the third trimester of gestation. The intervention consisted in administering an oral load of 50 grams of glucose in order to achieve a physiologic state of hyperglycemia-hyperinsulinemia. The seric levels of glucose, insulin, creatine, uric acid, sodium and potassium were measured, as well as

* Investigadores Médicos de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco, México.

** Médico Internista, candidato a M. en C. Becado por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Jefe de la División de Educación Médica e Investigación del Hospital de Gineco-Obstetricia. Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco, México.

the last four in urine before the oral load (with at least 6 hours fasting) and 60 minutes after the load, besides that, the urinary excretions of solutes were calculated with standard formulas. The urinary excretions of uric acid, sodium and potassium in fasting, and so after the oral glucose load were lower in the group of preeclampsia patients than in the normotensive gestation group. Upon analyzing the influence of a physiologic state of hyperglycemia-hyperinsulinemia, after the oral glucose load on determined solutes and their urinary excretion, we found that there was a significant decrease in the serum potassium level, without modifying its urinary excretion, as much as in the preeclampsia group as in the normotensive group. The serum uric acid and sodium levels diminished in the preeclampsia group and in normotensive group respectively, without modifying their urinary excretion. In conclusion, in the current study the urinary excretion of sodium, potassium and uric acid were lower in the preeclampsia patients than the women with normotensive pregnancy and a physiologic state of hyperglycemia-hyperinsulinemia didn't modify these excretions.

(Martínez A, E y col. *Excretion of urine acid, sodium and potassium in patients with pre-eclampsia and their behavior with an acute state of hyperglycemia-hyperinsulinemia. Ginec Obst Mex 1999; 67:590*).

La hiperuricemia se ha referido en asociación con la preeclampsia desde hace varias centurias y se ha propuesto como un marcador del desarrollo y progresión de la enfermedad, así como un predictor de

la evolución perinatal.¹ No se ha identificado con claridad su causa, aunque la mayoría de los autores coinciden en señalar a una disminución en la excreción renal de ácido úrico como la principal, sin pasar por alto una disminución de su filtración glomerular, un aumento de su reabsorción tubular y un aumento en su producción materna y fetal.^{2,3} Reportes recientes sugieren que la hiperinsulinemia puede ser responsable de disminuir la excreción renal de ácido úrico y, por ende, de contribuir a la hiperuricemia, tanto en investigaciones en modelo animal como en humano, así como con y sin hipertensión arterial.⁴⁻⁶ Por otra parte, aunque existe controversia, se ha documentado un mayor grado de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en pacientes con preeclampsia en comparación al embarazo normal, por lo que pudiera tener participación en la génesis de la hiperuricemia en este tipo de hipertensión arterial inducida por el embarazo.⁷⁻¹⁰ El objetivo del presente trabajo fue comparar las excreciones de ácido úrico, sodio y potasio entre pacientes con preeclampsia leve y embarazo normotenso y determinar su comportamiento ante un estado agudo fisiológico de hiperglucemia-hiperinsulinemia.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cuasi-experimental con grupo paralelo en 25 pacientes con preeclampsia leve hospitalizadas o que acudieron a la consulta externa del servicio de embarazo de alto riesgo del Hospital de Ginecoobstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente y en 25 pacientes con embarazo normotenso, todas ellas dieron su consentimiento por escrito y se encontraban en el ter-

cer trimestre de la gestación. El diagnóstico de preeclampsia se realizó de acuerdo a los siguientes criterios: hipertensión arterial corroborada al menos en dos ocasiones, igual o mayor de 140/90 mm Hg, o bien, incremento de 30 mmHg o más de la presión sistólica o de 15 mmHg o más de la diastólica con respecto a las cifras de presión arterial al inicio del embarazo, después de la semana 20 de gestación acompañada necesariamente de proteinuria y pudiendo o no existir edema. Para categorizar a la preeclampsia como leve se tomaron en cuenta las siguientes condiciones: a) presión arterial < 160/110 mmHg, b) proteinuria, < 2 g en 24 horas o + a ++ en la tira reactiva de una muestra al azar, c) creatinina sérica < 1.2 mg/dL, d) transaminasas hepáticas normales, e) recuento de plaquetas > 100,000/μL, f) ausencia de los siguientes datos: visión borrosa, ceguera, dolor epigástrico o en hipocondrio derecho, reflejos osteotendinosos aumentados, alteración del estado de alerta, convulsiones y datos de hemólisis microangiopática.¹¹

Al grupo de preeclampsia se le permitió la toma de alfametildopa y/o hidralazina como antihipertensivos. No se incluyeron pacientes con antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2 en primer grado, antecedentes personales conocidos de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, dislipidemia, obesidad gestacional [índice de masa corporal (IMC) > 27 kg/m² antes del embarazo], nefropatía y tabaquismo. Así mismo, no se permitió el ingreso al estudio de pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa gestacionales, con otras alteraciones hipertensivas del embarazo diferentes a preeclampsia leve de acuerdo a la clasificación y

Tabla I

Características clínicas y de laboratorio de los grupos de estudio

	Preeclampsia leve	Embarazo normotenso	P
Edad	24.3 ± 5.8	25.1 ± 5.7	0.61
Número de gestaciones	1.9 ± 1.4	2.6 ± 1.7	0.13
Edad gestacional (semanas)	36.4 ± 2.5	35.6 ± 3.5	0.36
IMC* (kg/m ²)	23.0 ± 1.9	23.0 ± 2.3	0.92
Presión sistólica (mmHg)	129.0 ± 15.0	106.8 ± 7.9	< 0.001
Presión diastólica (mmHg)	83.4 ± 11.2	68.8 ± 9.2	< 0.001
Glucosa (mg/dL)**	60.6 ± 6.9	60.2 ± 7.1	0.84
Insulina (μU/mL)**	8.1 ± 3.9	9.6 ± 5.1	0.25
Creatinina (mg/dL)**	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.16
Ácido úrico (mg/dL)**	5.8 ± 1.5	3.6 ± 1.0	< 0.001
Sodio (mEq/L)**	135.3 ± 3.7	134.0 ± 2.0	0.15
Potasio (mEq/L)**	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.4	0.97

*IMC = Índice de Masa Corporal Pregestacional.

**Valores en suero de ayuno.

definiciones del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras,¹² con trabajo de parto, antihipertensivos diferentes a los señalados e ingesta de fármacos con efectos sobre la concentración de glucosa, insulina, ácido úrico, sodio o potasio.

La presión arterial se tomó con un esfigmomanómetro de mercurio, por el mismo observador, en el brazo derecho de la paciente en decúbito lateral izquierdo y considerando para la diastólica la desaparición del sonido (fase V de Korotkoff).

La intervención consistió en administrar una carga oral de 50 gramos de glucosa para lograr un estado fisiológico de hiperglucemia-hiperinsulinemia. Se determinaron los valores séricos de glucosa, insulina, creatinina, ácido úrico, sodio y potasio, así como de los cuatro últimos en orina antes de la carga oral (con al menos seis horas de ayuno) y 60 minutos después de la misma. Para ello se tomó una muestra de sangre venosa, se permitió su coagulación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se

centrifugó separando el suero en dos alícuotas, la primera se utilizó para la medición inmediata de glucosa, creatinina, sodio y potasio y la segunda se congeló a -20°C para la posterior medición de insulina, que fue procesada antes de tres meses de su obtención. Cabe señalar que posterior a la toma oral de la glucosa se indicó la ingesta de 100 mL de agua.

La glucosa se determinó por el método de glucosa oxidasa, la in-

sulina por radioinmunoanálisis, la creatinina por medio de técnica colorimétrica basada en la reacción de Jaffé, el ácido úrico por método enzimático y las concentraciones de sodio y potasio mediante flamometría con las técnicas convencionales. Se utilizaron las fórmulas estándar para el cálculo de la excreción urinaria de solutos previa y posterior a la carga de glucosa.

Los resultados se expresan en promedio y desviación estándar y se utilizó la t de Student en el análisis estadístico comparativo.

■ RESULTADOS

Las pacientes con preeclampsia leve fueron similares a las de embarazo normotenso en edad, número de gestaciones, edad gestacional, IMC pregestacional y glucosa, insulina, creatinina, sodio y potasio séricos de ayuno, tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico significativamente mayores y por selección su presión arterial fue también mayor (Tabla I).

Como se puede observar en la Tabla II, las excreciones urinarias de ácido úrico, sodio y potasio, tanto en ayuno como posterior a la carga

Tabla II

Comparación de la excreción urinaria de solutos

	Preeclampsia leve	Embarazo normotenso	P
Excreción de ácido úrico en ayuno (mg/dL)	0.14 ± 0.11	0.27 ± 0.21	0.01
Excreción de ácido úrico poscarga (mg/dL)	0.13 ± 0.18	0.29 ± 0.21	0.01
Excreción de sodio en ayuno (mg/dL)	0.47 ± 0.30	1.08 ± 0.56	< 0.001
Excreción de sodio poscarga (mg/dL)	0.44 ± 0.27	1.11 ± 0.58	< 0.001
Excreción de potasio en ayuno (mg/dL)	0.26 ± 0.10	0.39 ± 0.19	0.005
Excreción de potasio poscarga (mg/dL)	0.27 ± 0.09	0.42 ± 0.17	< 0.001

Tabla III

Determinaciones en ayuno y posterior a un estado fisiológico de hiperglucemia-hiperinsulinemia condicionado con una carga oral de glucosa

	Preeclampsia leve			Embarazo normotenso		
	Ayuno	Poscarga	<i>p</i>	Ayuno	Poscarga	<i>p</i>
Glucosa (mg/dL)*	60.6 ± 6.9	103.2 ± 17.2	< 0.001	60.2 ± 7.1	95.5 ± 19.6	< 0.001
Insulina (μU/mL)*	8.1 ± 3.9	77.4 ± 44.7	< 0.001	9.6 ± 5.1	55.6 ± 33.0	< 0.001
Creatinina (mg/dL)*	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.21	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.72
Ac. úrico (mg/dL)*	5.8 ± 1.5	5.5 ± 1.5	0.01	3.6 ± 1.0	3.5 ± 0.9	0.62
Sodio (mEq/L)*	135.3 ± 3.7	135.4 ± 4.8	0.85	134.0 ± 2.0	132.2 ± 2.6	0.001
Potasio (mEq/L)*	4.2 ± 0.4	3.8 ± 0.4	< 0.001	4.2 ± 0.4	3.9 ± 0.3	0.004
Excreción Ac. úrico (mg/dL)	0.14 ± 0.11	0.13 ± 0.18	0.71	0.27 ± 0.21	0.29 ± 0.21	0.54
Excreción de sodio (mg/dL)	0.47 ± 0.30	0.44 ± 0.27	0.55	1.08 ± 0.56	1.11 ± 0.58	0.74
Excreción de potasio (mg/dL)	0.26 ± 0.10	0.27 ± 0.09	0.55	0.39 ± 0.19	0.42 ± 0.17	0.23

*Valores en suero de ayuno.

oral de glucosa fueron menores en el grupo de pacientes con preeclampsia al compararse con las del grupo de embarazo normotenso.

Al analizar la influencia de un estado fisiológico de hiperglucemia-hiperinsulinemia después de la carga oral de glucosa sobre los solutos determinados y su excreción urinaria encontramos que existió una disminución significativa de los valores de potasio sérico, sin modificarse su excreción urinaria, tanto en el grupo de preeclampsia como en el de embarazo normotenso. El ácido úrico y el sodio séricos disminuyeron en el grupo de preeclampsia y embarazo normotenso respectivamente, sin modificar su excreción urinaria (Tabla III).

■ COMENTARIO

En el presente estudio encontramos que las pacientes con preeclampsia presentaron valores más elevados de ácido úrico sérico y una reducción de aproximadamente 50% de su excreción renal en comparación con las mujeres con embarazo nor-

motenso; de manera similar a lo que se informa en la literatura y comparable a lo que ocurre entre el paciente con hipertensión esencial y el sujeto normal.^{1,2,13}

La hiperuricemia puede ser una expresión de un estado de resistencia a la insulina y recientemente se ha incluido como parte del síndrome X por la asociación que tiene con otras entidades que cursan con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria como la intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la obesidad.¹⁴ Existe evidencia reciente de un mayor grado de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en pacientes con preeclampsia, aunque no se ha podido documentar en todas las investigaciones.⁷⁻¹⁰

Se ha tratado de involucrar a la hiperinsulinemia con o sin hiperglucemia y aún a rangos fisiológicos como responsable de la hiperuricemia, a través de favorecer la reabsorción tubular de sodio y disminuir su excreción^{15,16} ya que se ha demostrado una reducción en

el aclaramiento de ácido úrico en situaciones caracterizadas por un aumento en la reabsorción tubular de sodio.^{17,18} Sin embargo, en el presente estudio, aunque una reducción en la excreción urinaria de ácido úrico en las pacientes con preeclampsia pudiera explicar los valores elevados de ácido úrico sérico, dicha excreción no se modificó al generar un estado fisiológico de hiperglucemia-hiperinsulinemia, por lo que otros mecanismos pudieran participar. Cambios hemodinámicos y disminución del flujo sanguíneo, secundarios a su vez al vasoespasmio, al aumento de resistencias vasculares y a la endoteliosis glomerular con que cursa la preeclampsia pudieran contribuir a una menor excreción urinaria de ácido úrico, a través de disminuir la secreción y aumentar la reabsorción de urato y de disminuir la tasa de filtración glomerular.^{13,14} Un aumento en la producción materna y fetal de ácido úrico pudiera contribuir a la hiperuricemia en la preeclampsia.³ El potasio sérico disminuyó como se esperaba ante

un estado de hiperinsulinemia. Es de llamar la atención la disminución significativa que presentaron los valores séricos de ácido úrico en las pacientes con preeclampsia después de un estado de hiperglucemia-hiperuricemia, sin que tengamos una explicación clara de ello. Una hipótesis al respecto pudiera ser a través del efecto vasodilatador de la insulina^{16,19} que aunado al de los antihipertensivos que tomaban las pacientes (alfametildopa y/o hidralacina), pudo condicionar una mejor perfusión placentaria y de otros tejidos, con disminución en la producción de oxidantes y por ende de antioxidantes compensatorios. El ácido úrico se considera como un marcador de la generación de radicales libres de oxígeno al actuar como antioxidante y quizá juegue un papel protector.²⁰ En la preeclampsia ocurre un recambio celular y una degrada-

ción de ATP mayores que en el embarazo normal, lo que da lugar a una mayor generación de purinas, lo cual aunado a una implantación anormal de trofoblasto y a una reducción en la perfusión placentaria, pueden servir de sustrato para la xantina deshidrogenasa/oxidasa. Dicha enzima en su forma oxidada se une y activa al endotelio con la producción de especies reactivas de oxígeno y daño potencial local y a distancia, así mismo, la oxidación da lugar a un incremento de ácido úrico que actúa como antioxidante, por lo que una mejor perfusión puede traducirse en disminución de ácido úrico.^{2,20} Otra causa de reducción del ácido úrico sérico podría ser el efecto uricosúrico secundario a la hiperglucemia, sin embargo, en pacientes diabéticos esto se ha visto sólo cuando la glucosa plasmática excede de 200 mg/dL,

valores no alcanzados en nuestras pacientes.¹⁴

Al parecer diversos mecanismos, no sólo renales, pueden contribuir a la génesis de alteraciones en la excreción de ácido úrico y otros solutos en la preeclampsia.

■ CONCLUSIONES

En el presente estudio las excreciones urinarias de sodio, potasio y ácido úrico fueron menores en las pacientes con preeclampsia en comparación con las de mujeres con embarazo normotenso y un estado fisiológico de hiperglucemia-hiperinsulinemia no modificó dichas excreciones.

■ AGRADECIMIENTOS

El trabajo de investigación fue financiado parcialmente por el Fondo de Fomento a la Investigación (FOFOI) del Instituto Mexicano del Seguro Social.

■ REFERENCIAS

1. Grunewald C. *Biochemical prediction of pre-eclampsia*. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76 (suppl 164): 104-7.
2. Many A, Hubel CA, Roberts JM. *Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited*. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 288-91.
3. Fischer RL, Bianculli KW, Hediger ML, Scholl TO. *Maternal serum uric acid levels in twin gestations*. Obstet Gynecol 1995; 85: 60-4.
4. Finch D, Davis G, Bower J, Kirschner K. *Effect of insulin on renal sodium handling in hypertensive rats*. Hypertension 1990; 15: 514-8.
5. Quiñones GA, Natali A, Baldi S, Frascerra S. *Effect of insulin on uric acid excretion in humans*. Am J Physiol 1995; 268: E1-E5.
6. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R. *Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension*. Am J Hypertens 1996; 9: 746-52.
7. Martínez-Abundis E, González-Ortiz M, Quiñones-Galván A, Ferrannini E. *Hyperinsulinemia in glucose-tolerant women with preeclampsia. A controlled study*. Am J Hypertens 1996; 9: 610-4.
8. Kaaja R, Tikkanen MJ, Wiinikka L, Ylikorkala O. *Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women*. Obstet Gynecol 1995; 85: 353-6.
9. Martínez-Abundis E, González-Ortiz M, Cardona-Muñoz EG, Hernández-Chávez A. *Preeclampsia leve y valores de insulina sérica en el tercer trimestre del embarazo*. Ginec Obst Mex 1998; 66: 227-31.
10. Sowers JR, Saleh AA, Sokol RJ. *Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans*. Am J Hypertens 1995; 8: 1-4.
11. National High Blood Pressure Education Program Working Group. *Report on high blood pressure during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1689-712.
12. Huges EC (ed). *Obstetric-gynecologic terminology*. Philadelphia, FA Davis 1972: 422-3.
13. Tykarski A. *Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion*. Nephron 1991; 59: 364-8.
14. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. *Elevated serum uric acid-a facet of hyperinsulinaemia*. Diabetologia 1987; 30: 713-8.
15. DeFronzo RA. *The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications*. Diabetologia 1981; 21: 165-71.
16. Stenvinkel P, Bolinder J, Alvestrand A. *Effects of insulin on renal haemodynamics and the proximal and distal tubular sodium handling in healthy subjects*. Diabetologia 1992; 35: 1042-8.
17. Cappuccio, FP, Strazzullo P, Farinara E, Trevisan M. *Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study*. JAMA 1993; 270: 354-9.
18. Facchini F, Ida Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. *Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration*. JAMA 1991; 266: 3008-11.
19. Cardillo C, Kilcoyne CM, Nambi SS, Cannon RO, Quon MJ, Panza JA. *Vasodilator response to systemic but not to local hyperinsulinemia in the human forearm*. Hypertension 1998; 32: 740-5.
20. Dekker GA, van Geijn HP. *Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: primary prevention. Therapeutic perspectives*. J Perinat Med 1996; 24: 99-117.