

Efectos de la hipertensión arterial durante el embarazo sobre el peso al nacer, el retardo del crecimiento intrauterino y la evolución neonatal. Estudio caso-control apareado

S. Fernández Jonusas, J.M. Ceriani Cernadas

Resumen. Objetivo: Evaluar el impacto de la hipertensión materna durante el embarazo sobre el peso al nacer, la incidencia de neonatos pequeños para su edad gestacional, y la evolución neonatal.

Características del estudio: Caso-control apareado

Lugar: Unidad neonatal terciaria del Hospital Italiano de Buenos Aires

Población y métodos: Se analizó toda la población nacida entre 1990 y 1996. Se consideró como caso al neonato de madre con hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y eclampsia y como control al neonato siguiente, sin hipertensión materna y con similar edad gestacional. Se excluyeron: embarazo múltiple, infección intrauterina, hipertensión crónica, edad gestacional indefinida y malformación congénita mayor.

Resultados: Sobre 11.358 recién nacidos vivos, fueron incorporados 279 hijos de madres hipertensas y 279 controles, que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión. Los neonatos de madres hipertensas presentaron una frecuencia significativamente mayor de: cesáreas (OR=3,8; IC 95%: 2,64-5,6); pequeños para edad gestacional (OR=7,08; IC 95%: 3,07-18,96); peso < 2.500 g (OR=1,8; IC 95%: 1,24-2,6) y < 1.500 g (OR=2,14; IC 95%: 1,13-4,19); Apgar <7 a los 5' (OR=3,63; IC 95%: 1,12-15,3); enterocolitis necrotizante (OR=3,33; IC 95%: 1,25-10,3) y policitemia (OR=3,63; IC 95%: 1,12-15,3). No hubo diferencias significativas en otras morbilidades y en la mortalidad neonatal.

Conclusiones: El principal efecto de la hipertensión durante el embarazo fue el marcado aumento de neonatos pequeños para la edad gestacional. Además se observó una incidencia significativamente mayor de: bajo puntaje de Apgar a los 5', peso < 2.500 g y < 1.500 g, policitemia y enterocolitis necrotizante.

An Esp Pediatr 1999;50:52-56.

Palabras clave: Hipertensión materna; Preeclampsia; Bajo peso al nacer; Retardo de crecimiento intrauterino; Policitemia; Enterocolitis necrotizante.

EFFECTS OF MATERNAL HYPERTENSION ON BIRTH WEIGHT, INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AND NEONATAL OUTCOME. A MATCHED CASE-CONTROL STUDY

Summary. Objective: To determine the impact of hypertensive disorders in pregnancy on birth weight, small-for-gestational age births (SGA) and neonatal outcome.

División de Neonatología, Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: Silvia Fernández Jonusas. General Martín de Gainza 903. 1405 Buenos Aires, Argentina.

Recibido: Julio 1998

Aceptado: Diciembre 1998

Design: Matched case-control study.

Setting: A Tertiary Neonatal Intensive Care Unit

Population and methods: The effects of maternal hypertension were analyzed in 11,358 infants born between January 1990 and December 1996 at the Italian Hospital of Buenos Aires. Infants born to mothers with pregnancy-induced hypertension, preeclampsia or eclampsia were included. Each infant was matched for gestational age to 1 control infant born to normotensive mothers. Exclusion criteria were: twins, intrauterine infections, chronic hypertension and major malformations.

Main outcome measures: Birth weight, incidence of SGA infants, neonatal outcome.

Results: 279 infants of hypertensive mothers and 279 controls met the inclusion/exclusion criteria and were enrolled. Maternal hypertension was significantly associated with a higher rate of C-section (OR=3.80; 95% CI: 2.64-5.50); SGA infants (OR=7.08; 95% CI: 3.07-18.6), low birth weight (LBW) (OR=1.8, 95% CI: 1.24-2.60) and very low birth weight infants (VLBW) (OR=2.14; 95% CI: 1.13-4.19). The frequency of low Apgar score at 5 minutes (OR=3.63; 95% CI: 1.12-15.3), necrotizing enterocolitis (OR=3.33; 95% CI: 1.23-10.30) and polycythemia (OR=3.63; 95% CI: 1.12-15.3) was significantly increased in infants born to hypertensive mothers. There were no significant differences regarding other causes of neonatal morbidity and mortality rate.

Conclusions: Hypertension in pregnancy mainly increased the risk of SGA infants. Furthermore, infants of hypertensive mothers had a higher incidence of LBW, VLBW, low Apgar score at 5 minutes, necrotizing enterocolitis and polycythemia.

Key words: Maternal hypertension. Birth weight. Small for date infants. Polycythemia. Necrotizing enterocolitis. Neonatal outcome.

Introducción

Desde hace tiempo se ha reconocido que la hipertensión arterial durante el embarazo produce diversos efectos nocivos sobre la madre, el feto y el recién nacido⁽¹⁻⁴⁾. Los trastornos hipertensivos abarcan un amplio espectro de alteraciones en muchos sistemas, tanto en la madre como en el neonato, y predisponen a una mayor morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal⁽⁴⁻⁶⁾.

La intensidad de los efectos perjudiciales dependen, principalmente, de la severidad de la afectación materna; se considera como principales factores agravantes a una presión diastólica mayor de 110 mmHg y/o sistólica mayor de 170 mmHg, proteinuria persistente que supera los 3, 5 g/24 h y signos clínicos, tales como oliguria, trastornos visuales y edema pulmonar⁽⁵⁻⁹⁾.

Los trastornos hipertensivos en el embarazo, constituyen uno de los principales problemas de Salud Pública en el período perinatal y su repercusión sobre la morbilidad materna, fetal y neonatal es tremenda. Esta repercusión cobra una mayor magnitud debido a la elevada frecuencia de estos trastornos en la práctica obstétrica. Se considera que entre un 5 y un 7% de todos los embarazos en EE.UU. están complicados con preeclampsia, lo cual significa un número de madres afectadas cercano a 280.000 por año⁽⁸⁾. Esta patología constituye la principal causa de mortalidad materna en EE.UU. e Inglaterra en las últimas décadas⁽¹⁰⁾, y también en nuestro país, junto con los cuadros hemorrágicos⁽¹¹⁾.

Hay coincidencia en que la hipertensión materna provoca una mayor mortalidad y morbilidad neonatal que la observada en la población general de recién nacidos^(1,3,4,7,12). La evaluación del impacto de un trastorno o enfermedad, a través de la comparación entre la población afectada y la población general, es importante y constituye una forma habitual de presentar los datos epidemiológicos de una afección. Sin embargo, existen otras maneras de evaluar la repercusión de un trastorno, por ejemplo, efectuar un estudio de casos y controles apareados. En cuanto al tema que nos ocupa no hemos hallado en nuestro medio, y son escasos en la literatura médica, trabajos que hayan evaluado los efectos de la hipertensión materna sobre el neonato, en poblaciones apareadas por la edad gestacional. Es por eso que decidimos efectuar el presente estudio con el objetivo principal de observar el impacto de la hipertensión materna sobre el crecimiento intrauterino y la evolución neonatal.

Población y métodos

El estudio fue realizado en el Servicio de Neonatología del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires e incluyó a todos los nacidos vivos entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1996, los cuales suman 11.358 neonatos.

Los **criterios de inclusión** definieron como caso a todo recién nacido de madre con diagnóstico de hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia o eclampsia y como control al neonato siguiente de igual edad gestacional y sin hipertensión materna.

Los **criterios de exclusión** al estudio fueron los siguientes: embarazo múltiple, hipertensión materna crónica, infecciones intrauterinas, incertidumbre sobre la edad gestacional, una discrepancia mayor de 7 días entre la edad gestacional, según la última fecha menstrual, y el puntaje del examen físico neonatal y malformaciones congénitas mayores.

La información acerca de las características y la evolución de las poblaciones se obtuvo de la base de datos computarizada del Servicio de Neonatología, que se recoge prospectivamente en todos los recién nacidos.

Se consideró hipertensión arterial inducida por el embarazo a la presencia de niveles tensionales iguales o mayores de 140/90, luego de las 20 semanas de gestación, en no menos de dos oportunidades. Preeclampsia fue considerada cuando a esos altos valores tensionales se agregaba proteinuria persistente ($> 0,3$ g/L en orina de 24 h) y eclampsia si, a los hallazgos anteriores, se

sumaba la presencia de convulsiones.

La población asistida en el hospital pertenece en su totalidad a la Seguridad Social y es de nivel social medio. Más del 70% de las madres tienen estudios secundarios completos y un 40% realizó estudios terciarios.

La edad gestacional fue determinada en base al dato cierto de la fecha de la última menstruación (FUM) y corroborada por el examen físico del neonato según el método de Capurro y cols.⁽¹³⁾. Entre los casos y los controles se aceptó una diferencia en la edad gestacional no mayor de ± 1 semana.

Las **variables primarias** a estudiar en los 2 grupos fueron:

- **Crecimiento intrauterino:** peso de nacimiento, incidencia de recién nacidos pequeños para edad gestacional, bajo peso al nacer (< 2.500 g) y muy bajo peso (< 1.500 g).

- **Morbilidad neonatal:** incidencia de dificultad respiratoria transitoria, enfermedad de la membrana hialina (EMH), hemorragia intracraneana (HIC), conducto arterioso persistente, policitemia, sepsis confirmada, sepsis probable y enterocolitis necrotizante (ECN).

- **Mortalidad neonatal antes del alta**

Se estudiaron otras variables: edad materna, forma del nacimiento, puntaje de Apgar $<$ de 4 al minuto y $<$ de 7 al quinto minuto.

Se consideró dificultad respiratoria transitoria cuando el cuadro clínico duraba menos de 48 horas, sin requerimientos de oxígeno suplementario, o por un período menor de 24 horas, y radiografía de tórax normal o con aumento de la trama broncovascular. Se definió EMH cuando las necesidades de oxígeno suplementario persistieron por más de 48 h y las radiografías de tórax mostraban las imágenes clásicas del trastorno.

El diagnóstico de HIC se efectuó mediante ecografía cerebral que se practicó en todos los neonatos con peso menor de 1.500 g y en los de mayor peso de acuerdo al cuadro clínico.

La definición de policitemia requirió que el hematocrito venoso central, de vena antecubital o umbilical, resultara igual o mayor de 65%.

El diagnóstico de ductus persistente fue básicamente clínico con la presencia de signos tales como: precordio activo, soplo sistólico, pulsos amplios, pulsos pedios palpables y aumento de los requerimientos de oxígeno y/o de los parámetros del respirador. En los casos necesarios se efectuó eco-Doppler color.

Se definió sepsis confirmada cuando el hemocultivo y/o el líquido cefalorraquídeo mostraron desarrollo bacteriano, asociado a un trastorno o deterioro del cuadro clínico.

Enterocolitis necrotizante fue definida en sus estadios leves como la presencia de distensión abdominal, residuo biliario y radiografías con íleo e imágenes densas interasas y en los cuadros más severos: sangre en materia fecal, neumatosis y/o perforación intestinal.

Se consideró recién nacido pequeño para edad gestacional (PEG) a aquel cuyo peso al nacer fue inferior a dos desvíos estándar de la media (percentil 3) de las curvas de crecimiento intrauterino de Lejarraga y Fustiñana⁽¹⁴⁾.

Tabla I Características de la población

	Grupo con hipertensión (n= 279)	Grupo control (n = 279)	Valor de p	OR (IC 95 %)
Edad materna (mediana)	31	30	NS	----
Edad gestacional (mediana)	37	37	NS	----
Cesárea (n, %)	183 (66)	93 (33)	< 0,0001	3,8 (2,64-5,5)
Fórceps (n, %)	9 (3)	8 (3)	NS	----
Peso al nacer (mediana, g)	2.800	3.000	NS	----
Peso < 2.500 g (n, %)	109 (39)	73 (26)	< 0,002	1,8 (1,24-2,64)
Peso < 1.500 g (n, %)	34 (12)	17 (6)	< 0, 02	2,14 (1,13-4,2)
Apgar 1' < 4 (n, %)	17 (6)	11 (4)	NS	----
Apgar 5' < 7 (n, %)	14 (5)	4 (1,4)	< 0,02	3,63 (1,12-15,3)

NS: no significativo

Análisis estadístico: en la comparación de las características de las dos poblaciones se empleó el test del chi cuadrado o el de Fisher en las variables dicotómicas, el test de Student para comparar las medias y el test de Mann-Whitney para las medianas. En la evaluación de la frecuencia de las diferentes patologías estudiadas se empleó el test de chi cuadrado con la corrección de Mc Nemar para muestras apareadas y la relación de ocurrencia (OR) con los intervalos de confianza al 95%.

Resultados

Un total de 279 neonatos de madres hipertensas, y un número igual de controles, cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión y fueron incorporados en el estudio.

Las características de la población en ambos grupos están señaladas en la tabla I. Obviamente no hubo diferencias en la edad gestacional, ya que fue el criterio empleado para el apareamiento de los grupos. Se observó una frecuencia significativamente mayor de cesáreas en las madres hipertensas (OR=3,81; IC 95%: 2,64-5,50).

Si bien no hubo diferencias significativas en las medianas del peso al nacer, las tasas de recién nacidos con peso < de 2.500 g y < de 1.500 g fueron más altas en los neonatos de madres hipertensas (OR=1,8; IC 95%: 1,24-2,6+4 y OR=2,14; IC 95%: 1,13-4,19, respectivamente) (Tabla I). El 52% de la población estudiada tuvo un parto pretérmino (menos de 38 semanas) y el 8% nació antes de las 32 semanas. Estas incidencias fueron respectivamente 5 y 4 veces más elevadas, que las de la población general en el período del estudio (9,6% < de 38 semanas y 2,1% < de 32 semanas).

El porcentaje de neonatos PEG fue significativamente mayor en el grupo con hipertensión arterial (OR=7,08; IC 95%: 3,07-18,96) (Tabla II).

Tabla II Morbilidad y mortalidad neonatal

	Grupo con hipertensión (n= 279)	Grupo control (n = 279)	Valor de p	OR (IC 95 %)
PEG (n, %)	43 (15,4)	7 (2)	< 0,00001	7,08 (3,1-19)
SDRT (n, %)	26 (9,3)	17 (6,1)	= 0,17	1,6 (0,8-3, 2)
EMH (n, %)	27 (9,7)	18 (6,4)	= 0,12	1,5 (0,8-3)
Policitemia (n, %)	14 (5)	4 (1,4)	< 0, 02	3,63(1,12-15)
Sepsis confirmada (n, %)	13 (4,6)	6 (2,1)	= 0,10	2,2 (0,8-6,6)
Enterocolitis necrotizante (n, %)	19 (6,8)	6 (2,1)	< 0,01	3,33 (1,25-10,3)
Hemorragia intracraneana (n, %)	16 (5,7)	8 (2,8)	0,09	2,06 (0,8-5,3)
Conducto arterioso persistente (n, %)	5 (1,8)	5 (1,8)	0,00	----
Mortalidad (n, %)	10 (3,6)	10 (3,6)	0,00	----

PEG: pequeño para edad gestacional; SDRT: síndrome de dificultad respiratoria transitoria; EMH: enfermedad de la membrana hialina.

La frecuencia de un bajo puntaje de Apgar al minuto fue similar en ambos grupos, pero al quinto minuto los neonatos de madres hipertensas presentaron un mayor índice de depresión (OR=3,63; IC 95%: 1,12- 15,32) (Tabla I). En las variables de la morbilidad neonatal (Tabla II) se encontró en el grupo con hipertensión materna una frecuencia significativamente mayor de policitemia (OR= 3,63; IC 95%: 1,12-15,3) y de enterocolitis necrotizante (OR=3,33; IC 95%: 1,25-10,30).

No hubo diferencias significativas entre los grupos, en la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria transitoria y de la enfermedad de membrana hialina, aunque en ambas patologías la frecuencia aumentó en los neonatos de madres hipertensas (Tabla II). Si bien la presencia de sepsis confirmada fue del doble en el grupo con hipertensión, la diferencia no resultó estadísticamente relevante (Tabla II). Algo semejante ocurrió con la hemorragia intracraneana (HIC), cuya incidencia fue ligeramente mayor del doble en el grupo de neonatos con hipertensión materna, pero las diferencias no fueron significativas (Tabla II). La frecuencia del conducto arterioso persistente fue similar en los dos grupos (Tabla II).

La tasa de mortalidad neonatal fue de 36/mil, tanto en los neonatos de madres hipertensas como en los controles (Tabla II). Los diagnósticos presentes en los recién nacidos fallecidos no fueron diferentes entre los grupos. La mortalidad neonatal resultó casi 10 veces mayor que la de la población general de recién nacidos, en el mismo período, que fue de 4,2/mil.

Discusión

Los resultados de este estudio, caso-control apareado, reafirman que los recién nacidos de madres con hipertensión en el embarazo presentan un deterioro importante en el peso al nacer y una mayor morbilidad, cuando se les compara con con-

troles de una edad gestacional similar.

Existe un consenso de que uno de los principales trastornos que produce la hipertensión materna es una mayor frecuencia de prematuridad y, por lo tanto, una elevada incidencia de neonatos de bajo peso y de muy bajo peso al nacer. Un estudio reciente mostró que en los neonatos de madres con preeclampsia-eclampsia la diferencia del riesgo para peso al nacer < 1.500 g era del 6,7% y entre 1.500 y 2.499 era del 14,6%, mientras que en las madres con hipertensión inducida por el embarazo las diferencias para los mismos parámetros eran del 2 y 5% respectivamente⁽¹⁵⁾.

Asimismo, es bien conocido el hecho de que la hipertensión materna retrasa el crecimiento fetal y, por lo tanto, la incidencia de neonatos pequeños para edad gestacional, es mayor que en la población general en la mayoría de las series publicadas^(12,15-17). Si bien los mecanismos implicados en esta nociva acción sobre el peso fetal no están bien aclarados, es factible que el marcado aumento de la resistencia vascular periférica, que presentan las madres hipertensas, interfiera en la circulación placentaria y por ende en el normal crecimiento del feto. Este incremento en la resistencia periférica se debe, muy posiblemente, a un estado de hiperactividad simpática vasoconstrictora, según una investigación recientemente publicada⁽¹⁸⁾.

En nuestro estudio el efecto perjudicial de la hipertensión materna sobre el crecimiento fetal fue notable, ya que la frecuencia de neonatos PEG resultó 7 veces mayor en el grupo con hipertensión: 15% versus 2% en los controles. Además en el grupo de madres hipertensas hubo una frecuencia significativamente mayor de neonatos de bajo peso (< 2.500 g) y de muy bajo peso (< 1.500 g). Estos datos son importantes, ya que se presentaron en poblaciones apareadas por la edad gestacional, lo cual destaca el marcado efecto que la hipertensión materna tiene sobre el incremento del peso en el feto, aun en las etapas previas a las 32 semanas de gestación.

En relación a la morbilidad neonatal hallamos, principalmente, un mayor efecto de la hipertensión materna sobre la presencia de policitemia y de enterocolitis necrotizante. Es probable que la mayor frecuencia de policitemia esté relacionada, en parte, con la alta incidencia de retardo de crecimiento intrauterino, ya que es conocida la relación entre PEG y policitemia⁽¹⁹⁾. Sin embargo, según nuestra experiencia y la de otros autores⁽²⁰⁾, los neonatos de madres hipertensas, aun cuando tengan un peso adecuado, presentan una mayor incidencia de policitemia que la población general. El mecanismo de este fenómeno no está aclarado hasta el presente.

Es factible también especular que la mayor frecuencia de ECN observada se relacione con la policitemia y con el bajo puntaje de Apgar al quinto minuto, ya que ambas situaciones, policitemia y asfisia perinatal, han sido descritas entre en los factores de riesgo relacionados con la enterocolitis^(2,21). Sin embargo, no se descarta que otros hechos, tal como la alteración del flujo aórtico en el feto, estén también implicados en la etiopatogenia de la ECN⁽²²⁾.

En relación a los trastornos respiratorios existe cierta controversia acerca de los efectos de la hipertensión materna so-

bre la frecuencia de la enfermedad de la membrana hialina. Yoon y cols. hallaron en los neonatos de madres hipertensas una reducción de la enfermedad⁽²³⁾. Más recientemente Tubman y cols.⁽²⁴⁾ observaron exactamente lo contrario, una frecuencia significativamente más alta de EMH, antes de las 34 semanas, en el grupo de neonatos de madres con hipertensión. Sin embargo, la significancia desapareció cuando ajustaron según la forma de terminación del parto, porque en las madres hipertensas hubo una mayor tasa de cesáreas sin trabajo de parto, lo que implica un factor de riesgo que incrementa la frecuencia de la EMH. Es probable que en nuestra población hubiera ocurrido algo similar al estudio de Tubman, lo cual explicaría la mayor morbilidad respiratoria, ya que la frecuencia de cesáreas en las madres con hipertensión fue casi 4 veces mayor que en las no hipertensas y la incidencia, tanto de la EMH como de la dificultad respiratoria transitoria, resultó un 50% más alta en el grupo de neonatos de madres hipertensas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente diferentes, posiblemente por el escaso número de pacientes afectados.

La asociación entre hipertensión materna y sepsis neonatal también ha sido motivo de gran interés y se describe un aumento de las infecciones en los recién nacidos de madres hipertensas. En nuestro estudio, si bien no hubo diferencias significativas, la frecuencia de sepsis confirmada fue del doble en el grupo con hipertensión. Tal vez un motivo que pueda explicar la falta de significancia, al igual que en los trastornos respiratorios, es el número pequeño de neonatos con sepsis, lo cual provoca una disminución en la fuerza de las pruebas estadísticas. Otro aspecto a tener en cuenta es que, en general, se describe que el incremento en la frecuencia de las infecciones en el neonato se relaciona con una mayor severidad de la hipertensión en la madre y en especial con la presencia de neutropenia neonatal^(25,26). Por el diseño de nuestro estudio no pudimos disponer, en forma precisa, de los datos acerca de la severidad de la enfermedad materna ni de la prevalencia de neutropenia en los neonatos, por lo cual esas variables no fueron incluidas en el análisis.

El aumento de la morbilidad en los recién nacidos del grupo con hipertensión materna no se acompañó con una mayor mortalidad neonatal, ya que ésta resultó igual en ambos grupos y los diagnósticos en los neonatos fallecidos fueron similares. El no encontrar diferencias en la mortalidad neonatal podría tener alguna relación con el criterio de aparear los grupos según la edad gestacional y con la notablemente más alta incidencia de neonatos pequeños para su edad gestacional en el grupo con hipertensión materna. En general, es aceptado que antes del término estos recién nacidos tienen una mortalidad neonatal menor que los neonatos con peso adecuado⁽²⁷⁾. Sin embargo, es necesario enfatizar el hecho de que la mortalidad en los recién nacidos de madres hipertensas fue aproximadamente 10 veces mayor que en la población general, lo cual reafirma el efecto deletéreo que tienen los trastornos hipertensivos en el embarazo sobre la evolución neonatal.

Debido a la metodología de este estudio no se incluyó como objetivo evaluar el impacto de la hipertensión materna sobre la

prematuridad. De cualquier forma, es importante tener en cuenta que el 52% de los neonatos de madres hipertensas nació antes de las 38 semanas y un 8% antes de las 32 semanas, ambos valores notablemente más altos que los de la población general, en el período abarcado, los cuales fueron de 9,6% y 2,1% respectivamente.

En resumen, los datos de nuestro estudio confirman que la hipertensión materna produce, aun a igual edad gestacional, una mayor morbilidad neonatal y que provoca un notable efecto nocivo sobre el peso al nacer. Este aspecto podría tener implicaciones en el futuro desarrollo de los niños afectados, al incrementar diversos trastornos en la niñez⁽²⁷⁾, y también en la vida adulta, ya que hay fuertes evidencias de que el bajo peso al nacer se relaciona con una mayor incidencia de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares en el adulto⁽²⁸⁾.

Agradecimientos

A los Dres. Fernando Althabe y Carlos Fustiñana por su inestimable ayuda en la elaboración del protocolo y el análisis de los datos.

Bibliografía

- Shulte FJ, Schrempf G, Hinze G. Maternal toxemia, fetal malnutrition and motor behavior of the newborn. *Pediatrics* 1971;**48**:871-881.
- Brazy JE, Grimm JK, Litle VA. Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr* 1982;**100**:265-271.
- Naeye RL, Friedman EA. Causes of perinatal death associated with gestational hypertension and proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1979;**133**:8-10.
- Lin CC, Lindheimer MD, River P, Moawad AH. Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **142**:255-260.
- Brown MA, Buddle ML. Hypertension in pregnancy:maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. *Med J Aust* 1996;**165**:360-365.
- Kim CR, Vohr BR, Oh W. Effects of maternal hypertension in very-low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;**150**:686-691.
- de Alvarez RR, Welt SI. Hipertensión complicada por el embarazo. En: Iffy L y Kaminetzky H (eds) "Obstetricia y Perinatología". Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1985. p. 1253-1275.
- Ballard R, Roberts JM. Preeclampsia. En Taeoush W, Ballard R, Avery ME (eds) "Enfermedades del recién nacido". Sexta edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1993. p. 93-95.
- Shah DM, Reed G.Parameters associated with adverse perinatal outcome in hypertensive pregnancies. *J Hum Hypertens* 1996; **10**: 511-515.
- Kaunitz AM, Hughes JB, Taylor RN et al. Causes of maternal mortality in the united States. *Obstet Gynecol* 1985; **65**:605-612.
- Ministerio de Salud y Acción Social. Dirección de estadísticas de salud, 1994. República Argentina.
- Ceriani Cernadas JM, Rossato N. Toxemia materna: efectos sobre el recién nacido. *Arch Arg Pediatr* 1977;**75**:11-18.
- Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978;**93**:120.
- Lejarraga H, Fustiñana C. Estándares de peso, longitud corporal y perímetro cefálico desde las 26 hasta las 92 semanas de edad post menstrual. *Arch Arg Pediatr* 1986; **84**: 211-214.
- Ananth CV, Peedicayil A, Savitz DA. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology* 1995;**6**:391-395.
- Naeye RL. Maternal blood pressure and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1981;**141**:780-787.
- Himmelman K, Himmelman A, Niklasson A, Svensson A. Hypertension in pregnancy and size at birth. *Blood-Press* 1996;**5**:278-284.
- Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, et al. Preeclampsia - A state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996;**335**:1480-1485.
- Ceriani Cernadas JM, Garbagnati C. Frecuencia de las manifestaciones clínicas asociadas a policitemia neonatal y su correlación con ciertas variables perinatales. *Arch Arg Pediatr* 1988; **86**:10-16.
- Kurlat I, Sola A. Neonatal polycythemia in appropriately grown infants of hypertensive mothers. *Acta Paediatr* 1992; **81**:662-664.
- Winocur D, Garbagnati C, Ceriani Cernadas JM. Variables perinatales asociadas a enterocolitis necrosante. Estudio caso-control. *Rev Chil Pediatr* 1996;**67**:65-70.
- Eronen M, Kari A, Pesonen E et al. Value of absent or retrograde end-diastolic flow in fetal aorta and umbilical artery as a predictor of perinatal outcome in pregnancy-induced hypertension. *Acta Paediatr* 1993; **82**:919-924.
- Yoon JJ, Schuyler K, Harper R. The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1980; **65**:735-739.
- Tubman TRJ, Rollins MD, Patterson C, Halliday HL. Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. *Arch Dis Child* 1991;**66**:52-54.
- Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ et al. Effect of maternal hypertension on neonatal neutropenia and risk of nosocomial infections. *Pediatrics* 1992;**90**:430-435.
- Doran MW, Makhlof RA, Katz VL, et al. Increased incidence of sepsis at birth in neutropenic infants of mothers with preeclampsia. *J Pediatr* 1994;**125**:452-458.
- Mc Cormick M. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;**312**:82-90.
- Baker DJP, Osmond C, Golding J et al. Growth in utero, blood pressure in childhood, and adult life and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; **298**:564-567.