

398 **Valeria Farfalli**
Benjamín Allende Pinto
Manuel Jofré

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Sanatorio Allende.
Córdoba. Argentina.

Correspondencia:

Dra. Valeria Farfalli.
Servicio de Ginecología y Obstetricia. Sanatorio Allende.
Av. Hipólito Yrigoyen, 384. 5014 Córdoba. Argentina.
Correo electrónico: valeria.farfalli@sismert.it

Fecha de recepción: 25/1/2007.

Aceptado para su publicación: 23/2/2007.

Relación entre los valores de hemoglobina materna en el primer trimestre del embarazo y recién nacidos pequeños para la edad gestacional

Association between maternal hemoglobin levels in the first trimester of pregnancy and small-for-gestational-age infants

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el valor de hemoglobina (Hb) materna en el primer trimestre del embarazo en pacientes con antecedentes de recién nacido (RN) pequeño para la edad gestacional (PEG) y compararlo con un grupo control de recién nacidos adecuados para la edad gestacional (AEG) para evaluar el grado de influencia de ese factor en el desarrollo del crecimiento fetal intrauterino.

Materiales y métodos: Desde enero de 1999 hasta julio de 2001 se estudió a 2.973 nacidos vivos de los cuales 85 fueron PEG. Sólo 52 cumplían los criterios de inclusión. Se compararon los valores de Hb materna en el primer trimestre del embarazo de esos 52 PEG con los de un grupo control de 104 pacientes con recién nacidos AEG. Se realizó un estudio epidemiológico de casos y controles control con una razón 1:2. Se consideró que un recién nacido era AEG basándose en las curvas argentinas de crecimiento intrauterino.

Resultados: La prevalencia de PEG fue del 2,86% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,27-5,45%). Se compararon los valores de Hb en ambos grupos y sólo se halló un mayor porcentaje (el 67,3% en

los casos y el 58,7% en los controles) de valores bajos de Hb > 13 mg, pero no fue estadísticamente significativo (IC del 95%, 0,68-3,10%; p = 0,29). La edad materna y la prematuridad no fueron factores influyentes.

Conclusión: No se observó una influencia significativa de los valores de Hb materna en el desarrollo intrauterino del feto en nuestra población.

PALABRAS CLAVE

Hemoglobina. Pequeños para edad gestacional. Embarazo. Primer trimestre.

ABSTRACT

Objective: To evaluate maternal hemoglobin (Hb) levels in the first trimester of pregnancy in patients with a history of small-for-gestational-age (SGA) infants and to compare these levels with those in a control group with appropriate-for-gestational-age (AGA) infants in order to determine the influence of Hb levels on intrauterine fetal growth.

Material and methods: From January 1999 to July 2001, 2973 live newborns were studied, of which 85 were SGA. Of these, only 52 met the inclusion criteria. First-trimester maternal Hb levels were compared between the mothers of the 52 SGA infants and 104 controls with AGE infants. A case-control study was performed with a ratio of 1:2. AGE was defined according to Argentinian intrauterine growth curves.

Results: The prevalence of SGA was 2.86% (95% CI: 0.27%-5.45%). Hb levels were compared between the two groups. The percentage of Hb values lower than 13 mg was higher in cases than in controls (67.3% vs 58.7%, respectively) but this difference was not statistically significant ($p = 0.29$; 95% CI: 0.68%-3.10%). Maternal age and prematurity did not appear to influence intrauterine fetal growth.

Conclusion: In our population, maternal Hb levels did not significantly affect intrauterine fetal growth.

KEY WORDS

Hemoglobin. Small-for-gestational-age infants. Pregnancy. First trimester.

INTRODUCCIÓN

La anemia materna se considera un factor de riesgo para partos pretérmino y otras complicaciones del embarazo, como recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG).

Muchos estudios han investigado estos riesgos y abordado de distinta forma el grado de influencia de ese factor durante el embarazo. Se consideraron diferentes resultados, por ejemplo en algunos trabajos se observaron porcentajes altos de hematocrito como riesgo para recién nacidos PEG y para partos pretérmino en el tercer trimestre; o en su defecto, porcentajes bajos de hematocrito en el primer trimestre con partos pretérmino¹.

Otros consideraban porcentajes bajos de hematocrito en el tercer trimestre como factor de riesgo para el parto pretérmino. Por último, en un estudio más reciente, se consideró la hemoglobina (Hb) materna como un marcador de riesgo y se concluyó

que los valores altos de ésta en el primer trimestre se asocian a recién nacidos PEG y los valores bajos a partos pretérmino²⁻⁵.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio de nuestra población de recién nacidos PEG, y evaluar el estado de la Hb materna durante el primer trimestre del embarazo como el marcador más importante, para observar el grado de influencia de las variaciones de ésta en el desarrollo del crecimiento fetal intrauterino.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico de casos y controles con una razón 1:2, con casos consecutivos de recién nacidos PEG y controles aleatorios concurrentes con recién nacidos adecuados para la edad gestacional (AEG). Los datos corresponden a pacientes atendidos en nuestra institución en el período comprendido entre enero de 1999 y julio de 2001.

Los criterios de inclusión para los controles fueron: recién nacido AEG en edad gestacional a término entre 38 y 40 semanas, que contara con un estudio analítico de Hb durante el primer trimestre del embarazo. Consideramos recién nacido AEG, basándonos en las curvas argentinas de crecimiento intrauterino, a un recién nacido de 38 semanas con un peso al nacer de 2.600-3.840 g, de 39 semanas con un peso de 2.720-4.040 g o de 40 semanas con un peso al nacer de 2.810-4.200 g, valores que corresponden al percentil 5-95% de la distribución normal de peso según la edad gestacional⁶.

Los criterios de inclusión para los casos fueron: recién nacido PEG con datos analíticos de Hb durante el primer trimestre del embarazo. Consideramos recién nacido PEG, basándonos en el criterio mencionado previamente, al recién nacido con peso al nacer menor del percentil 5% de la distribución de peso normal al nacer según la edad gestacional.

La muestra de controles resulta concurrente (igual tiempo-espacio) con los casos; aquéllos seleccionados de forma aleatoria por la edad entre todos los recién nacidos AEG registrados en el mes en que se detectó uno o más recién nacidos PEG. Por cada recién nacido PEG se tomaron 2 controles concurrentes (diseño 1:2).

Consideramos pretérmino al recién nacido que nace antes de las 37 semanas cumplidas de la ges-

400 tación. Para el presente estudio, y a fin de estandarizar la medición para el cálculo de la edad gestacional al nacimiento, utilizamos los valores obtenidos por el método de la fecha de última menstruación si ésta era fidedigna y con antecedentes de ciclos regulares, y en el caso de que esta última fuese incierta nos guiamos por la primera ecografía transvaginal realizada durante el primer trimestre del embarazo.

Se estudiaron los valores de Hb y, considerando que existe un aumento del volumen plasmático que puede originar una pseudoanemia dilucional, se aceptó como cifra inferior de normalidad hasta 11 mg de Hb⁷.

Se excluyó del estudio a los recién nacidos polimalformados. De los restantes, se intentó obtener los datos de la Hb materna durante el primer trimestre del embarazo.

La limitación en la obtención de los datos de laboratorio se debió a que las pacientes pertenecían a otras instituciones y eran derivadas al sanatorio para el momento del nacimiento, lo que nos imposibilitó obtener los valores de Hb y los antecedentes del control obstétrico.

Los métodos estadísticos aplicados incluyeron la medida de tendencia central (mediana y rango intercuartílico [RIC]). Para el contraste de distribuciones asimétricas se utilizó por defecto la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

Para la comparación de proporciones o prevalencias se aplicó en todos los casos la prueba de la χ^2 .

Se estableció un valor de alfa del 5% ($p < 0,05$) para establecer la significación estadística.

RESULTADOS

De los 2.973 nacimientos, 85 resultaron recién nacidos PEG, con una prevalencia de PEG del 2,86% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,27-5,45%), o bien 29 casos cada 1.000 prácticas obstétricas. De los 85 casos mencionados, sólo cumplen los criterios de inclusión 52 (61,2%) casos.

A fin de asegurar que no exista sesgo en la medida principal (Hb) por diferencia en la edad materna, comparamos en línea basal la edad entre los grupos (fig. 1). La distribución del grupo control es próxima a la normal (Kolmogorov-Smirnov: $p = 0,2$), simétrica y con una media \pm desviación estándar 28,3 \pm 6,4 años, en tanto que la del grupo de casos se

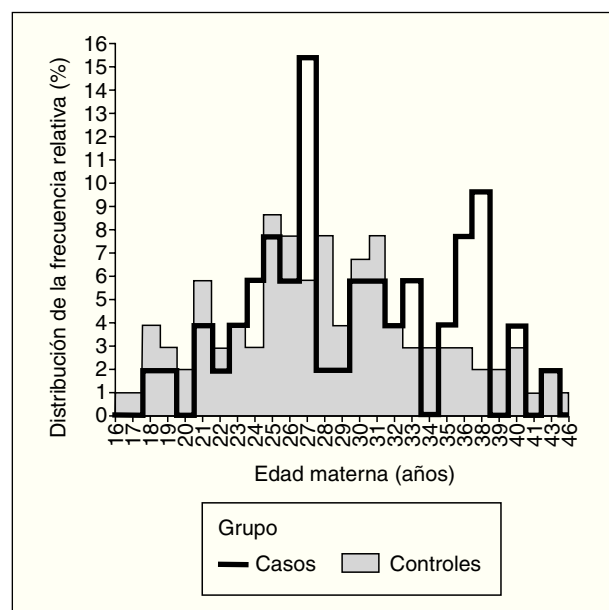


Figura 1. Histograma de frecuencias de la distribución de edad materna en los casos (pequeños para la edad gestacional) y los controles (adecuados para la edad gestacional).

muestra asimétrica (Kolmogorov-Smirnov: $p < 0,005$) y bimodal, sesgada, con una media y desvío sesgado en 29,7 \pm 6,0 años. Dada la asimetría de una de las distribuciones optamos por las pruebas no paramétricas de contraste y por expresar las distribuciones en términos de mediana y RIC (fig. 2).

En la figura 2 podemos observar cómo las distribuciones de edad materna del grupo de casos se aproxima a la distribución de edad de los controles, con una edad materna mediana de 38,5 años (RIC, 25-35) y 38 años (RIC, 24-32) entre casos y controles, respectivamente, y sin diferencia estadísticamente significativa (Mann-Whitney: $p = 0,20$). Con este resultado podemos asumir que la edad no sería un factor de confusión en el contraste del valor de Hb entre los casos y los controles.

Corroboramos que existiera una diferencia significativa en el peso del recién nacido entre los casos y los controles (fig. 3). Para ello tomamos sólo los recién nacidos a término (limitado a 38-40 semanas), es decir todos los controles, y sólo 36 de los 52 casos de recién nacidos PEG (69,2%). En estos recién nacidos a término, entre los casos con peso al nacer con una mediana de 2.485 g (RIC 2.380-2.735 g) respecto a la mediana de peso entre los controles de 3.380 g (RIC,

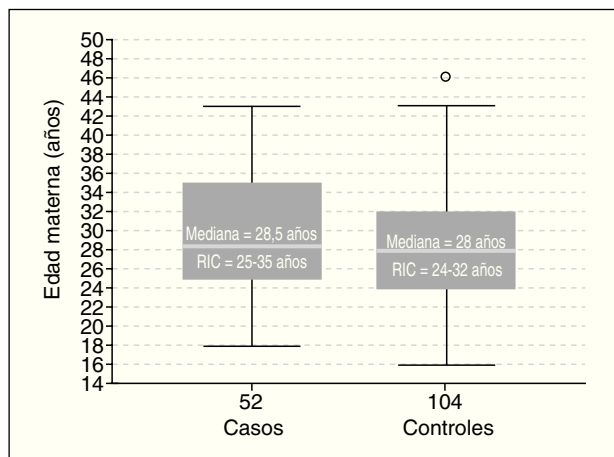


Figura 2. Boxplot de la distribución de edad en los grupos de casos (pequeños para la edad gestacional) y de controles (adecuados para la edad gestacional). RIC: rango intercuartílico.

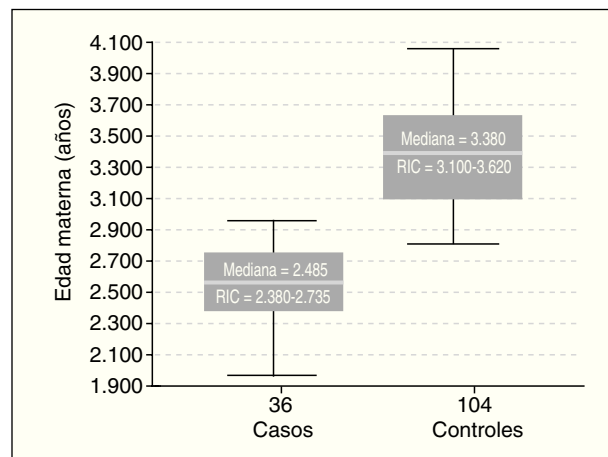


Figura 3. Boxplot de la distribución de peso del recién nacido a término (limitado a 38-40 semanas), discriminado por casos y controles. RIC: rango intercuartílico.

3.100-3.620 g) pudimos evidenciar una diferencia claramente significativa (Mann-Whitney: $p < 0,0001$).

Para el subgrupo de los recién nacidos PEG que a la vez resultan pretérmino (< 37 semanas cumplidas), debemos asumir la existencia de un peso normal ya que carecemos de controles AEG pretérmino. Se cuentan 13 casos de recién nacidos PEG pretérmino con una prevalencia del 25%, con una mediana de peso al nacer de 2.000 g (RIC, 1.975-2.200 g), significativamente menor, a su vez, respecto a los recién nacidos PEG de entre 38-40 semanas de edad gestacional (Mann-Whitney: $p < 0,001$).

Analizando los valores cuantitativos de Hb en los casos y los controles, y dada la distribución habitualmente asimétrica de los éstos (fuerte sesgo positivo, fig. 4), optamos por representar gráficamente la distribución de la frecuencia relativa acumulada de los valores de Hb en cada grupo (fig. 5) y contrastar las medianas y los RIC de los grupos. En este tipo de gráfico, la proximidad de las curvas se interpreta como ausencia de diferencia grupal, un desplazamiento de la curva hacia la izquierda implica valores inferiores de Hb y un desplazamiento a la derecha, valores mayores. A la vez, se divide la distribución de cada grupo en quintiles. En la figura 5 presentamos la proximidad de ambas curvas de distribución acumulada con un ligero desvío hacia la izquierda de las madres con recién nacidos PEG (sobre todo en los quintiles medios). Sin embargo, el

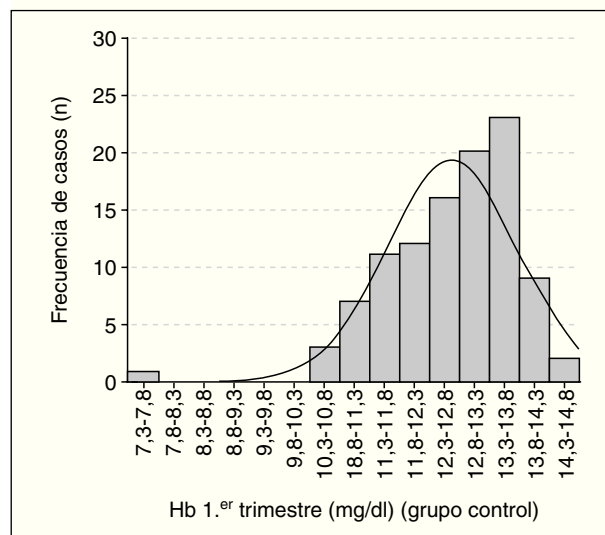


Figura 4. Histograma de la distribución asimétrica habitual de los valores de hemoglobina (Hb) en el primer trimestre del embarazo (ejemplo: grupo control).

primer quintil de ambos grupos tiene como límite superior de Hb 11,7 mg/dl, el quinto quintil tiene como límite inferior 13,5 o 13,6 mg/dl según el grupo, con lo que no se evidenciaría una mayor diferencia en los valores extremos de ambos grupos, es decir que el peor 20% (primer quintil) o el mejor 20% de los pacientes (último quintil superior) de

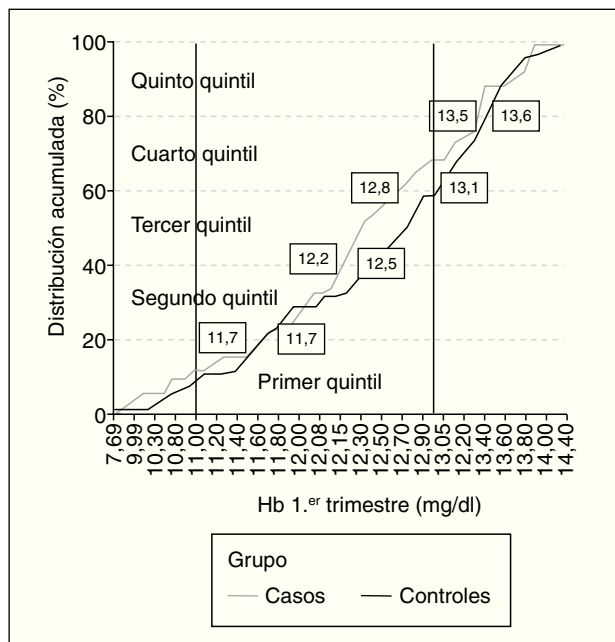


Figura 5. Distribución de frecuencia relativa acumulada de los valores de hemoglobina (Hb) (primer trimestre) en los casos y los controles. Las líneas verticales representan los valores umbrales de Hb, 11 y 13 mg/dl.

ambos grupos tienen similares valores de Hb. A la vez, puede inferirse que aproximadamente el 60% de ambos grupos (la suma del segundo, el tercer y el cuarto quintiles, que representa los valores medios más característicos) tiene valores de Hb comprendidos entre 11,8 y 13,5 mg/dl, más específicamente, el 67,3% de los casos y el 57,7% de los controles ($p = 0,25$).

Al mismo tiempo, y coincidiendo con la figura 5, observamos una mediana/RIC de 12,40 mg/dl (RIC 12,00-13,35) y 12,85 mg/dl (RIC 12,00-13,50) para la Hb materna del primer trimestre de embarazo en el grupo de los casos y en los controles, respectivamente (Mann-Whitney: $p = 0,33$). Destaca la similitud en el RIC de ambos a pesar de la ligera diferencia en la mediana (coincidente con un ligero desplazamiento de la curva de los casos sólo en los valores medios de la figura 5). Todos estos resultados nos permiten inferir que la diferencia de Hb entre los casos y los controles se debería sólo a fluctuaciones de muestreo (diferencia casual).

Desde un punto de vista clínico y sencillo de interpretar, observamos que la prevalencia de valores

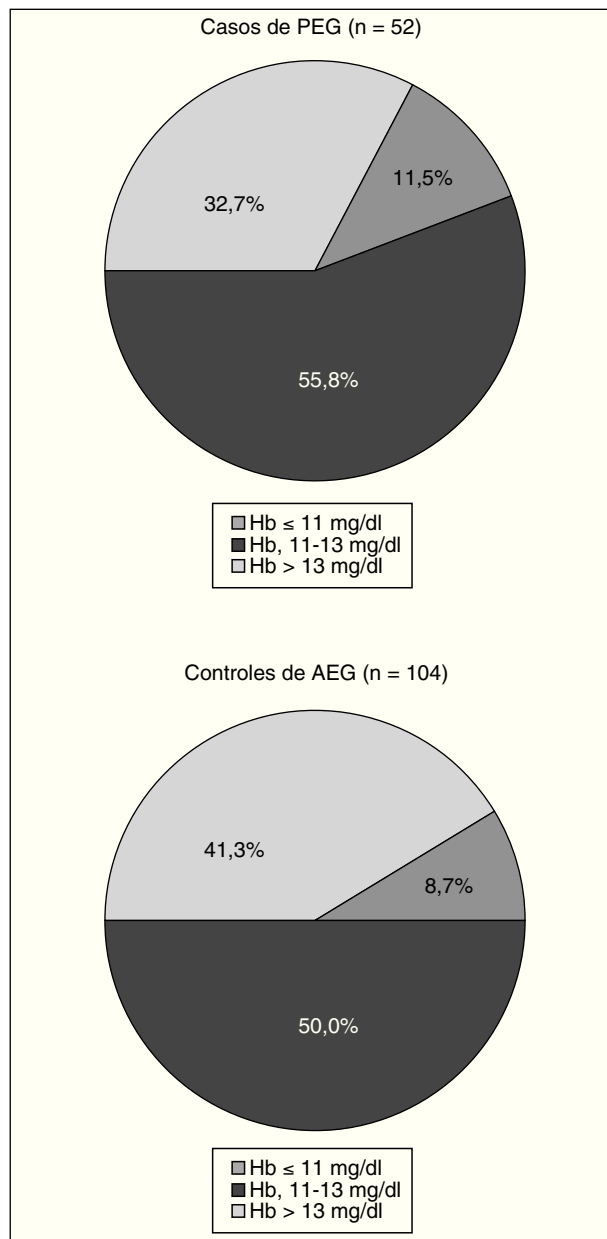


Figura 6. Prevalencia de categorías de hemoglobina (Hb) en el primer trimestre del embarazo en los casos (pequeños para la edad gestacional [PEG]) y los controles (adecuados para la edad gestacional [AEG]).

de Hb ≤ 11 mg/dl resulta similar en ambos grupos (fig. 6); es del 11,5 y el 8,7% en los casos y los controles, respectivamente (OR = 1,38; IC del 95%, 0,38-4,63; $p = 0,56$), con una probabilidad de recién na-

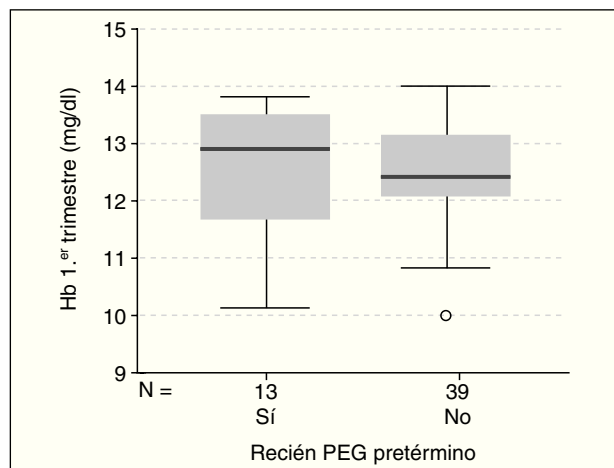


Figura 7. Boxplot de la distribución de valores de hemoglobina (Hb) en el primer trimestre del embarazo de madres con recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), según la edad gestacional del recién nacido.

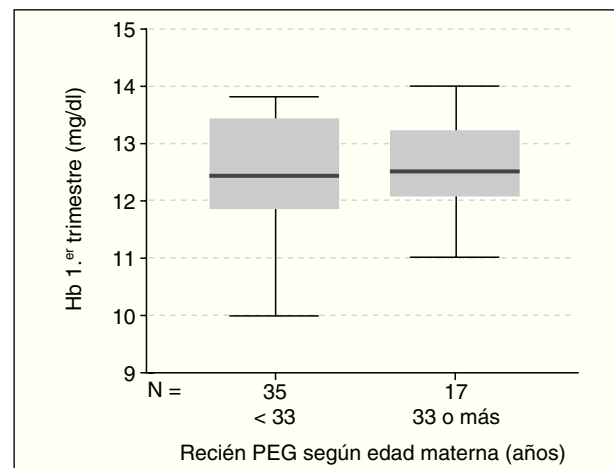


Figura 8. Boxplot de la distribución de valores de hemoglobina (Hb) en el primer trimestre del embarazo de madres con recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), según la edad materna.

cidos PEG un 38% mayor (véase OR) con una $Hb \leq 11$ mg/dl respecto a un valor superior, aunque sin una evidencia estadísticamente significativa.

Ahora bien, si tomáramos como referencia una $Hb \leq 13$ mg/dl, encontraríamos una prevalencia de valores bajos, del 67,3% en los casos y el 58,7% en los controles (OR = 1,45; IC del 95%, 0,68-3,10; $p = 0,29$), con una probabilidad de recién nacidos PEG del 45% mayor con $Hb \leq 13$ mg/dl respecto a un valor superior, aunque faltaría potencia al estudio para demostrar una significación estadística en esa magnitud de diferencia (casos insuficientes).

Si bien no estaba contemplado dentro de nuestro objetivo principal, adicionalmente mostramos en las figuras 7 y 8 cómo los valores de Hb en madres de recién nacidos PEG no varían significativamente, se trate o no simultáneamente de un recién nacido pretérmino, y tampoco varían en relación con la edad materna. La mediana y el RIC de la Hb en madres de recién nacidos PEG pretérmino fue de 12,90 mg/dl (RIC 11,70-13,50) y de madres de recién nacidos PEG no pretérmino fue de 12,40 mg/dl (RIC 12,00-13,10), sin diferencia significativa (Mann-Whitney: $p = 0,88$). La mediana y el RIC de la Hb en madres de recién nacidos PEG < 33 años fue de 12,40 mg/dl (RIC: 11,85-13,40) y de madres de recién nacidos PEG ≥ 33 años fue de 12,50 mg/dl (RIC: 12,00-13,20), sin diferencia significativa (Mann-Whitney: $p = 0,75$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio no se observó una diferencia en la Hb materna en el primer trimestre del embarazo en pacientes con recién nacidos PEG y pacientes con recién nacidos AEG.

Al observar con detalle los resultados, se pueden destacar varios aspectos que tendrían cierto valor significativo.

La prevalencia de recién nacidos PEG en nuestra población es del 2,85%, lo que significa un porcentaje bajo, ya que por ejemplo en EE.UU. se estima que entre el 3 y el 10% de los recién nacidos serán PEG⁸.

Al comparar la edad materna entre los grupos de controles y de casos, se observó que la mediana entre ambos grupos es casi igual, pero al realizarse una curva de frecuencias para comparar ambos grupos, en los casos la curva se muestra bimodal, con un aumento en la frecuencia de recién nacidos PEG en los 27-28 años y en los 36-38 años; esto puede ser un hallazgo casual o debido a una influencia clara de algún factor diferente de la población en general que estaría actuando en esa edad en particular, como por ejemplo el hecho de que a mayor edad la madre está expuesta a más enfermedades vasculares que podrían estar afectando la nutrición del feto.

Por otra parte, al estudiar la concentración de Hb, podemos evidenciar poca diferencia entre los gru-

404 pos, aunque cuando se tomaron valores iguales para ambos, por ejemplo una Hb de 11 mg, se observó un valor no estadísticamente significativo de tener más posibilidades de un recién nacido PEG (38%); si se toma un valor de 13 mg, el riesgo de recién nacido PEG aumenta a un 45%, pero los casos son insuficientes.

En ambos grupos, al comparar la Hb con la prematuridad y la edad materna aquella no mostró resultados con una variación significativa de los valores.

Esta diferencia puede compararse con la literatura médica mundial donde se ha encontrado en un estudio reciente que los valores altos de Hb (14 mg) en el primer trimestre de embarazo se sugieren un riesgo de recién nacido PEG y valores bajos (10 mg), un parto pretérmino.

Por otra parte, en el mismo estudio, los valores de Hb en los extremos son riesgosos, como valores $> 14,4$ mg o $< 9,5$ mg, pero esta población fue muy escasa y casi inexistente en nuestro medio. Por lo tanto, al afirmar que valores de Hb de 13 mg pueden tener más relación con la posibilidad de tener un recién nacido PEG estaría en acuerdo con ese estudio⁵.

En otro estudio se evaluó el porcentaje de hematocrito durante el primer trimestre y se observó que sus valores altos (43%) se relacionan con recién nacidos PEG y con parto pretérmino⁹.

En ambos casos los valores de riesgo son muy elevados; en nuestra población no han podido evaluarse por falta de casos tan extremos¹.

Hay que tener en cuenta que nuestros pacientes son clase media, de una raza homogénea (la raza negra tiene más porcentaje de hemoglobinopatías) y con un estado nutricional adecuado, por lo que es lógico pensar que en este tipo de muestra no se encontrarán cifras extremas.

En conclusión, nuestro grupo de pacientes con recién nacidos PEG no mostró una diferencia significativa entre los casos y los controles con respecto a los valores de Hb. No hay que descartar el hecho de que sea escasa la casuística y que debido a ese factor no se exponga la población de mayor riesgo.

Con este resultado podemos inferir entonces que el valor de la Hb en el primer trimestre del embarazo no fue el factor causal en nuestra población de recién nacidos PEG.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los médicos del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Sanatorio Allende por su apoyo continuo, y principalmente por su colaboración para lograr los datos de cada una de las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lu ZM, Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter G, Blankson ML. The relationship between maternal hematocrit and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1991;71:190-4.
2. Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, Trachtenberg AI, Graubard BI. Anemia and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:59-63.
3. Lieberman E, Ryan KJ, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors accounting for racial differences in the rate of premature birth. *N Engl J Med.* 1987;317:743-8.
4. Lieberman E, Ryan KJ, Monsen RR, Schoenbaum SC. Association of maternal hematocrit with premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:107-14.
5. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and Low Hemoglobin Levels during Pregnancy: Differential risks for preterm Birth and Small for Gestational Age. *Obstet Gynecol.* 2000;96:741-8.
6. Hallac J, Arias M. Academia Nacional de Medicina. Relación peso versus edad gestacional. *Jornadas Nacionales del PREM.* 1976.
7. Hernández Nieto L, Hernández García T, Junca Plera S, Vives Corrons JL, Martín Vega C, et al. Enfermedades del sistema eritrocitario: anemias. Farreras-Rozman; editor. *Medicina Interna*; edición en CD-Rom (13 ed.). pp. 1646.
8. William Obstetrics. Retardo en el crecimiento fetal. 20.^a ed. 1997 Appleton and Lange. Simon and Schuster Company. p. 783-96.
9. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of hemoglobine levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet.* 1986;1:992-5.