



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“Preeclampsia con signos de severidad y sus repercusiones inmediatas en el feto y el recién nacido. Hospital Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, 2020”

“Preeclampsia with signs of severity and the immediate repercussions on the fetus and the newborn. Hospital Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, 2020”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Autora

Abril Karin Bernaola Zevallos

Asesor:

Héctor Lizardo Rodríguez Cuadros

LIMA – PERÚ

2021

RESUMEN

Introducción. La preeclampsia es un trastorno específico del embarazo, caracterizado por la aparición de hipertensión arterial después de la vigésima semana de gestación. Es un trastorno multisistémico que puede causar daños en diversos órganos y sistemas maternos. Además, es uno de los principales factores que contribuyen al nacimiento prematuro, la restricción del crecimiento intrauterino y el tamaño pequeño para la edad gestacional.

Objetivo. Identificar las repercusiones inmediatas en el feto y el recién nacido en mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020. Además, se buscará determinar la frecuencia de las repercusiones inmediatas en el feto y el recién nacido.

Materiales y métodos. Se recolectarán los datos de todas las mujeres diagnosticadas con preeclampsia con signos de severidad, atendidas de enero a diciembre del 2020 y se analizarán retrospectivamente. Se determinará la frecuencia de las repercusiones inmediatas en el feto y el recién nacido.

Palabras clave: Repercusiones inmediatas en el feto, repercusiones inmediatas en el recién nacido, preeclampsia con signos de severidad.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	12
MATERIALES Y MÉTODOS	14
a) Diseño del estudio:	14
b) Población:	14
c) Definición operacional de variables:	15
d) Procedimientos y técnicas:	17
e) Aspectos éticos del estudio:	18
f) Plan de análisis:	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
PRESUPUESTO	28
CRONOGRAMA DE ESTUDIO	29
ANEXO 1	30

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno específico del embarazo, caracterizado por la aparición de hipertensión arterial después de la vigésima semana de gestación, acompañada de una o más de las siguientes condiciones: proteinuria, trombocitopenia, insuficiencia renal, función hepática alterada, edema pulmonar y síntomas cerebrales o visuales (1). Afecta del 3 al 8% de los embarazos en todo el mundo, y es una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal. Se desconoce la etiología exacta de la preeclampsia. En el desarrollo de la preeclampsia intervienen varios mecanismos patológicos que incluyen isquemia placentaria, hipoxia, desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos, inflamación excesiva y producción de autoanticuerpos (2,3). Por ello, la preeclampsia es un trastorno multisistémico que puede causar daños en diversos órganos y sistemas maternos, además, es uno de los principales factores que contribuyen al nacimiento prematuro, la restricción del crecimiento intrauterino y el tamaño pequeño para la edad gestacional. (4)

Actualmente, la solución más eficaz para esta enfermedad es el parto y el alumbramiento. (5) Una línea de evidencia sugiere que la preeclampsia no solo causa efectos adversos a largo plazo para la madre, incluido un mayor riesgo de desarrollar hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares y metabólicas, sino que también afecta la salud del feto inmediatamente después del parto y en la edad adulta, como las enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurológicas. El mecanismo a través del cual la preeclampsia ejerce efectos sobre la descendencia

no es definitivo. Una teoría ampliamente aceptada es el origen del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD), que fue propuesta por primera vez por David Barker. (6) Un entorno intrauterino favorable es esencial para el desarrollo y crecimiento del feto. La teoría proponía que, si el entorno óptimo es alterado por una condición patológica durante un período crítico del desarrollo fetal, los fetos se adaptarán a la condición desfavorable a través de una programación del desarrollo que puede aumentar el riesgo de enfermedades crónicas en la vida posterior. Descubrieron que las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2 se derivan de la "plasticidad del desarrollo", como resultado de la desnutrición durante la vida fetal. (7)

Se encontraron 15 artículos relevantes que evalúan los efectos cardiovasculares de la preeclampsia materna en la descendencia. Nueve estudios informaron datos sobre la presión arterial de la descendencia nacida después de la preeclampsia y el embarazo normotensivo (8-16) que tuvieron resultados mixtos. Siete estudios informaron un aumento de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) en la descendencia expuesta a preeclampsia materna en comparación con el embarazo normotenso. (8-11,13-15) Los participantes que se incluyeron en estos estudios estaban en su infancia, adolescencia, o adultez joven. El aumento de la PAS varía de 0,14 a 2,3 mm Hg, mientras que el rango es de 0,03 a 1,71 mm Hg en PAD. Alsnes et al encontraron que el aumento de la presión arterial de la descendencia que estuvo expuesta a la preeclampsia solo existía cuando habían nacido de un embarazo a término. (8) Staley et al realizaron un seguimiento de la descendencia de 7 a 18 años, tanto la PAS como la PAD fueron

elevadas en la descendencia con preeclampsia, con diferencias mínimas de 1,22 y 0,80 mmHg, respectivamente. (10) La diferencia fue constante entre la infancia y los 18 años de edad. Este hallazgo fue similar con otros dos estudios informados por Fraser et al y Lawlor et al. (11,13) Los hijos expuestos a preeclampsia de 10,7 años tenían una PAS 1,82 mmHg más alta y una PAD 1,40 mmHg más alta que la de los nacidos después de un embarazo normal después de ajustar el índice de masa corporal materno (IMC) y edad, sexo e IMC de la descendencia. Las participantes expuestas a la preeclampsia materna tenían PAS y PAD más altas, 1,12 y 1,71 mm Hg, respectivamente, ajustando el IMC materno antes del embarazo y la edad y el sexo de la descendencia. Geelhoed et al informaron que la descendencia de preeclampsia de 9 años del estudio longitudinal de Avon tenía una PAS 2,05 mmHg más alta y una PAD 1,00 mmHg más alta independientemente de la adiposidad de los padres y de la propia; (14) sin embargo, la diferencia se atenuó a nula después de controlar el peso al nacer y la edad gestacional, lo que indica que el aumento de la presión arterial de la descendencia expuesta a la preeclampsia puede superar al menos en parte mediado por el efecto de la preeclampsia sobre la restricción del crecimiento intrauterino.

Dos estudios han comparado el IMC. Un estudio encontró que la descendencia nacida de un embarazo a término, con preeclampsia, tenían un IMC 0,93 kg / m² más alto que las que nacieron a término de un embarazo normal.8 Otro estudio informó un IMC 2,1 kg / m² más alto en los hijos con preeclampsia (p <0,05). (11)

Auger et al también describieron una asociación positiva entre preeclampsia y defectos cardíacos congénitos en bebés. Se incluyó un total de 1 942 072 recién nacidos. (19) Encontraron que la prevalencia de defectos cardíacos congénitos era mayor en los recién nacidos de mujeres preeclámpticas en comparación con los que no tenían preeclampsia, 16,7 / 1000 y 8,6 / 1000, respectivamente, especialmente en la preeclampsia de inicio temprano que había tenido significativamente mayor prevalencia de defectos cardíacos congénitos críticos y no críticos (364,4 / 100.000 frente a 75,6 / 100.000 y 7306,9 / 100.000 frente a 789,2 / 100.000). Brodwall et al informaron que la preeclampsia, especialmente la preeclampsia de inicio temprano se asoció con un mayor riesgo de defectos cardíacos congénitos graves (riesgo relativo de preeclampsia, 1,3 [IC del 95%: 1,1-1,5]; preeclampsia de inicio temprano, 2,8 [IC del 95%: 1.8–4.4]). (17)

Kajantie et al encontraron que los hijos expuestos a preeclampsia nacidos entre 1934 y 1944 del estudio de cohortes de Helsinki tenían un riesgo 1,9 veces mayor de accidente cerebrovascular en la vida adulta en comparación con el embarazo normal después de ajustar por peso al nacer y edad gestacional. (18) Nahum et al informaron que la descendencia de preeclampsia tenía un mayor riesgo de desarrollar hipertensión en comparación con el embarazo normotenso (tasa de incidencia de hipertensión: preeclampsia grave: 0,14; preeclampsia leve: 0,11; control: 0,06; $p < 0,001$). (19)

El mecanismo subyacente al resultado cardiovascular adverso en la descendencia puede ser una interacción compleja de factores ambientales compartidos genéticos

y programación fetal. Ya se sabe que los factores genéticos juegan un papel crucial en el desarrollo de la preeclampsia que exhiben los grupos familiares, con la heredabilidad estimada en 47%. (20)

Además, los factores ambientales, compartidos por la madre y la descendencia, también pueden provocar efectos adversos en la descendencia. (21) Sin embargo, Jayet et al encontraron que la descendencia expuesta a la preeclampsia tenía aproximadamente un 30% más de presión arterial pulmonar y función vascular deteriorada, comparados con sus hermanos nacidos de un embarazo normal, quienes tuvieron una función vascular normal que no puede explicarse sólo por componentes genéticos y factores ambientales compartidos. (16) Los hallazgos anteriores revelaron que el evento patológico en el útero puede conducir a una función vascular deteriorada y disfunción pulmonar. El mecanismo subyacente a través del cual se inician las enfermedades crónicas podría ser la alteración de la expresión génica, (22) cambios en el crecimiento del riñón (23) y alteraciones en los puntos de ajuste homeostáticos, incluido el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, (24) estructura y sensibilidad vascular, (25) sistema renina-angiotensina (RAS) (26) y puntos de ajuste metabólicos y hormonales (27) que pueden hacer que el sistema afectado sea más vulnerable a influencias adversas en la vida posnatal. Se sabe que la disfunción vascular y endotelial juega un papel crítico en el desarrollo y progresión de la hipertensión. (28)

El riñón puede estar programado por diversas agresiones perinatales, como la insuficiencia placentaria. La disminución del número de nefronas y la consiguiente

alteración de la regulación de la presión arterial en la descendencia siempre se han encontrado en modelos de roedores con insuficiencia placentaria. (26,29) La disminución del número de nefronas puede influir en la presión arterial al afectar la capacidad del riñón para mantener la homeostasis del sodio, debido al desequilibrio en la carga y a la capacidad excretora. Singh et al encontraron que la disminución de la capacidad excretora podría deberse a una expresión alterada de los transportadores y canales de sodio renales (30). Además, la programación del RAS y el sistema nervioso simpático (SNS) también pueden estar involucrados en la hipertensión de la descendencia. Además, el bloqueo de RAS por el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o el bloqueo del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) podría prevenir el desarrollo de hipertensión en la descendencia adulta de madres con presión de perfusión uterina reducida (RUPP), (31,32) lo que sugiere la participación de RAS en la programación fetal.

El aumento de la actividad del SNS está estrechamente asociado con la hipertensión. La activación del SNS se ha encontrado en modelos humanos y animales de bajo peso al nacer de deficiencia placentaria. (33,34) La exposición crónica a la hipoxia puede estimular la hiperinnervación y alteraciones en la actividad de los nervios renales. (35,36) En consecuencia, la insuficiencia placentaria y la hipoxia subsiguiente dan como resultado un desarrollo de nervios renales alterados y una presión arterial alterada en la descendencia. Los investigadores descubrieron que la denervación renal normalizó la hipertensión en la descendencia expuesta a insuficiencia placentaria. (37)

Recientemente, los investigadores realizaron un análisis de metilación a escala del genoma de los ADN de la sangre del cordón umbilical asociados con la preeclampsia de inicio temprano. Encontraron hipometilación o hipermetilación en diferentes subconjuntos de genes involucrados en la regulación de los lípidos y la inflamación, lo que sugiere un posible vínculo entre la preeclampsia materna y un mayor riesgo de enfermedades cardiometabólicas en la descendencia. (38) La modulación epigenética también puede ocurrir en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) del feto. Los estudios en humanos descubrieron que había disminuciones en la metilación del ADN de los genes involucrados en RAAS en placentas de mujeres expuestas a preeclampsia de inicio temprano. (39) Además, los investigadores observaron alteraciones en el nivel de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas a la expresión de micro-ARN en la sangre del cordón umbilical de la preeclampsia en comparación con el embarazo normal. (40)

Un estudio epidemiológico reciente arrojó dudas sobre la hipótesis de la "programación del desarrollo". El estudio poblacional en Noruega que involucró a 15.778 participantes mostró que los adultos jóvenes (edad promedio: 29 años) nacidos de embarazos complicados por preeclampsia, tenían PAS y PAD más altas, un aumento en el IMC y una circunferencia de cintura mayor en comparación con los hijos de embarazos normotensos. Sin embargo, después del ajuste por factores maternos, incluido el IMC materno y la presión arterial materna, las diferencias se atenúan fuertemente. (8) Curiosamente, los investigadores encontraron que sus hermanos que nacieron después de un embarazo normotenso tenían perfiles de

riesgo cardiovascular idénticos a los nacidos después de la hipertensión en el embarazo. Los hallazgos están a favor de la idea de que la mayor parte del aumento del riesgo cardiovascular en la descendencia puede atribuirse a factores genéticos y ambientales compartidos. Sin embargo, este estudio no puede excluir los efectos de la exposición intrauterina a la hipertensión materna. Lazdam et al encontraron que los hijos nacidos después de la preeclampsia de inicio temprano tenían una PAS más alta en la infancia en comparación con los expuestos a la preeclampsia de inicio tardío, lo que sugiere que la gravedad y la duración de la exposición fetal a la hipertensión materna durante el embarazo es fundamental para el resultado cardiovascular en la descendencia. (41)

Cuatro estudios investigan la asociación entre la preeclampsia y el trastorno del espectro autista de la descendencia. Los estudios epidemiológicos han llegado a un acuerdo y han demostrado un aumento estadísticamente significativo en las probabilidades de TEA en la descendencia expuesta a la preeclampsia. El OR varía de 1,64 a 2,36. (42-45)

Walker et al sugirieron que el riesgo de TEA aumentaba con una mayor gravedad de la preeclampsia (logaritmo de probabilidades de TEA en relación con el desarrollo típico [TD] en relación con la gravedad de la preeclampsia: preeclampsia leve, 1,69; preeclampsia grave, 2,04; $p=0,0188$). (42) Cinco estudios exploraron el riesgo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) entre la descendencia expuesta a la preeclampsia materna. (46-50) Cuatro estudios con un gran número de participantes demostraron una asociación positiva de la

preeclampsia y el TDAH de la descendencia con una OR que oscila entre 1,19 y 1.34. (46-48,50) Silva et al encontraron que la preeclampsia se asoció con un mayor riesgo de TDAH en la descendencia, teniendo la descendencia femenina un riesgo más alto que la masculina (OR: femenino, 1.28 [IC 95%: 1.05-1.56]; masculino, 1,15 [IC del 95%: 1,03-1,27]). (46)

Aunque el mecanismo subyacente a la asociación de preeclampsia y mayor riesgo de TEA / TDAH en la descendencia no está claramente identificado, la perfusión uteroplacentaria insuficiente, la isquemia placentaria, la hipoxia, la limitación de nutrientes y el estrés oxidativo y el estado de inflamación en la preeclampsia pueden desempeñar un papel en la patogenia de TEA / TDAH. (51,52) Una línea de estudios ha demostrado que el TDAH está asociado con anomalías cerebrales, incluida la disminución del grosor cortical global, el cerebro total más pequeño y el volumen de materia gris. (53,54)

Seis estudios analizaron la función cognitiva de la descendencia expuesta a la preeclampsia materna. (55-60) Todos mostraron que la exposición intrauterina a la preeclampsia tuvo un efecto adverso sobre la función cognitiva de la descendencia después de controlar las covariables prenatales y demográficas. Rätsep et al evaluaron la función cognitiva en niños de 7 a 10 años que estuvieron expuestos a preeclampsia y encontraron que esos niños tenían un deterioro en la memoria funcional y el procesamiento visuoespacial. (55) Warshafsky et al descubrieron que los hijos de 1 a 5 años expuestos a preeclampsia severa exhibían menores niveles de desarrollo sociocognitivo y del funcionamiento ejecutivo en comparación con

los nacidos después de un embarazo normal. (56) Morsing y Maršál calcularon el cociente de inteligencia (CI) entre los niños de 5 a 8 años nacidos muy prematuros. (58) Los expuestos a preeclampsia tenían un CI verbal y un CI de escala completa más bajos, en comparación con los que no estaban expuestos a la preeclampsia (CI verbal: 74 ± 16 frente a 89 ± 15 , $p=0,013$; CI de escala completa: 70 ± 19 frente a 83 ± 14 , $p=0,029$). De acuerdo con estos estudios, Griffith et al encontraron que la preeclampsia se asoció con un mayor riesgo de discapacidad intelectual entre los niños de 3 a 5 años (OR: 1.579 [IC 95%: 1.334-1.870]). (59) Ehrenstein et al investigaron la asociación de preeclampsia y la función cognitiva de la descendencia entre los 18 y 19 años y encontraron que la descendencia expuesta a la preeclampsia tenía un mayor riesgo de función cognitiva baja, que se definió como un coeficiente intelectual < 85 (índice de prevalencia: 1,32 [IC 95%: 1,08-1,62]). (60)

Un estudio piloto reciente examinó la estructura del cerebro y la anatomía vascular de la descendencia, entre los 7 a 10 años, expuesta a preeclampsia en comparación con controles emparejados mediante imágenes de resonancia magnética (IRM). (61) El investigador encontró que la descendencia expuesta a preeclampsia mostraba un volumen regional del cerebro agrandado, incluido el lóbulo temporal, el cerebelo, tronco encefálico y amígdalas derecha e izquierda, así como radios de vasos reducidos en los lóbulos occipital y parietal en comparación con controles emparejados, que se correlacionan con la prueba psicométrica que muestra deficiencia en la memoria de trabajo y procesamiento visuoespacial en la descendencia expuesta a preeclampsia (55). Las alteraciones en la estructura

cerebral mencionadas anteriormente también comparten similitudes con las observadas en el autismo.

Tuovinen et al también evaluaron los síntomas depresivos en la descendencia expuesta a la preeclampsia. (57,62) y encontraron que las participantes nacidas después de la preeclampsia tenían puntuaciones de síntomas depresivos un 30% más altas que el embarazo normotenso ($p < 0,04$) a la edad de 60 y 63 años. (62) La descendencia de 69,3 años expuestos a preeclampsia también tenían un mayor riesgo de tener síntomas depresivos (OR: 6,79 [IC del 95%: 2,41-19,08]) después de tener en cuenta el peso al nacer y la edad gestacional. También tenían un mayor riesgo de tener problemas en el funcionamiento adaptativo del cónyuge (OR: 4.12 [IC 95%: 1.35-12.96], $p=0.01$). (57)

Hubo un estudio que informó una asociación positiva entre la preeclampsia y la esquizofrenia en la descendencia. Eide et al. realizaron un estudio de cohorte poblacional con una gran escala de población que mostró que la descendencia expuesta a la preeclampsia tenía un mayor riesgo de esquizofrenia y el riesgo era un 37% mayor en comparación con la descendencia no expuesta. (63)

La preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal, es necesario identificar las repercusiones inmediatas en el feto y el recién nacido a fin de prevenirlas y darles adecuado tratamiento una vez identificadas, por ello se investigará a las mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Identificar las repercusiones inmediatas en el feto y el recién nacido en mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020.

Objetivos Específicos

- Determinar la mortalidad perinatal del producto en gestaciones de mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020.
- Establecer la frecuencia de nacimiento pretérmino en mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020.
- Mostrar la frecuencia de recién nacidos con muy bajo peso al nacer en mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020.

- Determinar la incidencia de sufrimiento fetal en mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020.
- Mostrar la frecuencia de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020.
- Determinar cuál es el porcentaje de fetos con tamaño pequeño para la edad gestacional en mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020.
- Indicar el número de casos de asfixia neonatal en mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020.
- Determinar la incidencia de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurológicas atribuibles al estado hipertensivo gestacional en mujeres con preeclampsia con signos de severidad en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, de enero a diciembre de 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio:

De acuerdo con:

- Intervención del Investigador: Observacional.
- Finalidad: Analítico, porque se buscará establecer la relación causa-efecto entre las variables de estudio.
- Secuencia temporal: Transversal, debido a que la información será recolectada en un solo momento.
- Recolección de datos respecto a la cronología de los hechos: Retrospectivo, puesto que se obtendrán los datos a partir de fuentes del pasado.

b) Población:

Pacientes diagnosticadas con preeclampsia con signos de severidad atendidas de enero a diciembre del 2020 en el Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de preeclampsia con signos de severidad indicado en la historia clínica.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes que se encuentren desde la semana 20 de gestación hasta el fin del periodo de puerperio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes cuyas historias clínicas estén inadecuadamente llenadas o falte información de las variables en estudio.
- Pacientes cuyo parto no sea atendido en el nosocomio.

c) Definición operacional de variables:

Variable Dependiente:

- Diagnóstico de preeclampsia con signos de severidad

Variables Independientes

- Repercusiones inmediatas en el feto
- Repercusiones inmediatas en el recién nacido

TABLA 1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Definición	Medición	Tipo de Variable	Valores
Edad	Años cumplidos	Información extraída de la Historia clínica	Continua	18 a más años

<p>Diagnóstico de preeclampsia con signos de severidad</p>	<p>Criterios que confirman el diagnóstico de preeclampsia con signos de severidad.</p>	<p>Información extraída de la Historia clínica</p>	<p>Cualitativa Politómica</p>	<p>PA > 160/110 mmHg en al menos 2 tomas con al menos 4 horas diferencia más dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria mayor a 5g en orina de 24 horas. • Creatinina sérica mayor a 1.2mg/dl. • Dolor epigástrico o de hipocondrio derecho intenso y persistente. • Oliguria menor a 500ml en 24 horas. • Trombocitopenia por debajo de 100 000. • Alteración en las pruebas de función hepática con valores que doblan su nivel normal. • Trastornos visuales: fosfenos o la presencia de tinnitus o acufenos. • Cefalea. • Edema pulmonar
<p>Repercusiones inmediatas en el feto</p>	<p>Desenlace negativo hacia la salud del producto, diagnosticado después de la semana 20 de gestación.</p>	<p>Información extraída de la Historia clínica</p>	<p>Cualitativa Politómica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte perinatal • Nacimiento pretérmino <34 semanas • Muy bajo peso al nacimiento < 1500g • Sufrimiento fetal • Restricción del crecimiento intrauterino • Tamaño pequeño para la edad gestacional

Repercusiones inmediatas en el recién nacido	Desenlace negativo hacia la salud del producto, diagnosticado después del parto y hasta los 28 días de vida.	Información extraída de la Historia clínica	Cualitativa Politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte perinatal • Nacimiento pretérmino <34 semanas • Muy bajo peso al nacimiento < 1500g • Asfixia neonatal • Tamaño pequeño para la edad gestacional • Enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurológicas atribuibles al estado hipertensivo gestacional.
--	--	---	------------------------	--

d) Procedimientos y técnicas:

Para identificar los casos de pacientes con preeclampsia con signos de severidad se solicitará a la oficina de estadística que nos brinde el registro de las pacientes sometidas a cesárea entre enero y diciembre de 2020. Posteriormente, la investigadora revisará las historias clínicas con el propósito de recolectar los datos relevantes de las variables en estudio.

Instrumentos a utilizar

Se empleará una ficha de recolección de datos, detallada en el Anexo 1, la cual se dividirá en 3 secciones:

- Datos generales de la ficha.
- Información general del paciente incluido en la investigación.
- Variables en estudio.

e) Aspectos éticos del estudio:

Se tramitará, mediante una solicitud, el permiso de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del nosocomio.

Se procederá además con el envío del resumen y el proyecto de investigación al comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, con el propósito de velar por el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Investigación.

Debido a que no habrá manipulación con los sujetos de investigación, no se contará con el formato de consentimiento informado para la realización de la investigación.

f) Plan de análisis:

Las pacientes que cumplan con los criterios de selección serán las elegidas para la investigación. Se buscará la información de las historias clínicas para ser trasladadas a las fichas de recolección de información.

El análisis se dividirá en dos etapas, la de análisis univariado, en el que se mostraran frecuencias absolutas y relativas de cada variable en estudio; posteriormente se hará el análisis bivariado con el fin de hallar asociación entre la preeclampsia con signos de severidad y las repercusiones inmediatas en el feto y el recién nacido. Esta asociación se buscará mediante el uso de la prueba de hipótesis de χ^2 .

El análisis de la información se hará con los softwares Stata y Microsoft Excel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291–310
2. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol* 2019; (e-pub ahead of print) . Doi: 10.1038/s41581-019-0119-6
3. Lu HQ, Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of preeclampsia. *Scand J Immunol* 2019; (e-pub ahead of print) . Doi: 10.1111/sji.12756
4. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(06):544.e1–544.e12
5. Amaral LM, Cunningham MW Jr., Cornelius DC, LaMarca B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:403–415
6. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(02):270–283

7. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(12):700–707
8. Alsnes IV, Vatten LJ, Fraser A, et al. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: prospective and sibling studies in the HUNT study (Nord-Trøndelag health study) in Norway. *Hypertension* 2017;69(04):591–598
9. Miliku K, Bergen NE, Bakker H, et al. Associations of maternal and paternal blood pressure patterns and hypertensive disorders during pregnancy with childhood blood pressure. *J Am Heart Assoc* 2016;5(10):e003884
10. Staley JR, Bradley J, Silverwood RJ, et al. Associations of blood pressure in pregnancy with offspring blood pressure trajectories during childhood and adolescence: findings from a prospective study. *J Am Heart Assoc* 2015;4(05):e001422
11. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Lawlor DA. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic health in adolescent offspring. *Hypertension* 2013;62(03): 614–620
12. Miettola S, Hartikainen AL, Vääräsmäki M, et al. Offspring's blood pressure and metabolic phenotype after exposure to gestational hypertension in utero. *Eur J Epidemiol* 2013;28 (01):87–98
13. Lawlor DA, Macdonald-Wallis C, Fraser A, et al. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur Heart J* 2012;33(03):335–345

14. Geelhoed JJ, Fraser A, Tilling K, et al. Preeclampsia and gestational hypertension are associated with childhood blood pressure independently of family adiposity measures: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation* 2010;122(12): 1192–1199
15. Øglaend B, Forman MR, Romundstad PR, Nilsen ST, Vatten LJ. Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies. *J Hypertens* 2009;27 (10):2051–2054
16. Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation* 2010;122(05):488–494
17. Brodwall K, Leirgul E, Greve G, et al. Possible common aetiology behind maternal preeclampsia and congenital heart defects in the child: a cardiovascular diseases in Norway project study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016;30(01):76–85
18. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJ. Preeclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009;40(04): 1176–1180
19. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Prenatal exposure to preeclampsia as an independent risk factor for long-term cardiovascular morbidity of the offspring. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:181–186
20. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000;91(04):256–260

21. Bergvall N, Cnattingius S. Familial (shared environmental and genetic) factors and the foetal origins of cardiovascular diseases and type 2 diabetes: a review of the literature. *J Intern Med* 2008; 264(03):205–223
22. Zhou C, Zou QY, Li H, et al. Preeclampsia downregulates microRNAs in fetal endothelial cells: roles of miR-29a/c-3p in endothelial function. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(09):3470–3479
23. Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int* 2008;74(02): 187–195
24. Henley D, Brown S, Pennell C, Lye S, Torpy DJ. Evidence for central hypercortisolism and elevated blood pressure in adolescent offspring of mothers with pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(04):583–589
25. Byers BD, Betancourt A, Lu F, et al. The effect of prepregnancy obesity and sFlt-1-induced preeclampsia-like syndrome on fetal programming of adult vascular function in a mouse model. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(04):432.e1–432.e7
26. Ojeda NB, Grigore D, Yanes LL, et al. Testosterone contributes to marked elevations in mean arterial pressure in adult male intrauterine growth restricted offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(02):R758–R763
27. Ghorashi V, Sheikhatan M. The relationship between serum concentration of free testosterone and pre-eclampsia. *Endokrynol Pol* 2008;59(05):390–392
28. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep* 2010;12(06):448–455

29. Wlodek ME, Mibus A, Tan A, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Normal lactational environment restores nephron endowment and prevents hypertension after placental restriction in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(06):1688–1696
30. Singh RR, Denton KM, Bertram JF, Jefferies AJ, Moritz KM. Reduced nephron endowment due to fetal uninephrectomy impairs renal sodium handling in male sheep. *Clin Sci (Lond)* 2010;118(11):669–680
31. Alwasel SH, Kaleem I, Sahajpal V, Ashton N. Maternal protein restriction reduces angiotensin II AT(1) and AT(2) receptor expression in the fetal rat kidney. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(04):251–259
32. Manning J, Vehaskari VM. Low birth weight-associated adult hypertension in the rat. *Pediatr Nephrol* 2001;16(05):417–422
33. IJzerman RG, Stehouwer CD, de Geus EJ, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Boomsma DI. Low birth weight is associated with increased sympathetic activity: dependence on genetic factors. *Circulation* 2003;108(05):566–571
34. Sanders MW, Fazzi GE, Janssen GM, de Leeuw PW, Blanco CE, De Mey JG. Reduced uteroplacental blood flow alters renal arterial reactivity and glomerular properties in the rat offspring. *Hypertension* 2004;43(06):1283–1289
35. Rouwet EV, Tintu AN, Schellings MW, et al. Hypoxia induces aortic hypertrophic growth, left ventricular dysfunction, and sympathetic hyperinnervation of peripheral arteries in the chick embryo. *Circulation* 2002;105(23):2791–2796

36. Maduwegedera D, Kett MM, Flower RL, et al. Sex differences in postnatal growth and renal development in offspring of rabbit mothers with chronic secondary hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(02):R706–R714
37. Alexander BT, Hendon AE, Ferril G, Dwyer TM. Renal denervation abolishes hypertension in low-birth-weight offspring from pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension* 2005;45 (04):754–758
38. Ching T, Ha J, Song MA, et al. Genome-scale hypomethylation in the cord blood DNAs associated with early onset preeclampsia. *Clin Epigenetics* 2015;7:21
39. Blair JD, Yuen RK, Lim BK, McFadden DE, von Dadelszen P, Robinson WP. Widespread DNA hypomethylation at gene enhancer regions in placentas associated with early-onset pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2013;19(10):697–708
40. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, Vednitskaya Y, Krofta L. Profiling of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNA expression in umbilical cord blood in gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction. *Int J Cardiol* 2017;249:402–409
41. Lazdam M, de la Horra A, Diesch J, et al. Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension* 2012;60(05):1338–1345
42. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, HertzPicciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr* 2015;169(02):154–162

43. Mann JR, McDermott S, Bao H, Hardin J, Gregg A. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010;40(05):548–554
44. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can* 2010;30 (04):125–134
45. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics* 2009;124(05):e817–e825
46. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2014;133(01):e14–e22
47. Getahun D, Rhoads GG, Demissie K, et al. In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2013;131(01):e53–e61
48. Halmøy A, Klungsøyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012;71(05):474–481
49. Amiri S, Malek A, Sadegfard M, Abdi S. Pregnancy-related maternal risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder: a case-control study. *ISRN Pediatr* 2012;2012:458064
50. Mann JR, McDermott S. Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children? *J Atten Disord* 2011;15(08):667–673

51. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004;56 (01):132–138
52. Mallard EC, Rees S, Stringer M, Cock ML, Harding R. Effects of chronic placental insufficiency on brain development in fetal sheep. *Pediatr Res* 1998;43(02):262–270
53. Batty MJ, Liddle EB, Pitiot A, et al. Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(03):229–238
54. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2005;389(02):88–93
55. Rätsep MT, Hickman AF, Maser B, et al. Impact of preeclampsia on cognitive function in the offspring. *Behav Brain Res* 2016; 302:175–181
56. Warshafsky C, Pudwell J, Walker M, Wen SW, Smith GN; Preeclampsia New Emerging Team. Prospective assessment of neurodevelopment in children following a pregnancy complicated by severe pre-eclampsia. *BMJ Open* 2016;6(07):e010884
57. Tuovinen S, Aalto-Viljakainen T, Eriksson JG, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy: adaptive functioning and psychiatric and psychological problems of the older offspring. *BJOG* 2014;121(12):1482–1491

58. Morsing E, Maršál K. Pre-eclampsia- an additional risk factor for cognitive impairment at school age after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Early Hum Dev* 2014;90(02):99–101
59. Griffith MI, Mann JR, McDermott S. The risk of intellectual disability in children born to mothers with preeclampsia or eclampsia with partial mediation by low birth weight. *Hypertens Pregnancy* 2011;30(01):108–115
60. Ehrenstein V, Rothman KJ, Pedersen L, Hatch EE, Sørensen HT. Pregnancy-associated hypertensive disorders and adult cognitive function among Danish conscripts. *Am J Epidemiol* 2009; 170(08):1025–1031
61. Rätsep MT, Paolozza A, Hickman AF, et al. Brain structural and vascular anatomy is altered in offspring of pre-eclamptic pregnancies: a pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(05):939–945
62. Tuovinen S, Räikkönen K, Kajantie E, et al. Depressive symptoms in adulthood and intrauterine exposure to pre-eclampsia: the Helsinki Birth Cohort Study. *BJOG* 2010;117(10): 1236–1242
63. Eide MG, Moster D, Irgens LM, et al. Degree of fetal growth restriction associated with schizophrenia risk in a national cohort. *Psychol Med* 2013;43(10):2057–2066

PRESUPUESTO

Recursos humanos

Para la realización de esta investigación se contará con la participación del investigador principal, responsable de este proyecto, y con la colaboración de un estadista para el procesamiento y análisis de la información y así poder concluir en los tiempos previstos.

Recursos materiales

Se aprovechará las instalaciones del Hospital Regional Hermilio Valdizán Medrano - Huánuco, en especial del servicio de Ginecología y Obstetricia. Además de los recursos detallados en el presupuesto.

TABLA 2. PRESUPUESTO DE LA INVESTIGACIÓN

	Cantidad	Costo (S/.)
BIENES		
Papel	1 millar	24
Otros útiles de escritorio	-	35
SERVICIOS		
Fotocopias	800 unidades	32
Impresiones	200 unidades	40

Anillados	4 unidades	14
Comunicación	360 minutos	180
Transporte		100
Apoyo estadístico	1	600
	Total	1025

CRONOGRAMA DE ESTUDIO

TABLA 3. ACTIVIDADES POR MES

MESES	AGO 2020	SEP 2020	OCT 2020	NOV 2020	DIC 2020	ENE 2021	FEB 2021	MAR 2021	ABR 2021
ACTIVIDADES									
Desarrollo del proyecto de tesis, aprobación y autorización para su ejecución.									
Recolección de datos.									
Elaboración de la información.									
Análisis e interpretación de datos.									
Redacción del informe final.									

ANEXO 1
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS



**“PREECLAMPSIA CON SIGNOS DE SEVERIDAD Y SUS
REPERCUSIONES INMEDIATAS EN EL FETO Y EL RECIÉN NACIDO.
HOSPITAL HERMILO VALDIZÁN MEDRANO - HUÁNUCO, 2020”**

INSTRUCCIONES:

El llenado de las fichas de recolección se hará a partir de los datos consignados en la historia clínica; el llenado debe ser correctamente tal como se encuentra en las fuentes, no se permite borrar, tampoco cambiar o modificar los datos.

Cada ficha de recolección de datos tiene un número y un espacio para las observaciones en las que se deberá anotar con claridad si ocurrieran los siguientes casos: falta un dato(s) en la Historia Clínica, de suceder ello, la ficha será considerada como mal llenada.

INFORMACIÓN GENERAL DE LA FICHA DE RECOLECCIÓN:

Ficha N°	
Fecha y hora del llenado	
HC N°	

DATOS GENERALES DEL SUJETO DE INVESTIGACIÓN:

Edad:	
-------	--

VARIABLES DE ESTUDIO

<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de preeclampsia con signos de severidad 	<ul style="list-style-type: none"> • PA > 160/110 mmHg en al menos 2 tomas con al menos 4 horas diferencia más dos de los siguientes: 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria mayor a 5g en orina de 24 horas. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica mayor a 1.2mg/dl. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor epigástrico o de hipocondrio derecho intenso y persistente. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Oliguria menor a 500ml en 24 horas. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia por debajo de 100 000. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración en las pruebas de función hepática con valores que doblan su nivel normal. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos visuales: fosfenos o la presencia de tinnitus o acufenos. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Edema pulmonar 	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Repercusiones inmediatas en el feto 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Muerte perinatal 	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nacimiento pretérmino <34 semanas 	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy bajo peso al nacimiento < 1500g 	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sufrimiento fetal 	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Restricción del crecimiento intrauterino 	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tamaño pequeño para la edad gestacional 	

➤ Repercusiones inmediatas en el recién nacido	➤ Muerte perinatal	
	➤ Nacimiento pretérmino <34 semanas	
	➤ Muy bajo peso al nacimiento < 1500g	
	➤ Asfixia neonatal	
	➤ Tamaño pequeño para la edad gestacional	
	➤ Enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurológicas atribuibles al estado hipertensivo gestacional.	