

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSGRADO
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



DIFERENCIA ENTRE TEMPORALIDAD DE INICIO DE PREECLAMPSIA Y RESULTADOS PERINATALES. SEPTIEMBRE 2019 - AGOSTO 2020. HOSPITAL MATERNO PERINATAL "MÓNICA PRETELINI SÁENZ"

HOSPITAL MATERNO PERINATAL MÓNICA PRETELINI SÁENZ

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
M.C. BERNARDO DE JESÚS CHÁVEZ GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS
E. EN M.M.F JULIO CESAR LLAUGER MONTES
CO-DIRECTOR DE TESIS
E. EN M.M.F BERTHA LILIA BETANZOS ALEMAN

REVISORES:

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

ÍNDICE	
NOMBRE DEL PROTOCOLO	3
MARCO TEÓRICO	3
- INTRODUCCIÓN	3
- FISIOPATOLOGÍA	4
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS	7
- DIAGNÓSTICO	9
- TRATAMIENTO	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	15
- OBJETIVO ESPECÍFICO	15
- OBJETIVOS SECUNDARIOS	15
METODOLOGÍA	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
DESCRIPCIÓN GENERAL	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	19
CONFLICTO DE INTERES	20
RESULTADOS DEL ESTUDIO	20
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	25
ACCIONES DE MEJORA	26
BIBLIOGRAFÍA	27

NOMBRE DE LA TESIS

DIFERENCIA ENTRE TEMPORALIDAD DE INICIO DE PREECLAMPSIA Y RESULTADOS PERINATALES. SEPTIEMBRE 2019 - AGOSTO 2020. HOSPITAL MATERNO PERINATAL "MÓNICA PRETELINI SÁENZ"

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos son las complicaciones médicas más comunes durante el embarazo, así como una importante causa de morbilidad y mortalidad materna a nivel mundial (1), siendo esta la segunda causa de muerte materna, la cual afecta al 5% a 7% de las embarazadas (2,13). Así mismo, en nuestro estado, la principal causa de muerte son, las asociadas con la hipertensión arterial, dígase la preeclampsia y la eclampsia, también estas son una de las principales causas de ingreso a las unidades de cuidados intensivos en nuestros hospitales (3).

Se considera que la embarazada padece preeclampsia cuando esta presenta una presión arterial sistólica igual o mayor de 140 mmhg o diastólica igual o mayor de 90 mm/hg en 2 ocasiones con un intervalo de 4 horas después de las 20 semanas de gestación, y una proteinuria significativa (4), la naturaleza heterogénea de la preeclampsia continúa siendo un reto para desarrollar una teoría unificadora de su patógena, una visión emergente es que la preeclampsia son 2 desordenes a saber el de preeclampsia temprana y el de preeclampsia de inicio tardío (5,6), las pacientes con preeclampsia pueden subclasificarse en preeclampsia de inicio temprano antes de las 34 semanas o de inicio tardío después de las 34 semanas, dependiendo de la edad a la cual fue diagnosticada, así mismo, la preeclampsia de inicio tardío corresponde al 80-90% de todos los casos y la preeclampsia de inicio temprano al 20-30 % de los casos (7).

La preeclampsia temprana es considerada un desorden fetal que se asocia típicamente a disfunción placentaria, reducción de volumen placentario, restricción en el crecimiento intrauterino, alteraciones en la evaluación doppler de las arterias uterinas y la arteria umbilical, peso bajo al nacer, disfunción multiorgánica, muerte perinatal, y resultados adversos tanto materno como neonatales, la preeclampsia tardía es considerada un desorden materno como resultado de un trastorno constitucional subyacente, se asocia mas a menudo con una alteración de la placenta, un mayor volumen placentario, un crecimiento fetal normal, una evaluación doppler normal de las arterias uterinas y umbilical, peso normal al nacimiento y un resultado materno y fetal más favorable (8).

Es sabido que el espectro clínico de esta enfermedad es muy amplio, que esta enfermedad el 80-90% de ellas es por preeclampsia de presentación tardía, y esta cursa con formas leves de sin repercusión en el pronóstico materno y/o fetal. El 10-20 % de restante de las pacientes se asocian con más frecuencia a complicaciones maternas como insuficiencia renal, fallo hepático, trastornos de la coagulación, hemorragia hepática, edema de pulmón, convulsiones (eclampsia) e ictus, así como complicaciones fetales, restricción en el crecimiento intrauterino y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. (9)

La principal dificultad que hasta el momento se ha interpuesto en la mejora de la actitud clínica ante la preeclampsia es el desconocimiento acerca de los aspectos fundamentales relacionados con su patogénesis. (9)

Por lo tanto, la preeclampsia es un trastorno complejo que representa varias dificultades para su control en la práctica clínica.

FISIOPATOLOGÍA

Implantación placentaria rudimentaria

Durante el desarrollo humano temprano el trofoblasto es el primer linaje celular que se diferencia en la etapa del blastocisto alrededor del día 6 después de la concepción. Otros pasos de diferenciación dan como resultado la formación de las dos vías diferentes del trofoblasto, la vía vellosa y la extravellosa. En el momento de la implantación se genera el sincitiotrofoblasto temprano, que aumenta de tamaño por un mecanismo de alimentación continua células citotrofoblásticas mononucleadas. Estas últimas células proliferan continuamente, se diferencian y se fusionan sincitialmente con el sincitiotrofoblasto, manteniendo esta capa multinucleada a lo largo de la gestación. (13)

Durante las primeras etapas del desarrollo del sincitiotrofoblasto, esta capa es invadida y ayuda a penetrar en el epitelio uterino. Solo después de algunos días, el primer espacio lleno de líquido se desarrollan las llamadas lagunas, las cuales se fusionan, y son las precursoras del espacio intervelloso. Aproximadamente, en el día 12 postconcepcional, las células citotrofoblásticas comienzan a penetrar a través de la masa sincitiotrofoblástica, moviéndose hacia las primeras ramas que se extienden hacia el espacio intervelloso dando lugar a las futuras células trofoblásticas vellosas, solo unos días después, aproximadamente el día 15 postconcepcional, las células del citotrofoblasto han alcanzado el lado materno de la masa sincitiotrofoblástica. Este es el momento del primer contacto de las células trofoblásticas mononucleadas con el estroma decidual materno.

Por lo tanto, solo en la semana 5 postmenstruación se establece el subtipo de células trofoblásticas extravelosas. (13)

En esta etapa del desarrollo humano se establecen los 2 subtipos principales de trofoblasto, veloso y extraveloso, y se están desarrollando sus subpoblaciones adicionales de citotrofoblasto veloso y sincitiotrofoblasto versus intersticial (mono y multinuclear), endomoral y trofoblasto extraveloso endovascular. (13)

El desarrollo del linaje del trofoblasto tiene lugar en la semana 1 postconcepción, mientras que la definición de las vías velosas y extravelosas se establecen en la semana 3 postconcepcional. Esta diferencia puede volverse importante en los términos de los orígenes placentarios de patologías del embarazo como la preeclampsia y la restricción en el crecimiento intrauterino. (13)

Alteración de la implantación placentaria en preeclampsia

Dadas las condiciones de implantación deficiente, es alterada de forma significativa la implantación por efecto de múltiples factores en las madres que presentaran preeclampsia, a continuación, se explicaran algunas de las características principales de la alteración placentaria y su efecto en la presentación de preeclampsia.

La etiología de la preeclampsia aún no se comprende por completo, por lo que, ha sido objeto de una extensa revisión, por lo que se cree, que su origen es multifactorial, pero la afección se describe generalmente como un síndrome. (13)

Comienza en el primer trimestre por alteración de la placentación que conduce a una invasión superficial del trofoblasto de la decidua materna y las arterias espirales, lo que da como resultado una remodelación insuficiente de la pared del músculo liso de las arterias y, en consecuencia, una perfusión inadecuada de la placenta. (10)

La preeclampsia se manifiesta clínicamente a partir de la segunda mitad del embarazo, aunque su sustrato patogénico se establece durante la primera mitad y se debe a una placentación anómala, los primeros cambios fisiopatológicos conocidos acontecen en la circulación útero-placentaria, a consecuencia de un fallo en la invasión trofoblástica de los segmentos miometriales de las arterias espirales. Esto da lugar a un aumento de las resistencias vasculares (9).

Esto ocasiona una perfusión desigual en la placenta la cual conduce a un estrés oxidativo y en el retículo endoplasmático. Los vasos estrechos crean flujo sanguíneo de mayor velocidad hacia el espacio intraveloso, lo que también genera estrés mecánico. La placenta es dañada por estos factores estresantes, que provocan la liberación de desechos placentarios hacia la circulación materna, que inducen daño endotelial en diferentes grados. (10)

Se ha sugerido que las células inflamatorias de la madre, tales como las células asesinas naturales (células NK) y las células T maternas, pueden evitar la correcta invasión de las células trofoblásticas extravelosas (EVT) si no reconocen los antígenos paternos presentados por los EVT. (10)

Así mismo, en algunos estudios de hace más de diez años se inicio a investigar sobre perfiles de expresión genética, los que permitieron identificar sustancias cuya formación estaba regulada al alza de la formación en tejidos placentarios, debido a esto algunos investigadores familiarizados con el estudio de la angiogénesis comenzaron a preguntarse acerca del aumento de la expresión de soluble fms-like tyrosinekinasa-1 (sFlt-1), que se reconoce como un importante factor implicado en la angiogénesis y la vasculogénesis en enfermedades oncológicas y nefrológicas, esto dio lugar al estudio de suero de gestantes que padecieron preeclampsia en el que encontraron que ellas también tenían titulaciones elevadas de sFlt-1, esta proteína actúa como un potente antiangiogénico endógeno antagonista de dos factores proangiogénicos conocidos como vascular endotelial growth factor (VEGF) y placental growth factor (PlGF), la sFlt-1 se adhiere a los dominios de unión de PlGF y VEGF, variando la configuración de estas proteínas. Esto impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie y por tanto induce a una disfunción endotelial. (9,14,15)

Por lo cual podemos decir que el fallo en la placentación no es suficiente para explicar el daño endotelial que origina el síndrome materno de la preeclampsia, debe existir una placentación insuficiente y la inducción de una lesión vascular materna. (9,15)

También se ha demostrado que los genes que codifican la hemoglobina fetal (HbF) se encuentran aumentados en las mujeres con preeclampsia, se demostró que las células libres HbF se acumulan dentro de los capilares placentarios, y finalmente se transfieren a la circulación materna, este aumento de los niveles de HbF libre en la sangre de la madre puede detectarse desde el primer trimestre en los embarazos que se complicaran con preeclampsia. Además, en el embarazo a termino los niveles de HbF se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad. (10)

La preeclampsia es un síndrome de placentación temprana. Una agresión que da como resultado un desarrollo y diferenciación aberrantes del sincitiotrofoblasto veloso provocando un mantenimiento deficiente de la barrera placentaria. Esto conducirá posteriormente a la liberación de fragmentos de trofoblasto necrótico que culminara en una respuesta inflamatoria sistémica de la madre, (13) es por esto que podemos decir que en la preeclampsia se pueden considerar dos etapas claras (14,15). (fig. 1)

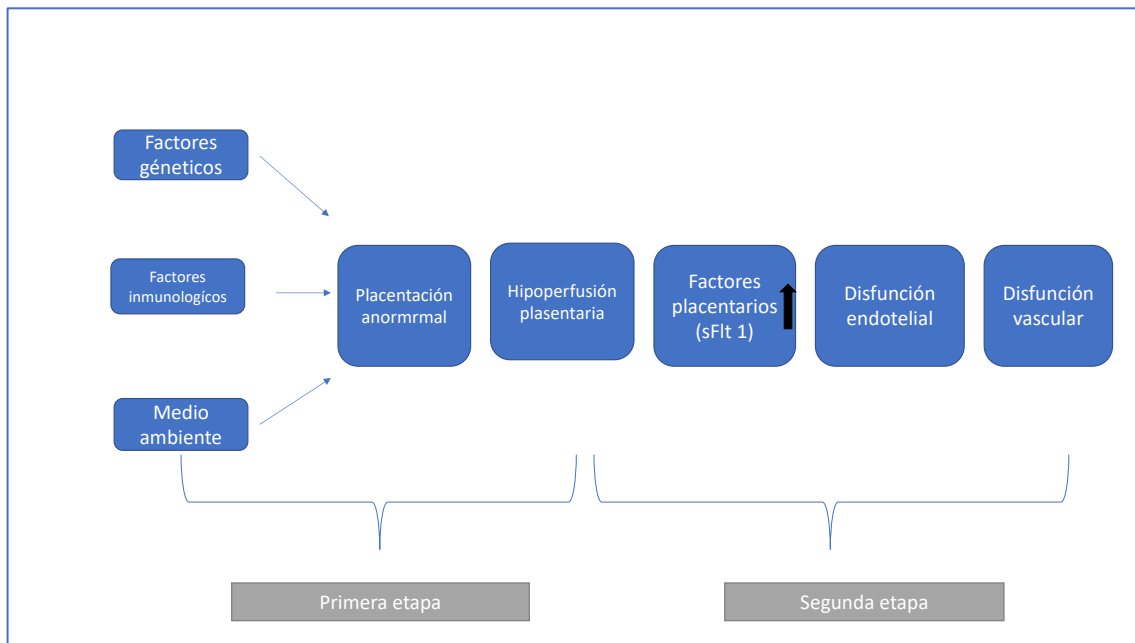


Fig1. Las 2 etapas de la teoría de la preeclampsia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En 1984, León Chesley concluyó que: “no parece que la preeclampsia pueda prevenirse sobre la base de los conocimientos actuales”. Desde ese momento uno de los principales objetivos de la atención en las gestantes ha sido detectar la preeclampsia de forma incipiente y prevenir su progresión. Desde entonces la investigación ha evolucionado en torno a los algoritmos de detección del primer trimestre para la preeclampsia y ha ofrecido una importante para repensar las estrategias preventivas. (11)

Factores de riesgo

Características maternas, edad entre menor de 20 años y mayor de 40 años, primera gestación, etnia, embarazos múltiples, enfermedades crónicas, nivel socio económico, índice de masa corporal, (10,11,16) pero hace muy poco tiempo que hemos podido estadificar de forma eficiente el riesgo individual atribuible para estos factores de riesgo. Y esto ha permitido poder incorporar en los algoritmos marcadores adicionales del éxito placentario del primer trimestre, así como el ultrasonido Doppler de las arterias uterinas. (11)

En un estudio donde se compararon dos grupos de embarazadas; se encontró que el grupo 1 el de preeclampsia, en comparación con el grupo 2 que no se encontraba afectado, hubo un mayor peso medio materno, mayor incidencia de origen racial afrocaribeño, concepción asistida, antecedentes familiares de

preeclampsia, hipertensión crónica, nuliparidad e historia previa de preeclampsia, intervalo de embarazo más prolongado y menor incidencia de tabaquismo. (21)

Evolución de las manifestaciones clínicas

Podemos clasificar en dos grandes grupos para su estudio a la preeclampsia.

A.- Preeclampsia de inicio temprano comprende un pequeño subconjunto de todos los casos de preeclampsia que va del 5% al 20%, según las estadísticas, pero comprende a los casos más graves y de relevancia clínica. Las características típicas de este tipo de preeclampsia se pueden resumir de la siguiente forma: (13)

- Una invasión trofoblástica inadecuada e incompleta de las arterias espirales maternas.
- Cambios en el flujo sanguíneo en las arterias uterinas; muescas y otros cambios en las ondas del Doppler, como aumento del IP de las arterias uterinas.
- Un aumento de las resistencias periféricas de los vasos placentarios, esta puede ser una de las causas de un flujo anómalo de las arterias umbilicales; aumento de la relación sístole diástole en el flujo aun conservado o velocidad del flujo telediastólico ausente o invertido de estas arterias.
- Signos claros de restricción en el crecimiento intrauterino. (13)

B.- la preeclampsia de inicio tardío comprende a más del 80% de los casos en todo el mundo. La mayoría de estos casos de aparición tardía están asociados con: (13)

- Un bebé de crecimiento normal sin signos de restricción en el crecimiento intrauterino.
- Un comportamiento normal o ligeramente alterado de las arterias espirales uterinas; sin cambio en las formas de las ondas Doppler o ligero aumento del índice de pulsatilidad.
- Sin cambios en el flujo sanguíneo de las arterias umbilicales.
- Un mayor riesgo de que las mujeres embarazadas muestren una masa o superficie placentaria aumentada como en el caso de pacientes con diabetes, embarazos múltiples, anemia o gran altitud del lugar donde viven. (13)

La predicción de la preeclampsia es de gran importancia clínica ya que permitirá al clínico centrarse en los grupos de alto riesgo e iniciar un manejo profiláctico, se ha calculado que sería económicamente beneficioso, realizar un cribado de preeclampsia siempre que exista un método eficaz disponible, en la actualidad

se han descrito varios biomarcadores predictivos potenciales para preeclampsia. (10)

Casi todos los algoritmos de predicción del primer y segundo trimestre incluyen la ecografía Doppler de las arterias uterinas (UtAD), medida como índice de pulsatilidad o índice resistivo, además el notch diastólico se utiliza como signo de aumento de la resistencia vascular y reducción de la elasticidad vascular. Sin embargo, un índice de pulsatilidad elevado es reversible en el primer trimestre y puede aparecer al final del primer trimestre en mujeres embarazadas con placentación normal. Por lo tanto, la ecografía Doppler de las arterias uterinas del primer trimestre y principios del segundo tiene un valor predictivo positivo relativamente bajo aproximadamente del 21% de los casos de preeclampsia. (10)

Por el contrario, un índice de pulsatilidad normal al final del primer trimestre es altamente predictivo de una placentación normal, ya que estas mujeres menos del 1 % de riesgo de desarrollo posterior de preeclampsia, y por tanto un valor predictivo negativo. (10)

DIAGNÓSTICO

Por lo general se define a la preeclampsia como la aparición de hipertensión y proteinuria a las 20 semanas de gestación, en una mujer previamente normotensa. Diferentes grupos y organizaciones han propuesto diferentes variaciones de esto (ACOG, ISSHP, colegio australiano), así mismo, se a dividido en preeclampsia leve, moderada y grave, como también sea separado en preeclampsia de inicio temprano y preeclampsia de inicio tardío, de los cuales este ultimo es uno de los conceptos mas contemporáneos, se ha sugerido que inicio temprano se refiere antes de las 34 semanas 0 días y tardío se refiere a las 34 o mas semanas. (13)

Es de importancia clínica adoptar las recomendaciones de la sociedad internacional para el estudio de la hipertensión en el embarazo (ISSHP), de acuerdo con tales recomendaciones, se debe considerar el ultimo sonido de Korokoff (silencio), para la medición la paciente debe estar sentada y colocar uno del antebrazo a la altura del atrio; la medición debe repetirse en uno o dos intervalos de cinco minutos. Habitualmente los brazaletes disponibles que se utilizan para lecturas de brazos con perímetro de alrededor de 30 cm, las pacientes obesas necesitan brazaletes de corrección para el perímetro de su brazo. (17)

La hipertensión gestacional se define como una presión arterial sistólica de 140 mmhg o mas, o bien una presión diastólica de 90 mmhg o mas, o ambas, en dos

ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de la semana 20 de la gestación, en una mujer con presión arterial normal previamente. Las mujeres con hipertensión gestacional son presiones sanguíneas severas, presión arterial sistólica de 160 mmhg o mas, o diastólica de 110 mmhg, deben ser diagnosticadas con características graves. Estos rangos severos de presión o cualquiera de las características severas enumeradas a continuación, aumentan el riesgo de mortalidad y morbilidad. (16)

Se considera por definición proteinuria a la pérdida de 300 mg o mas en la recolección de orina de 24 h. Para mayor agilidad en el diagnóstico, evaluaciones en una muestra aislada de orina con cociente proteínas /creatinina (P/C) de 0.3 mg/dl se considera adecuados para integrar el diagnóstico de proteinuria. En ausencia de tales posibilidades diagnosticas, se puede considerar la proteinuria con al menos + en una tira reactiva siempre que se garantice la calidad del método. A diferencia de otros criterios clínicos o bioquímicos ya no debería asociarse con pronostico materno, ni ser el único aspecto que oriente decisiones. (17)

La hipertensión y la proteinuria se consideran los criterios básicos para diagnosticar la preeclampsia, también son importantes otros criterios. En este contexto se recomienda que las mujeres embarazadas, con hipertensión gestacional en ausencia de proteinuria sean diagnosticadas con preeclampsia si presentan alguna de las siguientes características: (16)

- Trombocitopenia menor de $100,000 \times 10^9/l$
- Deterioro de la función hepática por concentraciones sanguíneas anormalmente elevadas (hasta el doble del limite superior de concentración normal)
- Dolor severo en cuadrante superior derecho o epigastralgia que no se explica por otros diagnósticos alternativos.
- Insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica superior a 1.1 mg/dl o duplicación de la concentración de la creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal)
- Edema pulmonar
- Cefalea de nueva aparición que no responde a paracetamol y no se explica por diagnósticos alternativos o alteraciones visuales. (16)

La preeclampsia suele ser un trastorno de la segunda mitad del embarazo, aun que se han notificado casos desde las 15 semanas de gestación en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, un metanálisis de mujeres con embarazos complicado con preeclampsia, HELLP, hipertensión gestacional, informo bebés pequeños para edad gestacional del 16%, 0.2 %, 6% y 3.3 % en el embarazo posterior, el diagnóstico de preeclampsia se asocia con importantes implicaciones a largo plazo para la salud materna y fetal. (23)

En un estudio reciente, mostró que, la incidencia de preeclampsia específica por edad gestacional entre mujeres con embarazos únicos aumentaba drásticamente con la edad gestacional. La tasa de enfermedad de inicio temprano, la que se presenta antes de las 34 semanas de gestación, fue sustancialmente más baja que la tasa de enfermedad de inicio tardío, la que se presenta después de las 34 semanas de gestación: 0.38 vs 2.72 por cada 100 partos, respectivamente. (22)

Varios factores, incluida la hipertensión crónica, la raza afroamericana y las anomalías congénitas, confieren un riesgo relativamente mayor de enfermedad de inicio temprano, en oposición a la de inicio tardío, mientras que otros factores como la diabetes mellitus, la nuliparidad y la edad joven materna se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia de inicio tardío. La preeclampsia de inicio temprano confiere un riesgo sustancialmente mayor de resultados adversos en el parto que la preeclampsia de inicio tardío. (22)

TRATAMIENTO

Tratamiento preventivo

Estudios recientes han demostrado que el uso de l-arginina o el mononitrato isosorbide, ambos mejoran la producción de óxido nítrico endotelial, no solo pueden reducir la incidencia de preeclampsia, sino que también mejoran la restricción en el crecimiento intrauterino y el resultado fetal (12)

Tratamiento final

El tratamiento final de la preeclampsia, está determinado principalmente por dos factores: la edad gestacional y la presencia de características graves. Para las pacientes que están a término aproximadamente a las 37 semanas de gestación en el momento del diagnóstico, la recomendación es el parto. Para pacientes con características graves, la recomendación el parto si es mayor o igual a las 34 semanas de gestación. El manejo expectante es apropiado para ciertas pacientes, si la paciente está dispuesta a correr los riesgos de quedarse embarazada. (18)

Por lo general, se recomienda la inducción del trabajo de parto para el parto vaginal en pacientes estables con un feto de vértice y sin otras contraindicaciones obstétricas. La probabilidad de una cesárea aumenta con la disminución de la edad gestacional, es decir de 93% -97% durante <28 semanas, 53% -65% durante 28-32 semanas y 31% -38% en 32-34 semanas de gestación, se deben tener en cuenta los deseos de la paciente, así como también se debe tener en cuenta la condición materna y fetal. (18)

Cualquier paciente con la eclampsia debe recibir un bolo de magnesio intravenoso de 4 a 6 g con 1 a 2 g / h mantenimiento durante al menos 24 horas. La profilaxis universal con magnesio para todas las pacientes con preeclampsia sin gravedad características, la profilaxis universal con magnesio no se recomienda debido a la falta de evidencia de que previene significativamente las convulsiones eclámpicas o el desarrollo de graves (18)

Manejo expectante

El manejo expectante a corto plazo, que incluye monitoreo materno y fetal continuo con administración de esteroides prenatales durante 48 horas, puede ser apropiado para ciertos pacientes de menos de 33 6/7 semanas. Estos pacientes incluyen aquellos con síndrome HELLP, estudios Doppler anormales de la arteria umbilical, restricción del crecimiento fetal u oligohidramnios y disfunción renal. El empeoramiento del estado materno o fetal durante este período puede justificar el parto independientemente de la finalización del ciclo de esteroides. (18)

El manejo expectante continuo se recomienda en pacientes con menos de 34 semanas implica la evaluación materna diaria con pruebas de laboratorio, monitorización seriada de la presión arterial y vigilancia de la evolución de características graves que empeoran. También se recomienda la evaluación fetal diaria con pruebas diarias y evaluación seriada de crecimiento, fluidos y Doppler. Algunos pacientes pueden tratarse con antihipertensivos orales. (18)

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE PREECLMPSIA

Las tasas de recurrencia de la preeclampsia varían ampliamente del 15 % al 65% probablemente debido a la heterogeneidad de las poblaciones, las mujeres que presentación de eclampsia en el segundo trimestre, tiene un riesgo incrementado de volver a presentar preeclampsia. (18)

Un estudio confirmó que, la preeclampsia de inicio temprano se asocia con peores resultados neonatales que la preeclampsia de inicio tardío. (20)

Encontramos que las complicaciones maternas, incluido el desarrollo de hipertensión grave, complicaciones neurológicas, renales, hepáticas y trombocitopénicas ocurrieron con una frecuencia similar en todas las gestaciones de presentación con preeclampsia. En segundo lugar, se encontró que con un manejo expectante casi el 40% prolongará el embarazo más allá de las 34 semanas, un pequeño número incluso llegará a término. Finalmente, las mujeres con preeclampsia tardía prematura tenían más probabilidades de tener preeclampsia proteinúrica que las que presentaban a término, pero sus resultados maternos y fetales no difirieron en ningún aspecto. (20)

Un metanálisis demostró que en comparación con las mujeres con embarazos sin complicaciones los riesgos con preeclampsia tenían riesgos relativos de hipertensión de 3.7, cardiopatía isquémica de 2.16, ictus 1.81, tromboembolismo venoso 1.79 y mortalidad global. (23)

Otro estudio demostró un aumento en la mortalidad de 2 veces debido a eventos cardiovasculares en mujeres con preeclampsia durante un periodo de seguimiento de 30 años, el riesgo de muerte posterior por enfermedad cardiovascular fue notablemente mayor entre las mujeres con inicio de preeclampsia a las 34 semanas de gestación. Las mujeres con preeclampsia o hipertensión gestacional, también tiene un riesgo 2 veces mayor de desarrollar diabetes cuando se les realiza un seguimiento durante 16.5 años, incluso en ausencia de diabetes mellitus gestacional. (23,19)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia representa un problema de salud pública tanto a nivel nacional como estatal, ya que esta representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las embarazadas, con una prevalencia del 1.8 al 16.7 % de todas las embarazadas según la organización mundial de la salud, este síndrome que es específico de la gestación representa hasta el 15 % de las muertes durante esta condición, por lo cual esta enfermedad ha sido blanco de múltiples estudios, para ayudar a mitigar sus complicaciones tanto maternas como fetales.

Se ha demostrado que la mejora en la atención médica ante la preeclampsia disminuye sustancialmente sus complicaciones maternas respecto a un tratamiento no estandarizado. Por otro lado, dado de que la atención médica resulta ser el único factor pronóstico modificable en la preeclampsia, se hace necesario incorporar nuevas herramientas que permitan sospechar de forma temprana la aparición y con esto poder controlar su evolución.

Así mismo, se sabe a nivel internacional, que la principal distribución de la preeclampsia se trata de 80-90% de preeclampsia tardía y solo del 10-20% en preeclampsia temprana, es por esto que es importante conocer las diferencias entre estas dos entidades, es también conocido que en distribución mundial se asocia más a la preeclampsia de inicio temprano con complicaciones maternas (eclampsia, síndrome de hellp, restricción en el crecimiento intrauterino entre otras complicaciones) estas también se pueden presentar en las pacientes con preeclampsia tardía de forma menos frecuentes.

Es por esto que en el hospital materno perinatal Mónica Pretelini Sáenz cuenta con una clínica especializada en trastornos hipertensivos, donde se da seguimiento a las pacientes con esta condición, ya que este centro es un referente nacional y estatal sobre esta patología, por lo tanto, es de importancia

conocer el comportamiento de nuestra población ante este espectro tan variado, de esta enfermedad.

Por lo cual nos hacemos la siguiente pregunta.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existe desigualdad en los resultados perinatales y la temporalidad de aparición de la preeclampsia en las pacientes del hospital materno perinatal Mónica Pretelini Sáenz en el periodo septiembre 2019 a agosto 2020?

JUSTIFICACIÓN

Como ya se ha comentado en diversos apartados del presente protocolo, es de vital importancia poder aumentar nuestros conocimientos, en esta patología, ya que esta representa un reto clínico, tanto en las instituciones de atención primaria, así como centros de mayor nivel de atención, dígase de segundo y tercer nivel, ya que esta es una enfermedad altamente prevalente, así como con altas implicaciones de salud pública, económicas, sociales y laborales en todo el país.

Dado la gran relevancia mencionada de esta enfermedad tanto por sus complicaciones maternas y fetales, ha corto, mediano y largo plazo, es por esto que es de importancia poder conocer y definir la población del hospital con el fin de poder contar con mejora en acciones de manejo y tratamiento de estas pacientes.

Es por esto que nos atañe en este protocolo realizar de un análisis a profundidad de estas dos entidades, con diferentes enfoques basados en estas justificaciones.

Científica: conocer los resultados perinatales de las pacientes que presentan esta entidad nosológica, para determinar si se trata de dos patologías diferentes, así como identificar las principales complicaciones al nacimiento de los recién nacidos, así como en las madres.

Académico: Obtener el título de la especialidad en Ginecología y obstetricia, así como poder realizar una aportación para el tratamiento de las pacientes que padecen esta patología, así como acciones que puedan mejorar los resultados en el recién nacido.

Político y social: Conocer las principales complicaciones en relación de la temporalidad de inicio, con esto poder entender mejor esta entidad nosológica.

Epidemiológica: Esta patología es la segunda causa de muerte materna a nivel nacional y en el mundo, así como la principal causa de alargamiento de la estancia hospitalaria e ingresos a las unidades de cuidados intensivos.

HIPÓTESIS VERDADERA

El tiempo de aparición de la preeclampsia tiene relación con los resultados perinatales

OBJETIVOS

- Objetivo general

Comparar los resultados perinatales de acuerdo a la temporalidad de inicio de la preeclampsia, para obtener diferencia entre los dos espectros de la enfermedad.

- Objetivos específicos
 - Determinar el promedio de edad de las pacientes atendidas
 - Caracterizar los datos antropométricos de los recién nacidos
 - Determinar el porcentaje de ingresos a la UCIN

METODOLOGÍA

Material y métodos.

Diseño de estudio

El presente es un estudio ambispectivo, observacional, comparativo.

Tamaño de muestra

Se incluye el número total de pacientes que presenten preeclampsia atendidas en el HMPMP.

Universo de trabajo

Mujeres embarazadas que acuden a consulta y/o resolución del embarazo en el Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini del Sáenz" en el periodo de septiembre 2019 a septiembre 2020.

Instrumento de investigación
Expedientes clínicos

Criterios de inclusión

Pacientes de cualquier edad
Cualquier edad gestacional con embarazo único
Pacientes con resolución del embarazo después de las 24 semanas de gestación en el Hospital Materno Perinatal ``Mónica Pretelini Sáenz``.

Criterios de exclusión

Pacientes con patología agregada
Embarazos múltiples
Pacientes con resolución del embarazo antes de las 24 semanas de gestación en el Hospital Materno Perinatal ``Mónica Pretelini Sáenz``.

Criterios de eliminación

Pacientes que no se pueda integrar de forma certera el diagnóstico de preeclampsia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza la concentración de datos en hojas de Excel para su posterior análisis por medio de hojas de calculo.

Se hará una descripción de las variables cuantitativas con promedio y desviación estándar, y para comparar las variables entre los grupos se usará la t de student.

Las variables cualitativas se representarán en porcentajes y se analizarán con prueba de Chi cuadrada.

Grupos de estudio

Grupo 1

Mujeres embarazadas con preeclampsia de inicio temprano (antes de las 34 semanas de gestación).

Grupo 2

Mujeres embarazadas con preeclampsia de inicio tardío (después de las 34 semanas de gestación).

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Conceptual	Operacional	Categoría	Unidad de medida
Preeclampsia de inicio temprano	Tensión arterial mayor de 140/90 mmhg, proteinuria en orina de 24 h mayor a 300 mg/dl, después de las 20 SDG y antes de las 34 SDG	Hipertensión arterial tomada con baumanómetro anaerobio, y determinación de proteínas en orina de 24 h reportada por el laboratorio	Cualitativa nominal	Presente ausente
Preeclampsia de inicio tardío	Tensión arterial mayor de 140/90 mmhg, proteinuria en orina de 24 h mayor a 300 mg/dl, después de las 34 SDG y hasta el final del embarazo	Hipertensión arterial tomado por baumanómetro anaerobio y proteinuria en recolección de orina de 24 h reportado por el laboratorio	Cualitativa nominal	Presente ausente
Edad materna	Tiempo de vida desde el nacimiento	Tiempo de vida desde el nacimiento expresado en años	Cuantitativa continua	Años
Peso fetal	Toma de peso al momento del nacimiento expresado en gramos	Toma de peso fetal la cual se tomará inmediatamente después del nacimiento y es expresado en gramos	Cuantitativa continua	Gramos
Talla fetal	Toma de la talla fetal inmediatamente después del nacimiento fetal	La medición de la talla fetal después del nacimiento.	Cuantitativa continua	Centímetros

	y es expresada en centímetros.			
Apgar	Escala pronostica que se realiza al recién nacido al minuto 1 y 5 posterior al nacimiento.	Determinar el esfuerzo respiratorio, la frecuencia cardiaca el tono muscular, los reflejos y el color de la piel del recién nacido otorgando el puntaje correspondiente (0,1,2)	Cuantitativa discreta	Puntaje
Capurro	El calculo de la edad gestacional por medio de la escala visual de Capurro.	La medición de la talla fetal después del nacimiento.	Cuantitativa continua	Semanas de gestación
Ingreso a la UCIN	La necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales por criterios clínicos de ingreso.	Ingreso a la UCIN por criterios clínicos.	Cualitativa nominal	Presente ausente

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Acudiré a las libretas de consulta externa de medicina materno fetal del hospital materno perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", así como a las consultas de urgencias, se revisaran los expedientes con diagnóstico de preeclampsia, se corroborara que cumplan con los criterios de inclusión del presente protocolo, posterior a la recolección de nombres y números de expedientes, acudiré al archivo clínico para el análisis de los expedientes para nuevamente corroborar si se cuenta con las características necesarias para el estudio, así mismo se

seleccionaran los expedientes de las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, y así mismo se hará la eliminación de los expedientes que cumplan estos mismos criterios.

Posterior a esto, teniendo las pacientes que serán incluidas en el presente estudio, se iniciara la recolección de datos y su posterior vaciamiento de los mismos en una hoja de calculo de Excel, para armar la base de datos de donde posteriormente se tomarán, para en conjunto realizar los análisis estadísticos de los datos.

Instrumento de recolección de datos

Se realizará por medio de una hoja de calculo de Excel donde se vaciarán las diferentes variables.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	JUNIO			JULIO					AGOSTO					SEP /OCT					NOVIEMBRE				
	15	16	17	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
REDACTAR PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	X	X	X																				
APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN				X	X	X	X																
CONSULTA DE EXPEDIENTES Y RECOLECCIÓN DE DATOS									X	X	X	X	X	X									
ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS													X	X	X	X	X	X					
PRESENTACIÓN Y APROBACIÓN ANTE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN																	X	X	X				
REGISTRO ANTE UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO													X										

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente no representa riesgo para las pacientes ni fetos ya que este se trata de un estudio ambispectivo, que se basa en el análisis estadístico de expedientes clínicos, por lo cual no requiere de la redacción de una carta de consentimiento informado de forma anticipada, la identidad y la información de las pacientes se maneja de forma confidencias, así mismo no se identificara a

ninguna paciente de forma personal en la presentación de resultados en el informa final. Se ha tomado en cuenta a la declaración de Helsinki y se realizara el presente estudio posterior a la aceptación del comité de ética y de investigación del Hospital Materno Perinatal ``Mónica Pretelini Sáenz``.

Así como, también el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud: Artículo 17 fracción primera (investigación sin riesgo), como la ley federal de transparencia y acceso a la información publica gubernamental y la ley federal de protección de datos personales en posesión de particulares.

CONFLICTO DE INTERÉS

Sin conflicto de interés.

RESULTADOS DEL PRESENTE ESTUDIO

Se revisaron 600 expedientes de los cuales solo 207 cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales, 47 de ellas presentaron preeclampsia temprana, y 160 preeclampsia tardía.

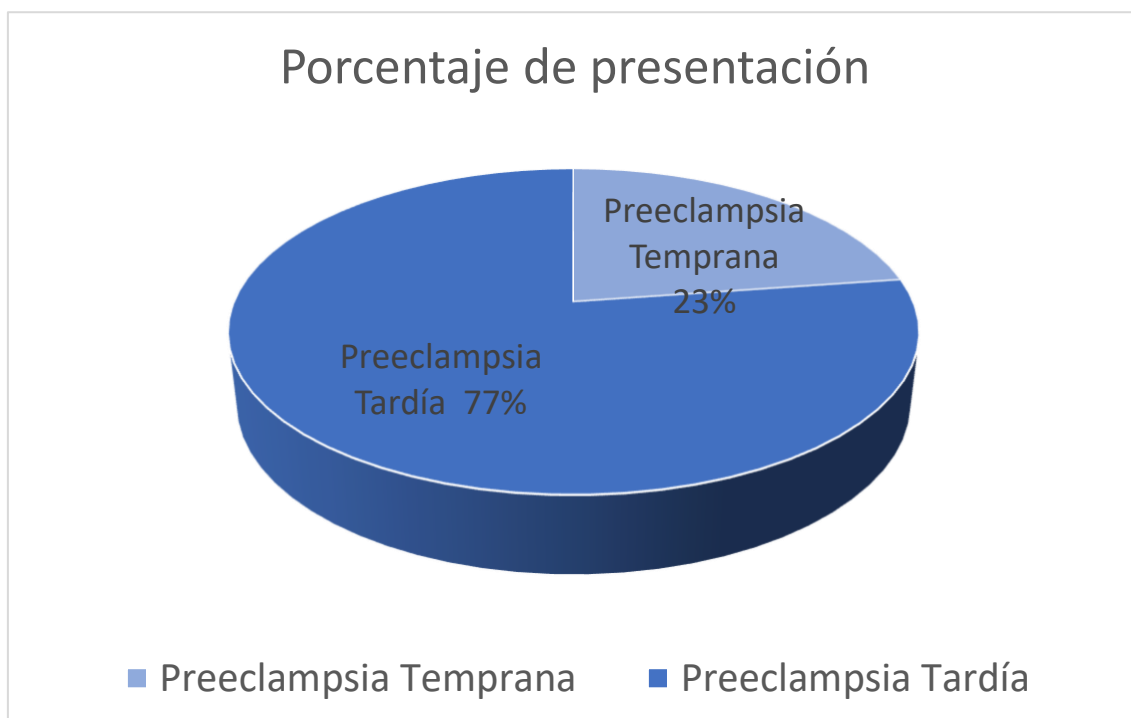


Tabla 1 Presentación en porcentaje de los dos grupos; Archivo clínico HMPMP

	Preeclampsia tardía (n=160)		Preeclampsia temprana (n=47)		Total (N=207)	
	N	%	N	%	N	%
Menor de 20	49	30.6	11	23.4	60	28.9
20 a 34	95	59.3	27	57.4	122	58.9
Mayor de 34	19	11.0	9	19.1	28	13.5

Grafico 1: Distribución de edades de los grupos de pacientes
 Datos tomados del archivo clínico del HMPMP

Con respecto a la edad encontramos un rango de edad desde los 14 años hasta los 42 años, con distribución heterogéneo en los diferentes grupos de preeclampsia; con edad promedio de 24.5 años, una media de 23 años y una moda de 18 años para las pacientes de preeclampsia tardía. Así mismo una edad promedio de 27.3 años, una media de 28 años y una moda de 33 años, para las pacientes con preeclampsia de inicio temprano.

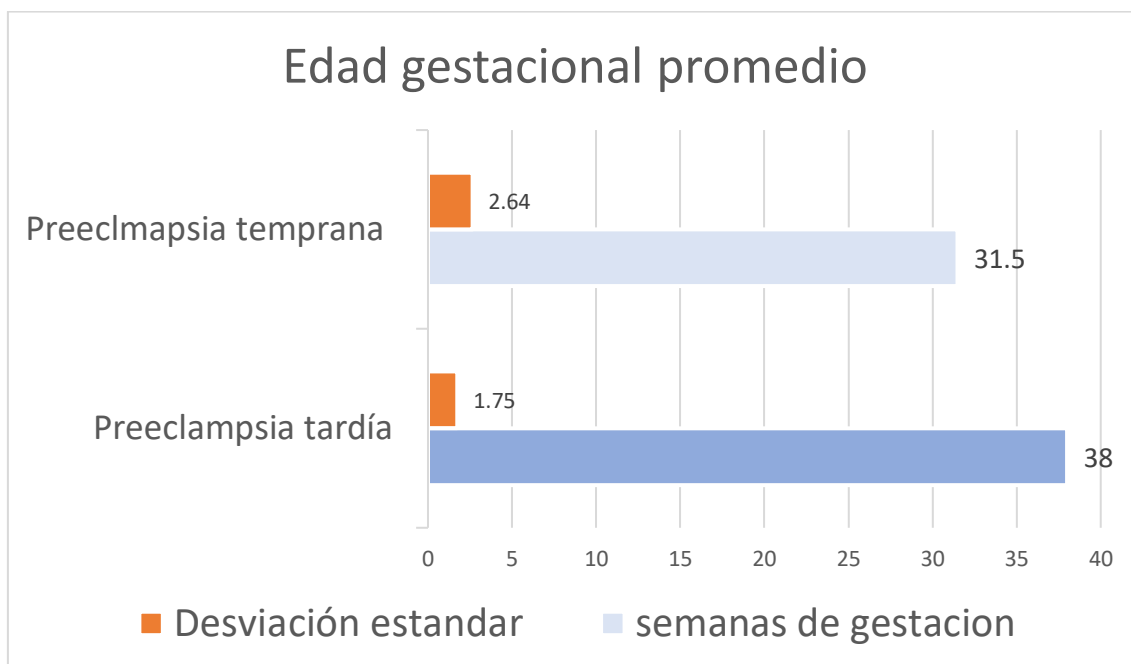


Tabla 2 Edad gestacional promedio por grupo de estudio; Archivo clínico HMPMP

Con una edad gestacional de diagnóstico, así como de medidas de tendencia central de preeclampsia temprana media de 33 semanas de gestación, moda de 33.6 semanas, y en preeclampsia tardía con media 38.1 semanas y moda de 38 semanas.

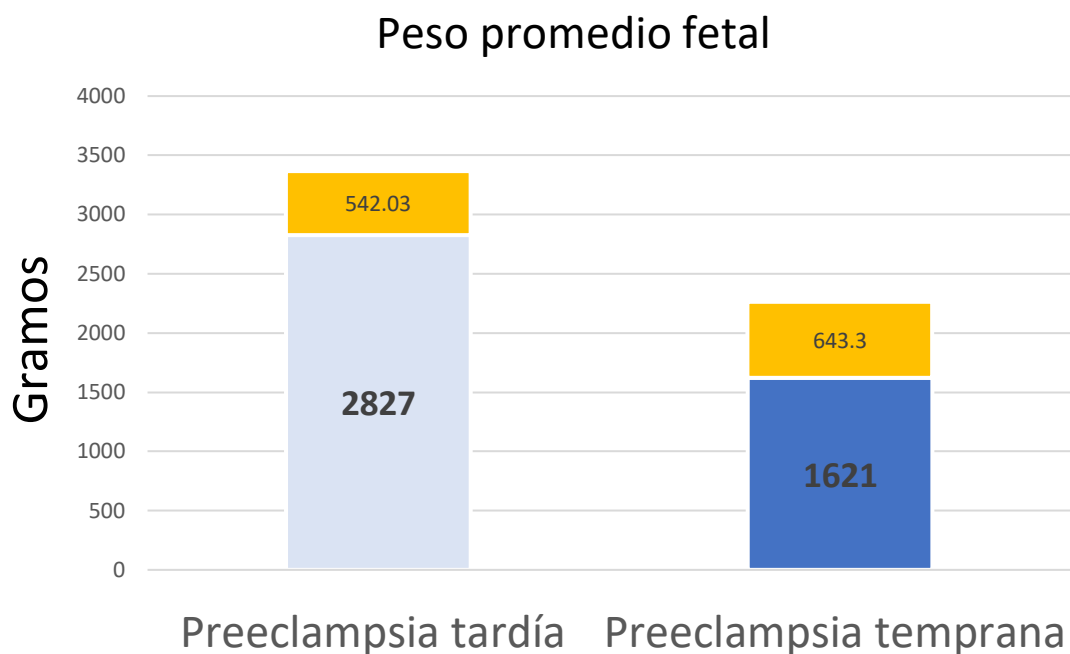


Tabla 3 Peso promedio fetal al nacimiento de los dos grupos; Archivo clínico HMPMP

Así mismo en la variable de peso fetal con los promedios ya descritos en la grafica, para cada una de las entidades, y para preeclampsia temprana con una media de 1546 gramos y una moda de 1950 gramos. Para preeclampsia tardía una media de 2760 gramos y una moda de 3000 gramos.

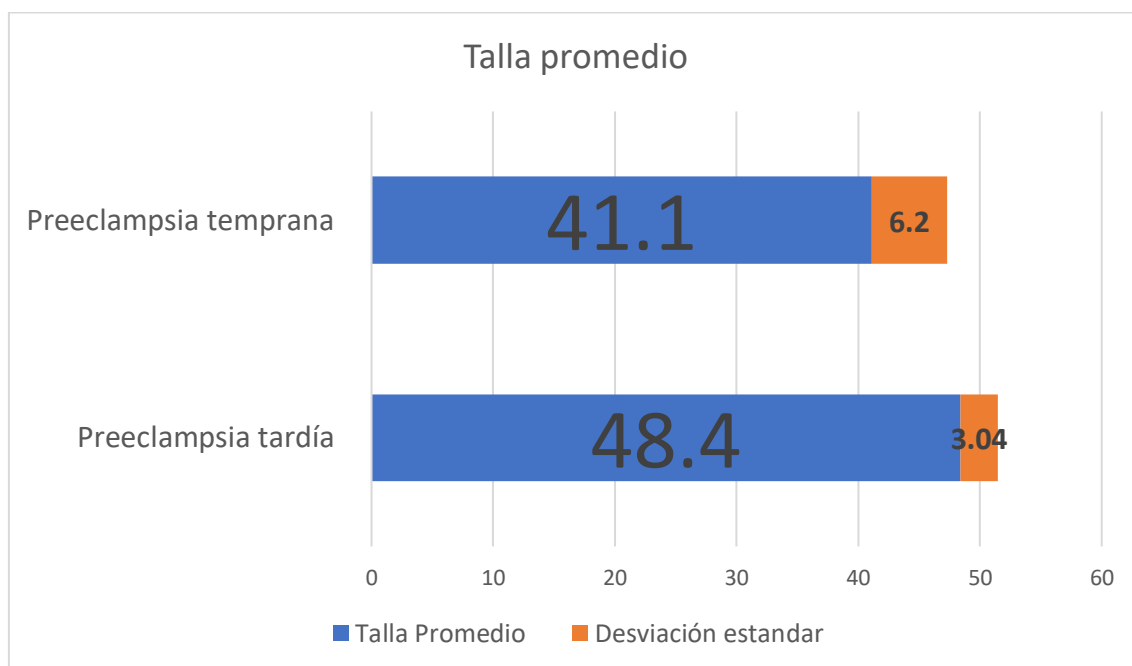


Tabla 4 Talla promedio al nacimiento de los dos grupos; Archivo clínico HMPMP

Presentando en la talla al nacimiento para preeclampsia temprana con media de 42.5 centímetros y moda de 44 centímetros, y para preeclampsia tardía con media 49 centímetros y moda 50 centímetros.



Tabla 5 Apgar promedio al nacimiento de los dos grupos; Archivo clínico HMPMP

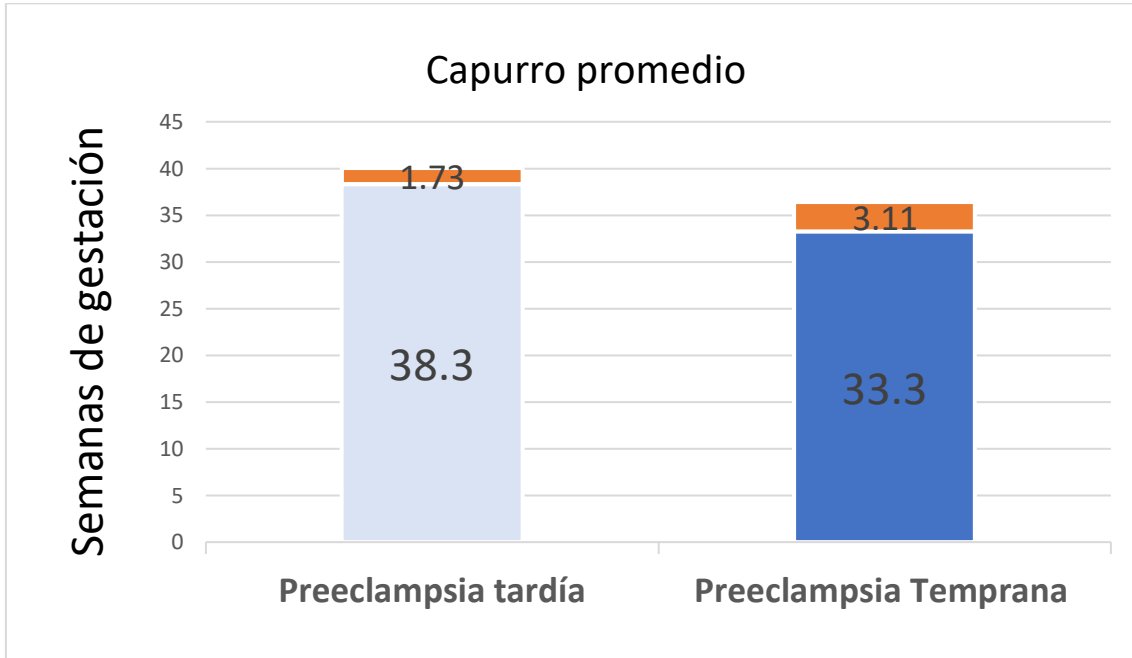


Tabla 6 Capurro promedio de los dos grupos; Archivo clínico HMPMP

Presentando el promedio previamente descrito en la grafica con respecto al capurro determinado al nacimiento, preeclampsia temprana con mediana 34 semanas de gestación y moda de 34 semanas de gestación, y en preeclampsia

tardía con mediana de 38.3 semanas de gestación y moda de 40 semanas de gestación.

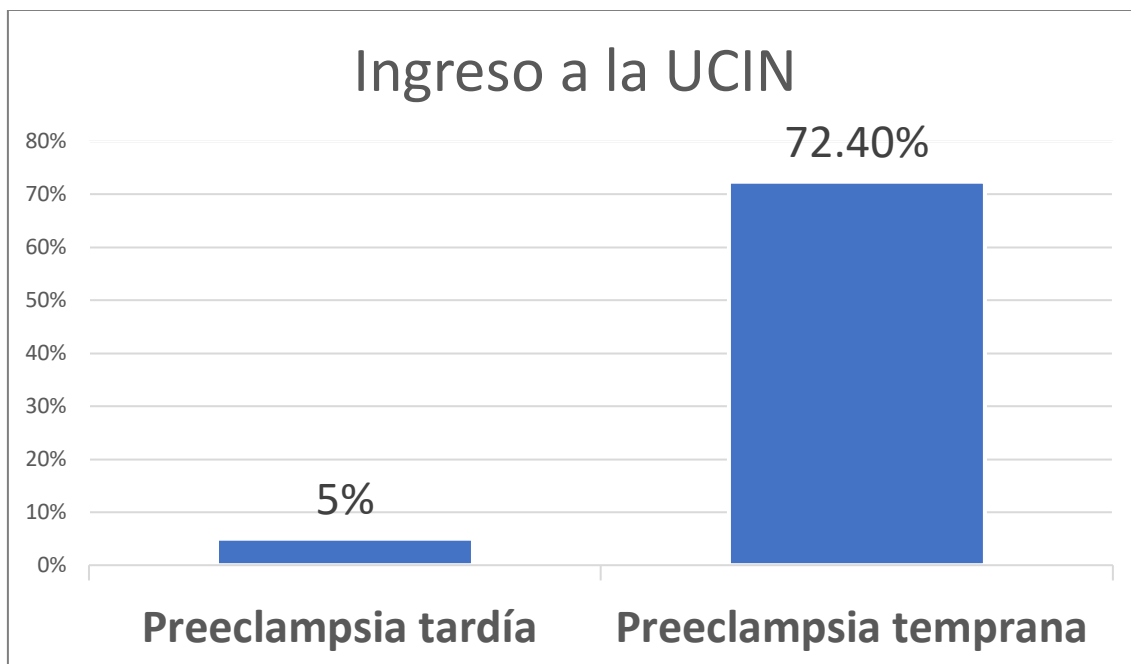


Tabla 7 Porcentaje de ingresos a la UCIN de cada grupo; Archivo clínico HMPMP

En lo que respecta al ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales con un porcentaje de ingresos en preeclampsia tardía del 5%, y en preeclampsia temprana del 72.4 % del total de nacimientos.

DISCUSIÓN

No existe ningún estudio comparativo entre los dos grupos que se integran en el presente, pero si en los cuales se encuentran las dos entidades por separado.

En el estudio de Salazar del año 2014 quien analizo a 558 pacientes, compara a las pacientes con preeclampsia grave sin distinción de tiempo de aparición con pacientes sanas, donde la edad promedio de la aparición de preeclampsia se arroja en 19.9+- 5 años, comparado con nuestro presente estudio en general la edad de aparición de la enfermedad la encontramos un promedio de edad de 25.2 años. Comparado con nuestro grupo de preeclampsia de inicio temprano la brecha de edad se abre mas pues en este grupo tenemos que la edad promedio fue de 27.3 años. Así mismo en edad gestacional al nacimiento tenemos una edad promedio para Salazar de 36.7 semanas +-3, en nuestro caso encontramos que las pacientes de preeclampsia tardía con un promedio de 38 semanas, y en el grupo de preeclampsia temprana un promedio de 31.3 semanas de gestación. También encontramos un peso promedio de 2406 gramos, siendo para nuestro grupo de preeclampsia un poco mayor de 28.(24)

Comparando los resultados de Romero en 2003 quien analiza un grupo de pacientes con preeclampsia sin hacer mención del tiempo de parición y comparando con controles sanos, la edad de aparición es claramente mayor a la reportada en este, siendo de 28.8 años, esta es mucho mayor que la mas alta nuestra, que seria en este caso la edad promedio de la preeclampsia de inicio temprano la cual fue de 27.3 años, así mismo concluye con un peso fetal de recién nacidos de madres con preeclampsia de 2579 gramos, comparando este resultado con el arrojado del análisis de nuestros datos encontramos que nuestro peso promedio de los recién nacidos de madres afectadas por preeclampsia de inicio tardío es muy similar y hasta un poco mayor, siendo este de 2837 gramos, pero en comparación con los nacidos de madres con preeclampsia temprana se nota una disparidad con respecto a ellos, con un peso promedio para estos de 1621 gramos, también este es el único estudio que hace mención de la talla fetal de 46.5 centímetros, la cual se encontraría justo en la mitad de nuestro estudio tanto para preeclampsia temprana con 41.1 centímetros, y preeclampsia tardía con 48.4 centímetros. (25)

Barreto en 2002 hace un análisis de 150 pacientes que fueron resultas, teniendo este en su estudio una edad promedio de aparición de preeclampsia de 25.2 años con una edad muy parecida a la reportada en el presente estudio. Encontrando el grueso del estudio en el grupo de 19 a 35 años (71.3%) algo muy parecido a lo que hemos reportado con el 58% del total de las pacientes estudiadas, sin distinción sobre preeclampsia temprana o tardía, solo se hace una división entre recién nacidos a termino y pretérminos, encontrando ellos que el 46% de los nacimientos fueron prematuros, y el 53.4 % fueron a termino, dado esto podemos hacer alusión que el 77% de nuestros nacimientos fueron cercanos a termino y solo el 23 % pretérmino, tomando como los nacidos a termino los afectados con preeclampsia tardía y los pretérminos como los afectados por preeclampsia temprana, así mismo, hace una comparación con el apgar de los recién nacidos el cual compara solo en porcentaje los que han sido menores de 6 puntos y los mayores. (26)

CONCLUSIONES

Es importante resaltar que no existe ningún estudio comparativo entre estas dos entidades nosológicas, y que el dividir las en temprana y tardía por su tiempo de aparición es un concepto nuevo y muy poco utilizado.

Después de hacer el análisis de los resultados y compararlos con los de otros autores podemos concluir que existe una diferencia sustancial con respecto a al aparición del inicio de la preeclampsia, pues esto afecta directamente en el

tiempo de resolución de embarazo, imposibilitando de esta forma la continuación del mismo pues como sabemos entre más tiempo de exposición de la enfermedad mayores complicaciones maternas y fetales tendremos, por lo cual suponemos que se antepone la salud materna antes de la fetal, interrumpiendo los embarazos de forma temprana.

La principal complicación asociada a la temporal de inicio es la edad de resolución del embarazo, esta en forma de recién nacidos prematuros, con ello aumentando sus comorbilidades.

También al compara nuestros resultados con los de otros autores encontramos diferencias significativas principalmente en los grupos de preeclampsia temprana, y muchas coincidencias con el grupo de tardía, esto puede ser que por que en los estudios se consideró como un grupo homogéneo a las dos entidades nosológicas que aquí dividimos por lo tanto los resultados se acercaron mas a los de preeclampsia tardía.

También podemos decir que con respecto a la edad en la mayoría de los estudios la distribución es muy parecida a la mencionada en este, así mismo, en proporción general los ingresos a la UCIN fueron mayores en otros centros de atención que los mencionados en este estudio.

A menor edad de presentación de la preeclampsia menor tiempo de interrupción del embarazo, y mayores complicaciones asociadas.

ACCIONES DE MEJORA

La creación por parte del servicio de medicina materno fetal de un protocolo de manejo efectivo para las pacientes que presenten preeclampsia de inicio temprano con el fin de mejorar las condiciones fetales en el momento de nacimiento pues como vimos, es circunstancialmente mayor el porcentaje de ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales de los recién nacidos de madres con preeclampsia de inicio temprano en comparación con las de inicio tardío, esto en gran medida por las morbilidades asociadas a la prematurez, para con esto disminuir los ingresos.

BIBLIOGRAFIA

- (1) National High Blood Pressure Education Program Working Group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163: 1691-712
- (2) Walker JJ. Preeclampsia. *Lancet*. 2000;356:1260–1265.
- (3) Gómez Bravo Topete et al. Mortalidad materna en el Estado de México, *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2003;17(6):199-203.
- (4) American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122-31.
- (5) Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens* 2010;24:104–10.
- (6) Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and lateonset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66:497–506.
- (7) Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, et al. (2007) Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 196: 326.e321–313.
- (8) Obed SA, Aniteye P. Birth weight and ponderal index in preeclampsia: a comparative study. *Ghana Medical J*. 2006;40: 8–13.
- (9) Ignacio Herraiz Garcia, a. e. (2011). Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. madrid españa : diagnostico prenatal elservier.
- (10) Anderson UD, Gram M, Åkerström B, Hansson SR. First trimester prediction of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(9):584. doi:10.1007/s11906-015-0584-7
- (11) Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(2):119-129. doi:10.1002/uog.14770
- (12) El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(5):593-598. doi:10.1016/j.tjog.2017.08.004
- (13) Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51(4):970-975. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107607
- (14) Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102-1113. doi:10.2215/CJN.12081115
- (15) Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-

- lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res.* 2017;40(4):305-310. doi:10.1038/hr.2016.152
- (16) ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1-e25. doi:10.1097/AOG.0000000000003018
- (17) Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. Pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(9):496-512. doi:10.1055/s-0037-1604471
- (18) Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: Short-term and Long-term Implications. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(2):299-313. doi:10.1016/j.ogc.2015.01.007
- (19) Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension.* 2008;52(5):873-880. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117358
- (20) Pettit F, Mangos G, Davis G, Henry A, Brown MA. Pre-eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum. *Pregnancy Hypertens.* 2015;5(2):198-204. doi:10.1016/j.preghy.2015.02.002
- (21) Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):501-506. doi:10.1002/uog.19111
- (22) Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1-544.e12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019
- (23) Morton A. Imitators of preeclampsia: A review. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(1):1-9. doi:10.1016/j.preghy.2016.02.001
- (24) Salazar-Pousada D, et al. Resultados maternos y perinatales en gestantes nulíparas con preeclampsia de aparición tardía: estudio comparativo frente a gestantes sin preeclampsia. *Enferm Clin.* 2014.
- (25) Romero Maldonado, silvia (2003). Riesgo de morbilidad en el hijo de madre con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. Estudio de cohorte comparativa, revista perinatología y reproducción humana, vol 17 No 13 julio-septiembre 2003.
- (26) Barreto Rivero, Susana (2002). Preeclampsia severa, eclampsia y síndrome hellp: características maternas y resultado neonatal. Unidad de Cuidados Intensivos Maternos. Instituto Materno Perinatal. Lima, Perú 1999-2000. Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, 21(1), 17-23.