



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**RELACIÓN DE LOS MARCADORES DE DISFUNCIÓN PLACENTARIA
Y LAS NEUROTROFINAS CON EL NEURODESARROLLO Y
NEUROCONDUCCIÓN EN LOS PRIMEROS DOS AÑOS DE
VIDA DE LOS HIJOS DE MADRES CON PREECLAMPSIA**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. KARLA CRISTINA TREJO SÁNCHEZ**

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA**

**DRA. MARTHA LUCÍA GRANADOS CEPEDA
DIRECTORA DE TESIS Y ASESORA METODOLÓGICA**

**DRA. BLANCA FARFÁN LABONNE
ASESORA METODOLÓGICA**



Ciudad de México, 2019

INPer



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

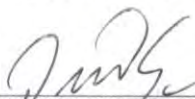
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

RELACIÓN DE LOS MARCADORES DE DISFUNCIÓN PLACENTARIA Y LAS
NEUROTROFINAS CON EL NEURODESARROLLO Y NEUROCONDUCCIÓN EN LOS
PRIMEROS DOS AÑOS DE VIDA DE LOS HIJOS DE MADRES CON PREECLAMPSIA



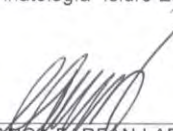
DRA. VIRDIANA GORBEA CHÁVEZ
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA**
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MARIANA LUCÍA GRANADOS CEPEDA
DIRECTORA DE TESIS Y ASESORA METODOLÓGICA
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. BLANCA FARPAN LABONNE
ASESORA METOLÓGICA
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios por darme la oportunidad y la salud para alcanzar mis metas, así como darme la fe y esperanza de un mejor mañana.

A mi mamá, porque con su ejemplo aprendí lo más importante, a disfrutar la vida y tomar su fuerza ante las adversidades.

En memoria de mi papá, que es en cada momento un guía en mi camino, con la mayor fe, sé que desde donde estás me iluminas y celebras mis triunfos.

A mis hermanos Rogelio y Melisa porque con su presencia y amor me han dado la alegría y motivación para seguir adelante.

A todos los integrantes de mi familia y a mis amigos gracias por apoyarme en todo momento durante este largo camino.

A mi Tutora la Dra. Martha Lucía Granados Cepeda por creer en mí y por haberme brindado su apoyo y orientación para realizar el presente trabajo.

Al Instituto Nacional de Perinatología por ser la sede de mi residencia, por ser el lugar donde se me dio la oportunidad de aprender y realizarme como Médico Subespecialista.

Y en especial a los niños, por ser la fuente de mi inspiración, por enseñarme el valor de la vida y a sonreír a pesar de las adversidades, mereciéndoles todo mi respeto y admiración.

ÍNDICE

| | | |
|-------|---------------------------------|----|
| I. | Resumen..... | 5 |
| II. | Síntesis del proyecto..... | 7 |
| III. | Introducción..... | 8 |
| IV. | Antecedentes..... | 10 |
| V. | Planteamiento del problema..... | 14 |
| VI. | Pregunta de investigación..... | 15 |
| VII. | Justificación..... | 16 |
| VIII. | Objetivos..... | 17 |
| IX. | Hipótesis..... | 19 |
| X. | Material y Métodos..... | 20 |
| XI. | Resultados..... | 41 |
| XII. | Discusión..... | 44 |
| XIII. | Conclusiones..... | 47 |
| XIV. | Bibliografía..... | 48 |
| XV. | Tablas..... | 52 |

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La preeclampsia es un desorden hipertensivo del embarazo el cual afecta del 2 al 8 % de las mujeres alrededor del mundo, constituyendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna. Se presenta a partir de la semana 20 de gestación y se caracteriza por un incremento en la presión arterial acompañado de proteinuria o en ausencia de dicha proteinuria con alguna de las siguientes características: trombocitopenia insuficiencia renal, disfunción hepática, edema pulmonar o síntomas visuales o neurológicos; La preeclampsia puede tener o no datos de severidad.

La preeclampsia es causada por un fenómeno de insuficiencia placentaria, aunado a una respuesta materna la cual imposibilita que se reconozca a la unidad fetoplacentaria; Esta fisiopatología puede provocar complicaciones durante el parto y en la resolución del mismo, ocasionando restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU), bajo peso al nacer, parto pretérmino, así como muerte fetal, neonatal y materna. Hasta el momento actual no existen marcadores bioquímicos, inmunológicos o clínicos que predigan eficientemente el neurodesarrollo de los hijos expuestos a la preeclampsia materna.

OBJETIVOS: Comparar las mediciones de marcadores de disfunción placentaria maternas con las neurotrofinas neonatales y el neurodesarrollo/neuroconducción en los primeros dos años de vida de los hijos sobrevivientes de embarazos con distintas severidades de preeclampsia con un grupo control de sobrevivientes de embarazos de bajo riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS: El presente estudio evalúa en un modelo de casos y controles, la relación entre los marcadores de disfunción placentaria; la Proteína Plasmática Asociada al Embarazo, el Lactógeno Placentario Humano y el Factor de Crecimiento Placentario en la madre al momento del nacimiento con los niveles de neurotrofinas; el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro, el Factor del Crecimiento Nervioso, el Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1, el Factor de

Crecimiento de Hepatocitos y el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial en sangre de cordón para medir el factor predictivo positivo sobre el neurodesarrollo; Escala de Desarrollo Infantil de Bayley Tercera Edición BSDI- III, la Escala Neonatal de Brazelton, General Movements Assessment, Tarea “A no B” y Alternancia Espacial Dilatada y la neuroconducción; Potenciales Evocados Auditivos del tronco cerebral (PEATC) y Potenciales Evocados Visuales (PEV) de los niños durante los primeros dos años de vida.

RESULTADOS: Se estudiaron 12 mujeres embarazadas complicadas con diagnóstico confirmado de preeclampsia y 10 pacientes que cursaban embarazos sin complicaciones. Bajo las condiciones estándares para el desarrollo de los PEATC se realizó la descripción de los parámetros de onda N1, P2, N2, P3, N2P3, N1P2; El valor del parámetro N2P3 para los hijos de madres con preeclampsia fue de 8.52 ± 3.34 mientras que para los hijos de madres controles fue de 5.45 ± 1.91 , encontrándose una diferencia significativa entre ambos ($p < 0,05$, T de student). Los PEV se estudiaron en la misma ocasión que los PEATC por lo que las condiciones generales entre ambos estudios es idéntica. Los parámetros incluidos en el análisis son N75, P100, N145 y se estudiaron bilateralmente; En ninguno de los parámetros estudiados se presentaron diferencias significativas entre grupos.

CONCLUSIONES: Los hijos de madres con preeclampsia muestran inmadurez de las vías neurales centrales con respecto a hijos de madres sanas cuando se estudian mediante técnicas neurofisiológicas, particularmente N2P3 se encuentra incrementado. Así mismo, la frecuencia de alteraciones en PEATC y PEV se encuentra aumentada en los hijos de madres con preeclampsia con respecto a una población control.

PALABRAS CLAVE: Marcadores de disfunción placentaria, Neuroconducción, Neurodesarrollo, Neurotrofinas, Preeclampsia.

II. SÍNTESIS DEL PROYECTO

La preeclampsia (PE) es una complicación del embarazo que puede provocar muerte materna y/o fetal así como repercusiones en el neurodesarrollo de los hijos sobrevivientes. Es una enfermedad con sintomatología hipertensiva, proteinuria y falla orgánica múltiple.

Hasta el momento actual no existen marcadores bioquímicos, inmunológicos o clínicos que predigan eficientemente el neurodesarrollo de los hijos expuestos a la preeclampsia materna.

El presente estudio evalúa en un modelo de casos y controles, la relación entre los marcadores de disfunción placentaria; la Proteína Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A), el Lactógeno Placentario Humano (HPL) y el Factor de Crecimiento Placentario (PLGF) en la madre al momento del nacimiento con los niveles de neurotrofinas; el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), el Factor del Crecimiento Nervioso (NGF), el Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1 (IGF-1), el Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF) y el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) en sangre de cordón para medir el factor predictivo positivo sobre el neurodesarrollo; Escala de Desarrollo Infantil de Bayley Tercera Edición BSDI- III, El Test de Brazelton o la Escala Neonatal de Brazelton (NBAS) General Movements Assessment (Prechtl GM), Tarea "A no B" y Alternancia Espacial Dilatada / DSA) y la neuroconducción; Potenciales Evocados Auditivos del tronco cerebral (PEATC) y Potenciales Evocados Visuales (PEV) de los niños durante los primeros dos años de vida.

III. INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo siguen siendo un importante problema de salud para las mujeres y sus recién nacidos.

La preeclampsia (PE) forma parte de la triada de complicaciones más importantes del embarazo, conjuntamente con la hemorragia puerperal y las infecciones. La PE está involucrada en el 15% de las muertes maternas relacionadas con el embarazo; Estas cifras no se han podido reducir a pesar de los importantes avances científicos en la última década en la Medicina Perinatal, e incluso aumentan en países en vías de desarrollo como consecuencia del incremento en la edad media materna al momento de embarazarse, la inmigración, la obesidad y los embarazos múltiples derivados de las técnicas de reproducción asistida.

La preeclampsia es un desorden hipertensivo del embarazo el cual afecta del 2 al 8 % de las mujeres alrededor del mundo, constituyendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna (Romero AC, 2003; ACOG, 2013). Se presenta a partir de la semana 20 de gestación y se caracteriza por un incremento en la presión arterial acompañado de proteinuria o en ausencia de dicha proteinuria con alguna de las siguientes características: trombocitopenia insuficiencia renal, disfunción hepática, edema pulmonar o síntomas visuales o neurológicos; (ACOG, 2013) con una posible falla multi-orgánica (Brown MA, 2001).

La preeclampsia puede tener o no datos de severidad; Cuando se trata de una preeclampsia se caracteriza específicamente por una elevación en la presión arterial de 140/90 en dos ocasiones como mínimo con 4 horas de diferencia y con evidencia de proteinuria ≥ 300 mg/24 horas. En el caso de la preeclampsia con datos de severidad, la presión arterial es de 160/110, la hipertensión puede ser confirmada en un intervalo corto de tiempo (minutos) y una evidencia de 5 g/24 horas de proteinuria acompañado de posibles fallas orgánicas múltiple tales como: disfunción hepática, gástrica, insuficiencia renal, edema pulmonar, trombocitopenia y síndromes neurológicos. Las embarazadas con datos de

severidad pueden también presentar eclampsia que se caracteriza por convulsiones las cuales no se encuentran relacionadas a condiciones neurológicas previas, además del síndrome de HELLP, el cual se caracteriza por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo conteo plaquetario (Cha J, 2012; ACOG, 2013).

IV. ANTECEDENTES

La preeclampsia es causada por un fenómeno de insuficiencia placentaria (Redman CW & Sargent IL, 2005), aunado a una respuesta materna la cual imposibilita que se reconozca a la unidad fetoplacentaria (Duran G, 1999). En la madre existe una liberación de diversos biomarcadores que producen una invasión inadecuada trofoblástica y de arterias espirales, lo cual provoca una sensibilidad incrementada a la vasoconstricción llevando a una isquemia placentaria y estrés oxidativo, produciendo un fenómeno de alta resistencia e hipoperfusión en la circulación placentaria-fetal (Villar J, 2006). Esta fisiopatología puede provocar complicaciones durante el parto y en la resolución del mismo, ocasionando restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU), bajo peso al nacer, parto pretérmino, así como muerte fetal, neonatal y materna (Villar J, 2006; Basso O, 2006; Ngoc NT, 2006; Johnson S, 2015).

MARCADORES DE DISFUNCIÓN PLACENTARIA

La placentación deficiente es un fenómeno asociado al desarrollo de preeclampsia, además de relacionarse con patologías que repercuten en el desarrollo fetal como pequeño para la edad gestacional o restricción del crecimiento intrauterino. Algunos de los marcadores más relevantes en términos de la correlación de las afecciones fetales en la preeclampsia son la Proteína Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A), el Lactógeno Placentario Humano (HPL) y el Factor de Crecimiento Placentario (PLGF). Estos hallazgos indican la presencia de hipercoagulación y la respuesta inflamatoria asociada a la preeclampsia (Tuzcu ZB, 2015; Bersinger NA, 2004).

Como resultado de la restricción del crecimiento intrauterino pueden presentarse alteraciones del neurodesarrollo de los neonatos; existe evidencia de que es posible generar algunos biomarcadores y marcadores subrogados para definir poblaciones de riesgo a presentar estas alteraciones mediante técnicas

ultrasonográficas en diferentes tipos de patologías; sin embargo, a la fecha no existen muchos estudios enfocados en determinar si los marcadores asociados a la presencia de preeclampsia pudieran ser de utilidad para este fin (Marsal K, 1992; Savchev S, 2013).

BIOMARCADORES DEL NEURODESARROLLO

La funcionalidad del sistema nervioso central (SNC) depende de la conectividad neuronal que se establece a lo largo del neurodesarrollo. Se ha identificado que las neurotrofinas, además de los factores del crecimiento, actúan en el SNC como reguladores de la morfogénesis, proliferación, crecimiento y plasticidad neuronal (Bronfman FC, 2014). Las neurotrofinas identificadas que pueden influir en el desarrollo del circuito cerebral y en el desempeño de las funciones cognitivas son el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), el Factor del Crecimiento Nervioso (NGF), el Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1 (IGF-1), el Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF) y el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) (Deinhardt K, 2014; Tumati S, 2016; Forlenza OV, 2015; Watanabe T, 2004; Ng T, 2013).

En su mayoría se han realizado estudios experimentales pre-clínicos de las neurotrofinas como marcadores del deterioro cognitivo observado en enfermedades neurodegenerativas, sin embargo se han determinado escasamente como indicadores tempranos de deterioro cognitivo. Debido a que la preeclampsia implica alteraciones metabólicas directas en el feto, se estima que pueda presentar alteraciones directas en la regulación de neurotrofinas, las cuales finalmente implicarían un deterioro cognitivo observado en la evaluación de los patrones de neuroconducción así como de neurodesarrollo (Bienertova-Vasku J, 2013).

EVIDENCIA DE ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO Y NEUROCONDUCCIÓN EN HIJOS DE MADRES CON PREECLAMPSIA

Se han documentado alteraciones en el neurodesarrollo asociadas a la presencia de RCIU y preeclampsia, en donde los neonatos demuestran tener un IQ disminuido (n=75) comparado con la presencia de RCIU aislada (n=64) (Many A, 2003). En un estudio en el cual no se identificó deterioro cognitivo en niños de madres con RCIU y preeclampsia se debe a la limitación de que solamente se incluyeron en la muestra trastornos hipertensivos leves, los cuales no mostraron diferencias con el grupo control (Leitner Y, 2012).

Se ha identificado que de igual manera pueden existir alteraciones neurofisiológicas en los neonatos con bajo peso al nacer expuestos a la preeclampsia materna, ya que en un estudio de potenciales evocados auditivos se reflejó un acortamiento bilateral en las latencias de la onda V (Kim CR, 1995).

Se ha documentado en menor medida, la existencia de alteraciones en el neurodesarrollo en la preeclampsia como factor aislado de riesgo. Al analizar una población de recién nacidos de término (n=1255) y pre-término (n=1130) se identificó que la preeclampsia es un factor independiente para el deterioro cognitivo (Johnson S, 2015). Así mismo, se realizó un estudio de casos y controles (n=33) los cuales comprueban un índice de desarrollo cerebral medio disminuido significativamente en los hijos de madres con preeclampsia comparado con el de hijos de madres sanas (Schlapbach LJ, 2010); De igual manera se ha identificado en una población muestra (n=849) y control (n=616 658) que la preeclampsia es un factor de riesgo importante para el desarrollo del parálisis cerebral (Strand KM, 2013).

Un estudio publicado recientemente realiza la comparación de alteraciones en el neurodesarrollo en hijos de madres con preeclampsia leve y severa (n=129) con un grupo control (n=140) ante lo cual se observaron detrimentos notorios en el caso de la severa (Warshafsky C, et al. 2016). Existen ciertas limitaciones en dicho estudio debido a que la evaluación del neurodesarrollo neonatal se realiza

mediante un solo cuestionario aplicado a padres, además de no existir mediciones de neuromarcadores ni de neuroconducción.

En el Instituto Nacional de Perinatología, INPer, se ha trabajado principalmente en el efecto patológico de la preeclampsia en la madre. Existe un estudio el cual compara los niveles de citocinas plásmicas basales así como estimuladas, y su relación con la severidad de la preeclampsia (Campos JA, 2007). En relación al neurodesarrollo, solamente existe un metaanálisis que describe el impacto que tiene el estrés oxidativo en el hijo de madre con preeclampsia (Chávez CE, 2007).

Se ha identificado que la preeclampsia no ha sido estudiada en torno al neurodesarrollo (Bayley, Brazelton, Prechtl, Tarea "A no B" y DSA) y neurofisiología neonatal (PEATC y PEV) asociada a la identificación de marcadores relacionados con su fisiopatología, los cuales se encuentren involucrados en el curso de los distintos grados de la enfermedad.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia materna (hipertensión, proteinuria y falla orgánica múltiple) provoca (mediante un fenómeno de insuficiencia placentaria) alteraciones circulatorias fetales que redundan en alteración del crecimiento fetal y trastornos del neurodesarrollo en los sobrevivientes.

Hasta el momento actual no existen marcadores bioquímicos, inmunológicos o clínicos que predigan eficientemente el neurodesarrollo de los hijos expuestos a la preeclampsia materna (preeclampsia y preeclampsia con datos de severidad incluyendo Eclampsia y Síndrome de Hellp); Tampoco está descrita la relación de estos marcadores con la gravedad de la preeclampsia ni con los marcadores neurofisiológicos de los niños (potenciales evocados).

El presente estudio pretende evaluar en un modelo de casos y controles, la relación entre los marcadores de disfunción placentaria (PAPP-A, HPL, PLGF) en la madre al momento del nacimiento con los niveles de neurotrofinas (BDNF, NGF, IGF-1, HGF, VEGF) en sangre de arteria de cordón umbilical para medir el factor predictivo positivo sobre el neurodesarrollo (Bayley, Brazelton, Prechtl, Tarea "A no B" y DSA) y la neuroconducción (PEATC y PEV) de los niños durante los primeros dos años de vida.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Las preguntas de investigación que pretenden responder nuestro proyecto incluyen:

¿Existe una relación (positiva o negativa) entre los marcadores de disfunción placentaria maternos y las neurotrofinas neonatales?

¿Existe una relación (positiva o negativa) entre los marcadores de disfunción placentaria o las neurotrofinas neonatales con el neurodesarrollo y neuroconducción infantil durante los primeros dos años de vida de los niños sobrevivientes?

¿Existe una relación (positiva o negativa) entre la gravedad de la preeclampsia materna y los marcadores de disfunción placentaria o las neurotrofinas neonatales?

¿Existe una relación (positiva o negativa) entre la gravedad de la preeclampsia materna con el neurodesarrollo y neuroconducción infantil durante los primeros dos años de vida de los niños sobrevivientes?

VII. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La preeclampsia afecta al 9.1% de las mujeres embarazadas que ingresan al Instituto Nacional de Perinatología (Anuario Estadístico INPer, 2007). Los niños sobrevivientes tienen mayor probabilidad de desarrollar trastornos del neurodesarrollo y disfunción cognitiva, lo cual hace necesario Programas de Seguimiento e intervención neuromotora temprana.

Hasta el momento actual no existen marcadores bioquímicos, inmunológicos o clínicos que predigan eficientemente el neurodesarrollo de los hijos expuestos a la preeclampsia materna. Tampoco está descrita la relación de estos marcadores con la gravedad de la preeclampsia ni con los marcadores neurofisiológicos de los niños (potenciales evocados).

El contar con marcadores bioquímicos perinatales que ayudaran a predecir el futuro neurológico de los niños sobrevivientes de embarazos con preclampsia, ayudaría a instrumentar medidas de prevención y delimitación del daño temprano con mejoría de la calidad de vida.

VIII. OBJETIVOS

Objetivo general de la investigación

Comparar las mediciones de marcadores de disfunción placentaria maternas con las neurotrofinas neonatales y el neurodesarrollo/neuroconducción en los primeros dos años de vida de los hijos sobrevivientes de embarazos con distintas severidades de preeclampsia con un grupo control de sobrevivientes de embarazos de bajo riesgo.

Objetivos específicos

- 1.** Describir los valores de los marcadores de disfunción placentaria (PAPP-A, HPL, PLGF) en sangre materna en la población con preeclampsia y en la población sana.
- 2.** Describir los valores de los marcadores de las neurotrofinas en sangre de cordón umbilical (BDNF, NGF, IGF-1, HGF, VEGF) en la población con preeclampsia y en la población sana.
- 3.** Describir los valores de las pruebas de ND (Bayley, Brazelton, Prechtl, Tarea "A no B" y DSA) en una muestra de hijos de madres con preeclampsia al mes, 2, 6, 12, 18 y 24 meses de edad y compararlos con los obtenidos en hijos de madres sanas.
- 4.** Describir los valores (Onda I, III, V e intervalos del PEATC y P100 y N 75 del PEV) de la neuroconducción de la PEATC y PEV neonatal al mes, a los 6, 12 y 24 meses de vida de los hijos de madres con preeclampsia y en hijos de madres sanas.
- 5.** Correlacionar los valores de los marcadores placentarios (PAPP-A, HPL, PLGF) con los valores de las neurotrofinas (BDNF, NGF, IGF-1, HGF, VEGF) entre madres e hijos.

6. Correlacionar los valores de los marcadores placentarios (PAPP-A, HPL, PLGF) y los valores de las neurotrofinas (BDNF, NGF, IGF-1, HGF, VEGF) con los valores de las pruebas de neuroconducción (PEATC, PEV) así como neurodesarrollo (Bayley, Brazelton, Prechtl, Tarea "A no B" y DSA) entre madres e hijos.

7. Comparar los valores de los marcadores placentarios (PAPP-A, HPL, PLGF) y los valores de las neurotrofinas (BDNF, NGF, IGF-1, HGF, VEGF) con los valores de las pruebas de neuroconducción (PEATC y PEV), así como neurodesarrollo (Bayley, Brazelton, Prechtl, Tarea "A no B" y DSA) entre hijos de mujeres con preeclampsia leve y severa.

IX. HIPÓTESIS

Los niños hijos de madres con preeclampsia, mostrarán con mayor frecuencia alteraciones en los parámetros del neurodesarrollo y neurofisiológicos durante los primeros dos años de vida al compararse con hijos de madres sanas y dichas alteraciones tendrán una relación negativa con los valores de disfunción placentaria materna y neurotrofinas neonatales.

X. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño o procedimiento

TIPO DE INVESTIGACIÓN. Observacional

TIPOS DE DISEÑOS. Casos y Controles

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

- a) Por la participación del investigador: Descriptivo
- b) Por temporalidad del estudio: Longitudinal
- b) Por la lectura de los datos: Prolectivo
- d) Por el análisis de datos: Análítico

Lugar

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Duración

Marzo del 2017 a julio del 2018

Universo

Todos los Recién Nacidos en el INPer dentro del periodo de estudio

Procedimiento:

Unidades de observación:

Recién Nacidos en el INPer hijos de madres con preeclampsia (grupo experimental)

Recién Nacidos en el INPer hijos de madres sanas (grupo control)

Tamaño de la muestra: Existe evidencia que permite plantear una muestra de 15 pacientes por grupo ya que este número de neonatos proporcionará diferencias entre grupos de 0.7 milisegundos para latencias absolutas considerando un nivel de confianza de 0.05 y un poder del 80%. Si consideramos posibles pérdidas de 25 % se obtiene una muestra de 19 pacientes por grupo. (Amin SB, Orlando MS, Dalzell LE, Merle KS, Guillet R. Morphological changes in serial auditory brain stem responses in 24 to 32 weeks' GA infants during the first week of life. Ear Hear 1999; 20(5):410–8).

Criterios de inclusión:

1. Casos:

- a) Niños con madres embarazadas de edades de 18-45 años con resolución del mismo en el INPer y que cumplan con diagnóstico de preeclampsia.
- b) Niños con madres embarazadas de edades 18-45 años con resolución del mismo en el INPer y que cumplan con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad.

2. Controles: Niños producto de embarazos sin preeclampsia con madres de edades 18-45 años y resolución en el INPer. Los niños controles se aparearan por género y edad gestacional al nacimiento \pm 2 SEG.

Criterios de exclusión:

Niños(as) con madres con enfermedades hipertensivas previas al embarazo

Niños(as) con madres con enfermedades mentales previamente diagnosticadas

Niños(as) con madres con enfermedades neurológicas diferentes a los signos de preeclampsia/eclampsia de inicio antes del embarazo

Niños(as) con madres con enfermedades autoinmunes

Niños(as) con madres que no resolvieron su embarazo en el INPer

Niños(as) con cromosomopatías o defectos congénitos mayores

Niños (as) con madres que por su estado clínico no se pueda obtener el Consentimiento Informado

Criterios de eliminación:

Mujeres las cuales abandonen el estudio voluntariamente

Muestra y/o datos obtenidos que no resulten adecuados o suficientes para su procesamiento

Variables de estudio (Operacionalizar cada una de ellas)

A) Independiente

EXPOSICIÓN A PREECLAMPSIA DURANTE EL DESARROLLO FETAL:

Se define como un niño(a) que nace en el INPer y que el seguimiento del embarazo de su madre se realizó en el INPer desde al menos la semana 20. Además su madre debe tener el diagnóstico clínico de Preeclampsia de acuerdo a los criterios de la American Congress of Gynecologists and Obstetricians (ACOG, 2013, 2002).

→ **Grupo caso 1: CRITERIOS ACOG PARA PREECLAMPSIA:**

1. Hipertensión arterial (sistólica ≥ 140 mm/Hg o diastólica ≥ 90 mmHg) determinada en al menos 2 ocasiones, con un intervalo de 4 horas entre cada toma, después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa.

2. Proteinuria ≥ 300 mg en una recolección de orina de 24 horas o $\geq ++$ en tira reactiva realizada en orina de chorro medio.

En caso de ausencia de proteinuria (con contar con un padecimiento):

1. Trombocitopenia: Conteo de plaquetas ($<100,000$ /micro litro)

2. Disfunción de hígado: Indicado por la elevación anormal (por lo menos al doble) de concentración de enzimas del hígado en la sangre, dolor severo y persistente en el cuadrante superior derecho o dolor epigástrico que no responde a medicamentos.

3. Insuficiencia renal: concentración de creatinina sérica (>1.1 mg/dL o el doble en caso de ausencia de enfermedad renal).

4. Edema pulmonar

5. Padecimientos neurológicos: alteraciones cerebrales o visuales recientes

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1. Presente 0. Ausente

→ **Grupo caso 2: CRITERIOS ACOG PARA PREECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD:**

1. Hipertensión arterial (sistólica ≥ 160 o diastólica ≥ 110) determinada en al menos 2 ocasiones, con un intervalo de minutos entre cada toma, después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa.

2. Proteinuria ≥ 5 g/24 horas en una recolección de orina de 24 horas o $\geq ++$ en tira reactiva realizada en orina de chorro medio.

En caso de ausencia de proteinuria (contar con alguno de los siguientes datos):

1. Trombocitopenia: Conteo de plaquetas ($<100,000$ /micro litro)

2. Disfunción de hígado: Indicado por la elevación anormal (por lo menos al doble) de concentración de enzimas del hígado en la sangre, dolor severo y persistente en el cuadrante superior derecho o dolor epigástrico que no responde a medicamentos.

3. Insuficiencia renal: concentración de creatinina sérica (>1.1 mg/dL o el doble en caso de ausencia de enfermedad renal).

4. Edema pulmonar

5. Padecimientos neurológicos: alteraciones cerebrales o visuales recientes

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1. Presente 0. Ausente

→ Dentro del grupo 2 de casos se incluirán pacientes con Eclampsia y Síndrome de Hellp.

CRITERIOS ACOG PARA ECLAMPSIA

Padecimientos neurológicos expresados como convulsiones, los cuales no se encuentran relacionados a una historia previa de enfermedades de origen neurológico.

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1. Presente 0. Ausente

CRITERIOS ACOG PARA SÍNDROME DE HELLP:

1. Hemólisis

2. Elevación de enzimas del hígado: por lo menos el doble de concentración de enzimas del hígado en la sangre.

3. Trombocitopenia: Conteo de plaquetas (<100,000/micro litro)

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1. Presente 0. Ausente

B) Dependiente

MARCADORES DE DISFUNCIÓN PLACENTARIA

Los marcadores bioquímicos planteados han sido estudiados como marcadores de disfunción placentaria asociada a la preeclampsia, pero no han sido determinadas como indicadores de neurodesarrollo asociado a la preeclampsia; pudiendo constituir como marcadores clínicos con potencial pronóstico y diagnóstico en estudio. Por lo anteriormente señalado no existen valores definidos de corte que vayan a ser empleados en el presente estudio, se describirán las diferencias entre los grupos, con esta evidencia se plantearán nuevos estudios en los que se pueda proponer dichos puntos de corte en para la condición estudiada.

Proteína Plasmática A Asociada al Embarazo (PAPP-A): La PAPP-A es una glicoproteína de gran tamaño (peso molecular de 200 kilodaltons), que pertenece a la familia de las metzincina, la cual consta en peptidasas dependientes del zinc. Inicialmente la PAPP-A fue aislada en el suero de las mujeres embarazadas, donde es característico que su concentración aumente hasta la fecha del parto. La proteína plásmica A es producida por el trofoblasto y se secreta al suero materno, lugar donde circula. Se ha demostrado que la concentración sérica de PAPP-A es un marcador fiable de la aneuploidía fetal.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: pg/mL

Lactógeno Placentario Humano (HPL): El HPL es una molécula polipéptida con un peso molecular de 22.300, mostrando semejanzas estructurales con la prolactina y la hormona del crecimiento. Esta hormona es producida por la placenta en la tercera semana después de la fertilización del óvulo con la mayor concentración al momento del parto. Actúa como un antagonista de la insulina, por lo que aumenta la insulina materna favoreciendo la síntesis de grasas libres, para poder proporcionarle energía al feto. El HPL sirve como indicador de seguridad de suministro de nutrientes en el feto.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: pg/mL

Factor de Crecimiento Placentario (PLGF): El PLGF es un miembro de la familia de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el cual es crucial en la progresión así como en inestabilización de la placa ateromatosa. Es utilizado como marcador de inflamación vascular.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: pg/mL

BIOMARCADORES DEL NEURODESARROLLO

Se evaluarán cinco integrantes de la familia de las neurotrofinas, las cuales se caracterizan de dicha forma debido a su estructura polipéptida, que actúan como factores del crecimiento. Los marcadores bioquímicos planteados han sido

estudiados en diferentes condiciones patológicas que involucran daño neurológico; no constituyen marcadores clínicos establecidos sino moléculas con potencial pronóstico y diagnóstico en estudio; Por lo anteriormente señalado no existen valores definidos de corte que vayan a ser empleados en el presente estudio, se describirán las diferencias entre los grupos, con esta evidencia se plantearán nuevos estudios en los que se pueda proponer dichos puntos de corte en para la condición estudiada.

Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF): El BDNF se encuentra en el sistema nervioso central y periférico, fungiendo en la supervivencia y diferenciación neuronal, así como regulación de la transmisión sináptica. Su presencia se asocia a actividad hipocampal, corteza frontal, áreas vitales para la cognición.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: pg/mL

Factor del Crecimiento Nervioso (NGF): El NGF se encuentra involucrado en la regulación del crecimiento, desarrollo y proliferación neuronal, mostrando cualidades angiogénicas, insulino-trópicas y antioxidantes. Se ha identificado que el NGF se encuentra disminuido en enfermedades cardiovasculares así como en trastornos metabólicos.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: pg/mL

Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1(IGF-1): El IGF-1 es una hormona la cual se produce en el hígado como respuesta endócrina al factor del crecimiento (GH), así como se secreta de forma tisular con fines autócrinos/parácrinos. Se encuentra involucrado en el crecimiento fetal y diferenciación, así como en el desarrollo neuronal, mielinización actuando como un factor cerebral protector.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: pg/mL

Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF): El HGF es una proteína la cual induce la arborización dendrítica así como la sinaptogénesis y angiogénesis, por lo que ha demostrado formar parte importante en la regularización de la morfogénesis, el crecimiento celular y motilidad. Funge como un factor protector neuronal en el cerebro.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: pg/mL

Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF): El VEGF es una proteína la cual estimula la vasculogénesis y angiogénesis. En procesos patológicos se induce la secreción de VEGF, el cual funge como factor neuroprotector ante una posible lesión isquémica.

Tipo de variable: Cuantitativa

Nivel de medición: pg/mL

PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS Y DEL NEURODESARROLLO

General Movements Assessment (Prechtl GM). Es un examen de evaluación funcional del sistema nervioso temprano, mediante la evaluación de movimientos generales. El sistema de calificación es sencillo ya que se encuentra basado en una evaluación de movimientos normales o anormales de acuerdo a la etapa del desarrollo.

1. Pre término: movimientos de larga amplitud y elevada velocidad
2. Término (*writhing period*): movimientos de amplitud y velocidad moderada. Periodo el cual abarca desde las 40 semanas hasta las 8 semanas post parto.
3. Periodo inquieto (*fidgety period*): movimientos de corta amplitud, velocidad moderada y aceleración moderada. Periodo el cual inicia a las 8/9 semanas post parto y se puede observar de forma clara hasta las 15 semanas.

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1.Normal 2. Anormal

POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TRONCO CEREBRAL (PEATC).

El PEATC refleja la conducción a lo largo de la vía auditiva del tronco cerebral, la cual al final se califica como normal / anormal.

Cinco ondas componentes se miden rutinariamente:

1. Ondas I y II surgen de las partes distal y rostral del octavo nervio
2. Onda III es del puente
3. Ondas IV y V son del cerebro medio

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1.Normal 2. Anormal

Potenciales Evocados Visuales (PEV). La PEV es una respuesta Cortical Medida sobre los lóbulos occipitales ante estímulos de luz intermitente o visuales estampados. Sirven como indicador de funcionalidad e integridad cerebral mediante la medición de la velocidad de conducción de estímulos a través de la vía visual. Se califica como normal /anormal.

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1.Normal 2. Anormal

ESCALA NEONATAL DE BRAZELTON (NBAS). Es un instrumento de evaluación las capacidades emergentes del neonato mediante la medición de la calidad de respuesta del niño (visuales, motrices y auditivos) y la cantidad de estimulación que requiere, proporcionando información del sistema autónomo, motor y social.

El repertorio del recién nacido se evalúa mediante las 3 escalas:

1. Conductual: 28 ítems (de acuerdo a una escala de 1-9 puntos)
2. Estado neurológico: 18 ítems de reflejos (graduación de 1-4 puntos)
3. Suplementarios: 7 ítems

Tipo de variable: escala ordinal

Nivel de medición: con calificación de anormal a normal (1-4 /1-9)

Escala de Desarrollo Infantil de Bayley Tercera Edición (BSDI-III). La prueba evalúa el desarrollo del niño. Se evalúan: Agudeza sensorial, Constancia de objetos, Memoria, Aprendizaje, Capacidad para resolver problemas, Generalización, clasificación, Lenguaje y Desarrollo Psicomotor.

La evaluación se efectúa mediante 4 escalas

1. Cognitiva: 91 ítems
2. Lenguaje: receptivo (49 ítems) y expresivo (48 ítems)
3. Motor: motricidad fina (66 ítems) y gruesa (72 ítems)
4. Socio-emocional: ítems que evalúan 5 subáreas
5. Adaptativo: ítems que evalúan 10 subáreas

Puntuación: Se obtiene un valor crudo el cual mediante tablas estandarizadas de conversión se obtiene la puntuación escala. Subescalas dentro de las áreas principales pueden sumarse para generar puntuaciones compuestas; Para facilitar el manejo de los resultados se pueden graficar así como comparar con resultados estándar. Retrasos en el desarrollo de pueden identificar en distintas subáreas mediante el percentil observado en relación al desempeño de niños de la misma edad. En cuanto desempeño por compuesto la puntuación se clasifica en: Muy superior (>130), Superior (120-129), Promedio Alto (110-119), Promedio (90-109), Promedio bajo (80-89), Limítrofe (70-79) y Extremadamente bajo (<69).

Tipo de variable: escala de razón

Nivel de medición: 1. Muy superior (>130) 2. Superior (120-129) 3. Promedio Alto (110-119) 4. Promedio (90-109) 5. Promedio bajo (80-89) 6. Limítrofe (70-79) 7. Extremadamente bajo (<69).

Tarea A no B. Es un error de búsqueda perseverativa también llamado error "A, no B" el cual es cometido frecuentemente por bebés al año de edad. Se evalúan las habilidades de los niños para entender el mundo físico mediante tareas en las cuales se esconden y buscar objetos.

Tarea estándar "A no B":

1. Un demostrador coloca repetidamente un objeto bajo uno (A) de dos contenedores (A y B).

2. El bebé lo busca
3. El demostrador pone el objeto bajo el contenedor B y permite que el bebé lo busque.
4. El bebé “ignora” la última acción del demostrador y lo busca en el contenedor A

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1.Presente 2. Ausente

Prueba de Alternancia Espacial Dilatada (DSA). En la DSA se trata de una tarea donde está implicada la memoria espacial, basada en el concepto de la permanencia del objeto. Se desarrolla simultáneamente con la Tarea “A no B” y se evalúa si el niño es capaz de recordar en donde se encuentra el objeto, el cual fue escondido por el demostrador.

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1.Presente 2. Ausente

c) VARIABLES CONFUSORAS

Sulfato de Magnesio: la administración de la misma podría enmascarar las alteraciones en la neuroconducción así como función neuronal, ya que se ha demostrado que funge como neuroprotector fetal (Bozkurt O, 2016). Para controlar estas variables se detectará el uso de los mismos durante el embarazo mediante la revisión del expediente materno.

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1.Presente 2. Ausente

Corticoesteroides antenatales: Se encuentra asociado con una disminución en desenlaces neonatales así como del neurodesarrollo. Para controlar estas variables se detectará el uso de los mismos durante el embarazo mediante la revisión del expediente materno.

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1.Presente 2. Ausente

LAS HERRAMIENTAS PARA EL ESTUDIO DE LA NEUROCONDUCCIÓN Y EL NEURODESARROLLO

En el departamento de Neurociencias se cuenta con la infraestructura y técnicas montadas para la detección de alteraciones neurofisiológicas tanto en adultos como en neonatos y población pediátrica con diferentes afecciones. Se emplearán en el presente estudio las siguientes valoraciones:

Potenciales Evocados. Los potenciales evocados proporcionan medidas objetivas de la función del SNC por lo que se utiliza como una importante herramienta para el examen clínico en los neonatos de alto riesgo. Los potenciales evocados se obtienen en respuesta a estímulos repetitivos (auditivos, visuales, o somatosensoriales). Las respuestas eléctricas a los estímulos sensoriales se graban desde los aspectos centrales así como periféricas del sistema nervioso y después se obtiene un promedio de las mismas. Son un medio no invasivo de examinar la integridad funcional de las vías sensoriales dentro del sistema nervioso (Chiapa KH, 1989; Idiazabal A, 2002).

Potenciales Evocados Auditivos del tronco cerebral (PEATC). El PEATC refleja la conducción a lo largo de la vía auditiva del tronco cerebral. Cinco ondas componentes se miden rutinariamente: las ondas I y II surgen de las partes distal y rostral del octavo nervio, respectivamente; ola III es del puente y olas IV y V son

del cerebro medio. Los potenciales evocados auditivos se realizan en el Instituto Nacional de Perinatología cuando se identifican recién nacidos de alto riesgo, los cuales serán atendidos por el servicio de Neurociencias.

Las anormalidades en las latencias y amplitudes de las formas de onda de los potenciales evocados tales como los observados en un estudio transversales realizado previamente en hijos de madres con preeclampsia (KIM), reflejan el daño o disfunción a lo largo de las vías auditivas, pudiendo predecir desde el primer año de vida el desarrollo de hipoacusia, lo cual permite una intervención temprana que limita el impacto sobre el desarrollo y la inserción social del niño afectado.

Potenciales Evocados Visuales (PEV). La PEV es una respuesta Cortical Medida sobre los lóbulos occipitales ante estímulos de luz intermitente o visuales estampados. Sirven como indicador de funcionalidad e integridad cerebral mediante la medición de la velocidad de conducción de estímulos a través de la vía visual. La identificación temprana de alteraciones en la funcionalidad visual óptima permite una intervención temprana la cual facilite su rehabilitación. En la actualidad no existen estudios prospectivos que evalúen la neuroconducción de los primeros años de vida en hijos de madres que cursaron con preeclampsia durante el embarazo.

General Movements Assessment (Prechtl GM). La evaluación de Prechtl fue propuesta en 1999 al notar que los movimientos generales son parte del repertorio de los movimientos espontáneos y se presentan desde la vida fetal hasta los 6 meses de vida. Se caracterizan por ser complejos, variables, con un ritmo y por presentarse constantemente durante periodos largos. Cuando existen alteraciones en el sistema nervioso los movimientos generales pierden su espontaneidad y variabilidad. Es un instrumento no invasivo de fácil aplicación, el cual cuenta con una sensibilidad y especificidad para detectar daño cerebral temprano. De acuerdo a los movimientos esperados en las fases pre término, wrigling o fidgety, se califica como normal o anormal.

El Departamento de Neurobiología del Desarrollo cuenta con diversas líneas de investigación por lo que tiene evaluaciones estandarizadas para el seguimiento del ND de alto riesgo debido a alteraciones perinatales. Las escalas que se emplearán para el presente proyecto son la Escala de Evaluación de la Conducta Neonatal de Brazelton (NBAS), la de Desarrollo Infantil de Bayley Tercera Edición (BSDI-III), la Tarea “A no B” junto con la prueba de Alternancia Espacial Dilatada (DSA).

El Test de Brazelton o la Escala Neonatal de Brazelton (NBAS). El NBAS, creado por Terry Brazelton y colaboradores en 1973, para evaluar niños desde los 3 o 4 días después del parto hasta los dos meses de edad. Es un instrumento de evaluación de la calidad de respuesta del niño (visual, motriz y auditivo), y la cantidad de estimulación que requiere. La NBAS se considera de las pruebas más indicadas para la identificación de las capacidades emergentes del neonato, evaluando principalmente el comportamiento del mismo, pero sin dejar a un lado su valoración neurológica. Es una escala que se considera la sistematización de un examen clínico muy detallado del neonato.

La NBAS evalúa el repertorio de conductas del recién nacido en 28 ítems conductuales que se valoran de acuerdo a una escala de 9 puntos. La escala también incluye una valoración del estado neurológico en 18 ítems de reflejos, cada uno con una graduación de 4 puntos. Los ítems de reflejos detectan anomalías neurológicas pero no se puede emplear como diagnóstico neurológico. En la segunda edición de la NBAS (Brazelton, 1984) se añadieron 7 ítems suplementarios con la intención de captar mejor el grado de fragilidad y la calidad de la conducta de niños de alto riesgo. Estos siete ítems intentan resumir la calidad de respuesta del niño y la cantidad de estimulación que necesita por parte del examinador para organizar sus respuestas.

Escala de Desarrollo Infantil de Bayley Tercera Edición (BSDI-III). La Escala de Desarrollo Infantil de Bayley fue realizada por Nancy Bayley en 1969, para

evaluar recién nacidos hasta los 30 meses. Después de varias revisiones, en 1993 se extendió su rango de aplicación hasta los 42 meses. La prueba tiene 4 escalas: Cognitiva, Lenguaje (receptivo y expresivo), Motor (motricidad fina y gruesa) y socio-emocional.

Se evalúan: Agudeza sensorial, Constancia de objetos, Memoria, Aprendizaje, Capacidad para resolver problemas, Generalización y clasificación, Lenguaje. También nos proporciona un Índice de Desarrollo Psicomotor (PDI). Los reactivos que incluye miden: Control del cuerpo, Coordinación de los músculos grandes, Habilidades manipulativas de manos y dedos, Destreza y coordinación psicomotora.

Tarea “A no B” y la prueba de Alternancia Espacial Dilatada. En 2008, József Topál y colaboradores publicaron en *Science* un estudio acerca de una explicación del error "A no B" descrito por Jean Piaget. Es un error de búsqueda perseverativa también llamado error "A no B" el cual es cometido frecuentemente por bebés al año de edad.

Se evalúan las habilidades de los niños para entender el mundo físico mediante tareas en las cuales se esconden y buscan objetos. En la tarea estándar "A no B", un demostrador coloca repetidamente un objeto bajo uno (A) de dos contenedores (A y B). Después de esconder el objeto, el bebé lo busca. Esto es seguido por pruebas donde el demostrador pone el objeto bajo el contenedor B y permite que el niño lo busque. Se observa que éste "ignora" la última acción del demostrador y lo busca en el contenedor A.

Prueba de Alternancia Espacial Dilatada (DSA). En la DSA se trata de una tarea donde está implicada la memoria, basada en el concepto de la permanencia del objeto. Es muy similar a la tarea de respuesta retardada que se emplea en estudios experimentales de la función de la corteza pre frontal dorso lateral en primates no humanos, se desarrolla simultáneamente con la Tarea “A no B”.

Muestras

En el momento de la resolución del embarazo se tomará una muestra de 12 mL de sangre materna para estudiar presencia de marcadores maternos de disfunción placentaria y 8 mL de sangre de cordón umbilical (arteria) una vez que este ha sido separado del Recién Nacido para identificar neuromarcadores fetales; las cuales serán tomadas por el Médico Adscrito de la UTQ o el Residente incluidos en el Proyecto de Investigación previa estandarización de la metodología.

Posteriormente, las muestras serán transportadas por la Dra. Blanca Farfán Labonne en un contenedor cerrado, marcado con la leyenda de *Material Biológico Infeccioso*. El análisis de las siguientes muestras se realizarán en la Subdirección de Investigación Clínica, lugar donde se continuará con su procesamiento de acuerdo a la metodología señalada con el equipo de protección personal empleado en todo momento (guantes de látex, bata y googles).

Técnicas para medición de marcadores

Todas las variables se determinarán mediante la técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay), es una sola técnica y se emplearán diferentes kits siguiendo las instrucciones del fabricante para cada uno.

Recursos

Humanos:

- 1) Residente de Neonatología
- 2) Médico Adscrito de la Subdirección de Neonatología
- 3) Psicólogos y Médicos del Departamento de Neurociencias
- 4) Químicos de la Subdirección de Investigación Clínica

Financieros:

Financiamiento interno ya autorizado, recursos propios del INPer.

Aspectos Éticos

Investigación con riesgo mínimo, requiere carta de Consentimiento Informado.

| Análisis estadístico: | | |
|---|---|------------------------------|
| OBJETIVOS | HIPÓTESIS | PRUEBA ESTADÍSTICA |
| 1. Describir marcadores (HPL, PLGF, sP-selectina, sE-selectina, PAPP-A y PLGF) en sangre materna en la población con preeclampsia y en población sana. | Las madres con preeclampsia mostrarán alteraciones en valores de los marcadores de disfunción placentaria en sangre a comparación de madres sanas. | Estadística descriptiva |
| 2. Comparar valores de los marcadores de disfunción placentaria en sangre materna en la población con preeclampsia y en población sana. | La frecuencia de alteraciones en valores de los marcadores de disfunción placentaria en sangre será mayor en las madres con preeclampsia a comparación de madres sanas. | CHI CUADRADA y T- de student |
| 3. Describir los valores de los marcadores de las neurotrofinas en sangre de cordón umbilical (BDNF, NGF, IGF-1, HGF, VEGF) en la población con preeclampsia y en población sana. | Los hijos de madres con preeclampsia mostrarán alteraciones en los valores de neurotrofinas al compararse con hijos de madres sanas. | Estadística descriptiva |
| 4. Comparar los valores de los marcadores de las neurotrofinas en sangre de cordón umbilical (BDNF, NGF, IGF-1, HGF, VEGF) en la población con preeclampsia y en población sana. | La frecuencia de alteraciones en los valores de neurotrofinas será mayor entre los hijos de las madres preeclámpicas al compararlo con hijos de madres sanas | CHI CUADRADA T- de student |

| | | |
|---|--|-------------------------------------|
| <p>5. Describir los hallazgos de pruebas de ND (Brazelton, BSDI-III, Tarea "A-no-B" y prueba de alternancia espacial dilatada, Prechtl) en una muestra de hijos de madres con preeclampsia y comparar con los valores de un grupo control.</p> | <p>Los hijos de madres con preeclampsia mostrarán alteraciones en los parámetros del ND al compararse con hijos de madres sanas</p> | <p>Estadística descriptiva.</p> |
| <p>6. Comparar los resultados de las pruebas de ND (Brazelton, BSDI-III, Tarea "A no B" y prueba de alternancia espacial dilatada, Prechtl) en la muestra de hijos de madres con preeclampsia y el grupo control.</p> | <p>La frecuencia de alteraciones será mayor entre los hijos de las madres preeclámplicas al compararlo con hijos de madres sanas</p> | <p>CHI CUADRADA y T- de student</p> |
| <p>7. Correlacionar los valores de los marcadores placentarios (PAPP-A, HPL, PLGF) con los valores de las neurotrofinas (BDNF, NGF, IGF-1, HGF, VEGF).</p> | <p>Los valores de marcadores de disfunción placentaria así como de neurotrofinas se encontrarán correlacionados positivamente en madres con preeclampsia y sus hijos así como en madres sanas y sus hijos</p> | <p>SPEARMAN</p> |
| <p>8. Correlacionar los valores de los marcadores placentarios (PAPP-A, HPL, PLGF) y los valores de las neurotrofinas (BDNF, NGF, IGF-1, HGF, VEGF).con los valores de las pruebas de neuroconducción (PEATC, PEV) así como neurodesarrollo (Brazelton, BSDI-III, Tarea "A no B" y Prueba de Alternancia Espacial Dilatada, Prechtl).</p> | <p>Los valores de marcadores de disfunción placentaria así como de neurotrofinas, y los valores de las pruebas de neuroconducción así como de neurodesarrollo se encontrarán correlacionados positivamente en madres con preeclampsia y sus hijos así como en madres sanas y sus hijos.</p> | <p>SPEARMAN</p> |
| <p>9. Comparar los valores de los marcadores placentarios (PAPP-A, HPL, PLGF) y los valores de las neurotrofinas (BDNF, NGF, IGF-1, HGF, VEGF) con los valores de las pruebas de neuroconducción (PEATC, PEV) así como neurodesarrollo (Brazelton, BSDI-III, Tarea "A no B" y</p> | <p>Los valores de marcadores de disfunción placentaria así como de neurotrofinas, y los valores de las pruebas de neuroconducción así como de neurodesarrollo se encontrarán correlacionados positivamente en madres con preeclampsia y sus hijos a comparación de madres sanas y sus hijos.</p> | <p>CHI CUADRADA y T- de student</p> |

Prueba de Alternancia
Espacial Dilatada, Prechtl).
entre hijos de mujeres con
preeclampsia leve y severa.

XI. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Se estudiaron 12 mujeres embarazadas complicadas con diagnóstico confirmado de preeclampsia y 10 pacientes que cursaban embarazos sin complicaciones.

De las mujeres con preeclampsia incluidas en este estudio la edad promedio fue de 27.4 ± 6.12 años, la edad gestacional al momento del nacimiento fue de 36.1 ± 6.5 ; mientras que en las mujeres que conformaban el grupo control la edad materna fue de 26.8 ± 7.05 y la edad gestacional al nacimiento fue de 38.3 ± 4.5 . Entre dichos valores no existe diferencia significativa (T de student) (**Tabla 1**).

En lo que respecta a los recién nacidos productos de estos embarazos la talla neonatal descrita para mujeres con preeclampsia y embarazos controles fue de 47.80 ± 5.6 cm y 52.4 ± 3.29 respectivamente; en lo referente al peso neonatal los valores registrados fueron de 2980 ± 530 gramos en el grupo con diagnóstico de preeclampsia mientras que en los controles el peso fue de 3120 ± 459 gramos (Tabla 1), de igual manera entre estos valores no se observan diferencias significativas.

La resolución del embarazo en las pacientes con preeclampsia tuvo la siguiente distribución: cesárea 83.3% (N=10), parto 17.7 (N=2); en lo que respecta a las pacientes con embarazos normo evolutivo la distribución fue de 70% (N=7) de nacimientos vía cesárea y 30% (N=3) vía vaginal.

La mediana de calificación de Apgar al minuto 1 para los hijos de madres con preeclampsia fue de 7 y al minuto 5 el Apgar fue de 9; los valores observados para los hijos de madres controles fue de 8 y 9 respectivamente.

Del total de los recién nacidos, hijos de madres con preeclampsia, se identificaron 25% (N=3) como prematuros (< 37.0 SEG) mientras que en las mujeres sanas se presentó un caso de nacimiento antes de las 37.0 SEG correspondiente al 10 %.

En la población estudiada no se presentaron casos de mortalidad neonatal.

Potenciales Evocados Auditivos.

En apego a las recomendaciones internacionales del tamizaje auditivo neonatal para una detección oportuna de alteraciones en la neuroconducción del tallo cerebral (dentro de los primeros 3 meses de vida), se realizaron todas las determinaciones de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) al mes de vida de los neonatos incluidos en este estudio.

Es importante señalar que la edad neonatal fue corregida en aquellos casos en los que se presentaron nacimientos pretérmino, de manera que este no será un factor confusor inmediato.

Al momento del desarrollo de las pruebas todos los pacientes presentaban bilirrubinas totales en rango de normalidad. Sin embargo cursaron con bilirrubinas > 20 mg/dL 25% (N=3) de los hijos de madres con preeclampsia y 10% (N=1) de los neonatos controles. Todos tratados con fototerapia.

Bajo las condiciones estándares para el desarrollo de los PEATC se realizó la descripción de los parámetros de onda N1, P2, N2, P3, N2P3, N1P2.

El valor del parámetro N2P3 para los hijos de madres con preeclampsia fue de 8.52 ± 3.34 mientras que para los hijos de madres controles fue de 5.45 ± 1.91 , encontrándose una diferencia significativa entre ambos ($p < 0,05$, T de student). El resto de los parámetros no muestran diferencias significativas entre ambos grupos (**Tabla 2**).

Potenciales Evocados Visuales.

Los Potenciales Evocados Visuales (PEV) se estudiaron en la misma ocasión que los PEATC por lo que las condiciones generales entre ambos estudios es idéntica.

Los parámetros incluidos en el análisis son N75, P100, N145 y se estudiaron bilateralmente. Los resultados reportados se muestran en la **Tabla 3**.

En ninguno de los parámetros estudiados se presentaron diferencias significativas entre grupos.

Frecuencia de alteraciones.

Adicionalmente al análisis de los valores grupales para cada uno de los parámetros de PEATC y PEV, se llevó a cabo un análisis de frecuencias de anormalidades considerando los valores estándares descritos para las pruebas.

Considerando lo anterior, se encontró que mientras los neonatos hijos de madres con preeclampsia mostraron solo 75% de normalidad, los neonatos de madres sanas mostraron 80% de pacientes con todos los parámetros en los rangos de normalidad.

Las anormalidades específicas encontradas fueron de 25% de anormalidades de PEATC y 8.3% en PEV en los sujetos nacidos de madres con preeclampsia solo 20% de anormalidades PEATC y 10% de anormalidades en PEV fueron observadas en los hijos de madres sanas. En ambos grupos, uno de los pacientes mostró anormalidades tanto en la conducción auditiva como visual.

Como puede observarse, si bien en los valores reportados grupalmente no existen diferencias en los potenciales visuales, al analizar caso por caso se evidencia la existencia de una diferencia de frecuencias en las anormalidades observadas (Tabla 4).

XII. DISCUSIÓN

Los desórdenes hipertensivos del embarazo tales como la hipertensión crónica gestacional y la preeclampsia afectan aproximadamente al 5-15% de los embarazos. Durante el desarrollo de la preeclampsia las funciones placentarias e inmunológicas se encuentran alteradas (Prins JR, 2018) lo que condiciona un ambiente uterino modificado y que potencialmente puede resultar deletéreo para el desarrollo fetal.

A la fecha existe evidencia que demuestra que la exposición fetal a desórdenes hipertensivos se ha asociado con un incremento en el riesgo de presentar síntomas del espectro autista, asimismo un incremento en la proporción de déficit de atención e hiperactividad y otros desórdenes del neurodesarrollo en niños (Maher GM, 2017). Sin embargo, estos hallazgos incluyen varios tipos de patologías y el impacto de cada una de ellas es a la fecha, un campo relativamente virgen para la investigación clínica.

El estudio de Walker demuestra en niños entre los 2 y los 8 años un riesgo duplicado (OR, 2.36; 95% CI, 1.18-4.68) a padecer síntomas del espectro autista en pacientes con desordenes hipertensivos, mientras que aquellos hijos cuyo desarrollo fetal se vio afectado por insuficiencia placentaria el riesgo se eleva en un factor mayor a 5. (OR, 5.49; 95% CI, 2.06-14.64); Con ello queda claro que la preeclampsia puede ser un factor que condicione el desarrollo de alteraciones en el neurodesarrollo (Walker CK, 2015)

Además modificaciones conductuales con un impacto grave en la conducta en el adulto se han asociado al desarrollo fetal en mujeres con preeclampsia, particularmente se han descrito las alteraciones de la conducta alimenticia como la bulimia y la anorexia nerviosa, en las que la preeclampsia ha demostrado ser un predictor independiente importante junto con la anemia o la diabetes materna. Se ha propuesto que alteraciones en el neurodesarrollo antes del nacimiento están

involucrados en el desarrollo de estas condiciones sin que a la fecha estudios de seguimiento se hayan implementado (Favaro A, 2006)

Todo lo anteriormente señalado permite justificar la necesidad de estudiar el neurodesarrollo de los hijos de madres con preeclampsia dado que es evidente que puede impactar en el desarrollo del individuo y la calidad de vida del mismo hasta el estado adulto. Dos condiciones no han sido analizadas a la fecha, el estudio de estos niños de manera temprana, y las herramientas neurofisiológicas como estrategias para el estudio del neurodesarrollo y la neuroconducción.

El presente trabajo es, en nuestro conocimiento, el primer acercamiento a estos planteamientos y su relevancia consiste en que el estudio de los neonatos, hijos de madres con preeclampsia puede brindar la oportunidad de un diagnóstico temprano de alteraciones neurofisiológicas que estuviesen asociadas a los fenómenos descritos en la edad escolar y en el adulto.

Cuando se desarrolló el estudio de los valores en los diferentes parámetros del PEATC se encontró evidencia de que N2P3 se encuentra incrementado en los hijos de madres con preeclampsia con respecto a los hijos de madres sanas, esto es un indicio de una alteración central en la neuroconducción de la vía auditiva, lo que indica inmadurez de las vías neurales. En el caso de PEATC todas las alteraciones descritas son bilaterales.

Aunque estos datos no sean concluyentes, es indispensable llevar a cabo más estudios, ya que brindan la primer evidencia de la utilidad de las herramientas neurofisiológicas para el estudio de este fenómeno y la importancia de realizar estudios desde el inicio de la vida.

Así mismo, queda claro que más allá del estudio de forma global, el análisis de cada caso puede brindar información nueva que pudiera ser útil clínicamente hablando en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes y podría servir para

plantear las estrategias terapéuticas adecuadas. En nuestro estudio pudimos corroborar que la frecuencia de alteraciones tanto auditivas como visuales es mayor en los hijos de madres con preeclampsia, con mayor énfasis en las modificaciones de las vías auditivas.

Los hallazgos reportados en este trabajo permiten resaltar la importancia de estudiar el neurodesarrollo desde la etapa neonatal y la posible utilidad de los potenciales evocados para dicho fin, a la fecha no existe ningún reporte publicado en nuestro conocimiento en el que se establezca evidencia alguna de alteraciones en la neuroconducción en hijos de madres con preeclampsia. Este estudio no carece de debilidades, la más evidente es que se requiere hacer un estudio con una muestra mayor, además, resultará importante incluir más variables iniciales tales como las farmacológicas, el uso de sulfato de magnesio, y realizar un estudio en función de la severidad de la patología; Ello permitirá una mejor comprensión de este fenómeno así como la posible utilidad de los resultados presentados para establecer grupos de riesgo a las patologías cognitivo-conductuales descritas en la literatura científica en hijos de madres con preeclampsia.

XIII. CONCLUSIONES

Los hijos de madres con preeclampsia muestran inmadurez de las vías neurales centrales con respecto a hijos de madres sanas cuando se estudian mediante técnicas neurofisiológicas, particularmente el N2P3 se encuentra incrementado. Así mismo, la frecuencia de alteraciones en PEATC y PEV se encuentra aumentada en los hijos de madres con preeclampsia con respecto a una población control.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Task Force on Hypertension in Pregnancy. 2013.

Anuario Estadístico Instituto Nacional de Perinatología, 2007.

Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA* 2006; 296: 1357–62.

Bayley, N. Bayley Scales of Infant Development. Second Edition (BSID-II). San Antonio: Hartcourt Brace & Company. 1993.

Bersinger NA, Ødegård RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Jan; 83(1): 37-45.

Bienertova-Vasku J, Bienert P, Zlamal F, Splichal Z, Tomandl J, Tomandlova M, Hodicka Z, Ventruba P, Vasku A. Brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor in maternal plasma and umbilical cord blood from preeclamptic and physiological pregnancies. *J Obstet Gynaecol.* 2013, 33(4): 359-63.

Bozkurt O, Eras Z, Canpolat FE, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Antenatal magnesium sulfate and neurodevelopmental outcome of preterm infants born to preeclamptic mothers. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(7): 1101-4. DOI:10.3109/ 14767058.2015.1035641. E pub 2015 Apr 20.

Bronfman FC, Lazo OM, Flores C, Escudero CA. 2014. Spatiotemporal intracellular dynamics of neurotrophin and its receptors. Implications for neurotrophin signaling and neuronal function. *Handb Exp Pharmacol* 220:33–65.

Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: IX.

Costas C, Fornieles A, Botet F, Boatella F y de Cáceres ML. Evaluación psicométrica de la Escala de Brazelton en una muestra de recién nacidos españoles. *Psicothema* 2007. 19 (1): 140-14.

Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med.* 2012; 18(12): 1754-1767.

Chiapa, K.H. (1989). Evoked potentials in clinical medicine. New York: Raven Press.

Campos JA. Determinación de los niveles de citosinas plásmicas basales y estimuladas y su relación con preeclampsia y su severidad. Tesis para obtener

grado de especialista no publicada. 2007, Universidad Nacional Autónoma de México.

Chávez CE. Estrés oxidativo en el hijo de madre preecláptica. Tesis para obtener grado de especialista no publicada. 2007, Universidad Nacional Autónoma de México.

Deinhardt K, Chao MV. Shaping neurons: Long and short range effects of mature and pro BDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology*. 2014; 76:603–609.

Duran G, Gomes MR, Morali De, La Brena G, et al. Nitric oxide synthesis inhibition suppresses implantation and decreases CGMP concentration and protein peroxidation. *Life Sci*. 1999; 65: 2259–2268.

Favaro A, Tenconi E, Santonastaso P. Perinatal factors and the risk of developing anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jan; 63(1): 82-8.

Forlenza OV, Miranda AS, Guimar I, Talib LL, Diniz BS, Gattaz WF, Teixeira AL. Decreased Neurotrophic Support is Associated with Cognitive Decline in Non-Demented Subjects. *J Alzheimers Dis*. 2015; 46(2): 423-9.

Idiazabal-Alecha, M, Palencia-Taboada AB, Sangorrin J, & Espadaler-Gamissans JM. Cognitive evoked potentials in the hyperactivity attention deficit disorder. *Rev Neurol* 2002; 34(4): 301-305.

Johnson S, Evans TA, Draper ES, et al. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED*. 100(4):F301-8. doi: 10.1136/archdischild-2014-307684. Epub 2015 Apr 1.

Kim CR1, Vohr BR, Oh W. Effects of maternal preeclampsia on brain-stem auditory evoked response in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1995 Jul; 127(1): 123-7.

Lead Risk Questionnaire (2011) Texas Childhood Lead Poisoning Prevention Program. Texas. Department of State Health Services.

Leitner Y1, Harel S, Geva R, et al. The neurocognitive outcome of IUGR children born to mothers with and without preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Nov; 25(11): 2206-8. doi: 10.3109/14767058.2012.684164. E pub 2012 May 4.

Maher GM, O'Keeffe GW, Kenny LC, Kearney PM, Dinan TG, Khashan AS. Hypertensive disorders of pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2017 Oct 5; 7(10): e018313. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018313.

Many A1, Fattal A, Leitner Y et al. Neurodevelopmental and cognitive assessment of children born growth restricted to mothers with and without preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(1): 25-9.

Marsál K, Ley D. Intrauterine blood flow and postnatal neurological development in growth-retarded fetuses. *Biol Neonate*. 1992; 62(4): 258-64.

Moragas, C, Fornieles, A, Botet F et al. Evaluación psicométrica de la Escala de Brazelton en una muestra de recién nacidos españoles. *Psicothema* 2007. 19 (1).

Ng T, Cheung YT, Ng QS, Ho HK, Chan A. Vascular endothelial growth factor inhibitors and cognitive impairment: evidence and controversies. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jan; 13(1): 83-92.

Ngoc NT, Meriardi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, PurwarM,Zavaleta N, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ* 2006; 84: 699–705.

Prechtl, HF. *The Neurological Examination of the Full-Term Newborn Infant*. 2nd Ed. Clinics in Developmental Medicine. London : Spastics International Medical Publications. 1977 (63).

Prechtl, HF, Einspieler C, Cioni G et al. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet* 1997; 349 (42).

Prins JR, Eskandar S, Eggen BJL, Scherjon SA. Microglia, the missing link in maternal immune activation and fetal neurodevelopment; and a possible link in preeclampsia and disturbed neurodevelopment? *J Reprod Immunol*. 2018 Apr; 126:18-22. doi: 10.1016/j.jri.2018.01.004.

Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005; 308(5728): 1592-1594.

Romero G, Méndez L, Tello A, Torner C. Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral en Niños Lactantes de Término con Antecedente de Encefalopatía Hipóxica-Isquémica Neonatal. *Arch Neurocién* 2008; 13(4): 222-227.

Romero S, Blas U, Ausencio M, Villalobos G. Riesgo de morbilidad en el hijo de madre con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo: Estudio de cohorte comparativa. *Perinatol Rep Hum* 2003; 17: 133-45.

Schlapbach LJ, Ersch J, Adams M et al. Impact of chorioamnionitis and preeclampsia on neurodevelopmental outcome in preterm infants below 32 weeks gestational age. *Acta Paediatr* 2010 Oct; 99(10):1504-9.

Savchev S1, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Botet F, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age

infants with normal placental function *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Aug; 42(2):201-6. doi: 10.1002/uog.12391.

Strand KM1, Heimstad R, Iversen AC et al. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study. 2013 Jul 9;347:f4089. doi: 10.1136/bmj.f4089.

Tumati S, Burger H, Martens S, van der Schouw YT, Aleman A. Association between Cognition and Serum Insulin-Like Growth Factor-1 in Middle-Aged & Older Men: An 8 Year Follow-Up Study. *PLoS One.* 2016; 26; 11(4).

Tuzcu ZB, Ascioglu E, Sunbul M, Ozben B, Arıkan H, Koc M. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015. Oct; 213(4):533.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.043. Epub 2015 Jun 25.

Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H et al. for the World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921-31.

Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *Pediatr.* 2015 Feb;169(2):154-62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2645.

Warshafsky C, Pudwell J, Walker M, Wen SW, Smith GN. Prospective assessment of neurodevelopment in children following a pregnancy complicated by severe pre-eclampsia. *BMJ Open* Jul 2016, 6 (7) e010884; DOI:10.1136/BMJOPEN-2015-010884

Watanabe T, Yamamoto H, Idei T, Iguchi T, Katagiri T. Influence of insulin-like growth factor-1 and hepatocyte growth factor on carotid atherosclerosis and cognitive function in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 18(1): 67-74.

XV. TABLAS

Tabla 1. Datos demográficos de Madres con preeclampsia y mujeres con embarazo normoevolutivo

| | Grupo | N | Media | Desv. Est. |
|------------------------|--------------|----|-------|------------|
| Edad (años) | Preeclampsia | 12 | 27,4 | 6,12 |
| | Control | 10 | 26,8 | 7,05 |
| Años de Estudio | Preeclampsia | 12 | 10,9 | 3,8 |
| | Control | 10 | 11,2 | 3,2 |
| Edad Gestacional (sdg) | Preeclampsia | 12 | 36,1 | 6,5 |
| | Control | 10 | 38,3 | 4.5,5 |
| Talla neonatal (cm()) | Preeclampsia | 12 | 47,80 | 5,6 |
| | Control | 10 | 52,4 | 3,29 |
| Peso neonatal (gr) | Preeclampsia | 12 | 2980 | 530 |
| | Control | 10 | 3120 | 459 |

Tabla 2. Parámetros de los Potenciales Evocados Auditivos. Se muestran los parámetros obtenidos en una población de hijos de madres con preeclampsia e hijos de madres sanas. Se considera significativo los valores de $p < 0.05$ (*). Análisis estadístico mediante prueba T de student para muestras independientes

| | Grupo | Media | Desv. Est. | p |
|-------------|--------------|-------|------------|---------------|
| N1 | Preeclampsia | 103,4 | 20,4 | 0,057 |
| | Control | 129,8 | 35,4 | |
| P2 | Preeclampsia | 165,9 | 16,1 | 0,087 |
| | Control | 200,1 | 28,4 | |
| N2 | Preeclampsia | 210,5 | 35,9 | 0,087 |
| | Control | 259,2 | 34,7 | |
| P3 | Preeclampsia | 303,6 | 56,4 | 0,764 |
| | Control | 285,1 | 46,2 | |
| N2P3 | Preeclampsia | 8,52 | 3,34 | 0,042* |
| | Control | 5,45 | 1,91 | |
| N1P2 | Preeclampsia | 8,7 | 60,3 | 0,684 |
| | Control | 6,01 | 2,8 | |

Tabla 3. Potenciales Evocados Auditivos. Se muestran los valores de latencia para diferentes parámetros de PEV obtenidos para neonatos hijos de madres con preeclampsia e hijos de madres con embarazos sanos

| PEV | Preeclampsia Latencia ± DE | controles Latencia ± DE |
|----------|-------------------------------|----------------------------|
| N75-der | 162 ± 64 | 142 ± 37 |
| P100-der | 206 ± 42 | 226 ± 31 |
| N145-der | 228±45 | 268±43 |
| N75-izq | 153±39 | 147±39 |
| P100-izq | 231 ±4 2 | 233± 29 |
| N145-izq | 225 ±46 | 248±30 |

Tabla 4. Frecuencias de Anormalidades en la Conducción Nerviosa Auditiva y Visual

| | Control | Preeclampsia |
|---------------------|---------|--------------|
| Normal | 80% | 75 % |
| Anormalidades PEATC | 20% | 25% |
| Anormalidades PEV | 10% | 8.3% |