

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



“BIOMARCADORES INFLAMATORIOS EN EL SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA
POSTERIOR REVERSIBLE ASOCIADA A PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA.”

POR

DRA. DANIELA ORTIZ ZACARIAS

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

MONTERREY, MEXICO

FEBRERO, 2024

"BIOMARCADORES INFLAMATORIOS EN EL SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE ASOCIADA A PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA."

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Director de Tesis



Dr. Juan Antonio Soria López (Jefe del Servicio Obstetricia)
Codirector de Tesis



Dra en C. Ingrid Eloisa Estrada Bellmann
Coordinador de Enseñanza del Servicio de Neurología



Dr. med Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Servicio de Neurología



Dra. Beatriz Eugenia Chávez Luévano.
Jefe del Servicio de Neurología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez.
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

“...En medio del invierno descubrí dentro de mí un verano invencible...No importa lo duro que el mundo empuja contra mí; en mi interior hay algo más fuerte, algo mejor, empujando de vuelta.”

-Albert Camus

“No todos los que deambulan están perdidos”

- J.R.R Tolkien

A mi familia las raíces de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

De manera especial al Dr. M. Escobedo, mi héroe de infancia y el motor inicial de emprender el camino de la Medicina... ¡Gracias!

A todos mis maestros por sus enseñanzas, su paciencia y su apoyo imprescindible para crecer cada día en lo profesional y por su apoyo incondicional en lo personal.

A mi familia por siempre estar incondicionalmente en cada paso dado en este camino de la vida

A mis pacientes, gracias a los cuales aprendemos a ver más allá de la enfermedad, adquiriendo con ellos sabiduría y enseñanzas de vida

A mis compañeros, colegas y amigos Fernanda, Mariana, Alberto, Javier, Luis Daniel, Claudia, Vero, Esteban, mi hermano y amigo desde Interna Juan Pablo sin ustedes en este camino no hubiera sido posible, gracias por estar siempre, por las risas, los enojos, las “cañitas” compartidas

“No puedo fingir que no tengo miedo, pero mi sentimiento predominante es de gratitud...por encima de todo...ha sido un enorme privilegio y una aventura”

- *Oliver Sacks*

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I	11
RESUMEN.....	11
CAPÍTULO II	13
ANTECEDENTES	13
2.1 SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE	13
2.2 FISIOPATOLOGÍA DEL PRES	14
2.3 ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO Y PANDEMIA SARS-CoV2	15
2.4 MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA	16
2.4.1 CITOCINAS Y EMBARAZO	16
2.4.2 BIOMARCADORES INFLAMATORIOS SÉRICOS	18
2.4.3 MARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL.....	21
2.5 NEUROIMAGEN EN SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE	22
CAPÍTULO III.....	25
JUSTIFICACIÓN	25
CAPÍTULO IV	26
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	26
4.1 OBJETIVOS PRIMARIO Y SECUNDARIO	26
4.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO E HIPÓTESIS NULA	27
CAPÍTULO V	28
MATERIALES Y MÉTODOS	28
5.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
5.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	28
5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE SUJETOS	29
5.4 DEFINICIONES	30
5.5 VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS	31
5.6 PROTOCOLO	33
5.7 TAMAÑO DE MUESTRA	34
5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
CAPÍTULO VI.....	36
RESULTADOS	36
6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	36
6.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA Y ECLAMPSIA ...	42
6.2.1 CRISIS EPILÉPTICAS EN PRES	42
6.2.2 ALTERACIONES VISUALES EN PRES	43
6.2.3 CEFALEA EN PRES	43
6.2.4 ALTERACIÓN DEL ESTADO DE ALERTA EN PRES	46
6.2.5 EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA EN PRES	46
6.3 BIOMARCADORES SÉRICOS DE INFLACIÓN EN PRES	47
6.4 NEUROIMAGEN EN PRES	52
CAPÍTULO VII.....	53
DISCUSIÓN	53
7.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	58

CAPÍTULO VIII	59
CONCLUSIONES	59
BIBLIOGRAFÍA	61
APÉNDICE	67
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	84

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de la población	38
Tabla 2. Características clínicas y demográficas entre grupos.....	39
Tabla 3. Características gineco-obstétricas entre grupos	41
Tabla 4. Caracterización de crisis epilépticas en PE/EC.....	42
Tabla 5. Manifestaciones clínicas visuales en pacientes con PE/EC	44
Tabla 6. Caracterización de la cefalea en pacientes con PE/EC	45
Tabla 7. Exploración neurológica en pacientes con PE/EC	47
Tabla 8. Laboratorios de ingreso a sala de Tococirugía entre grupos.....	49
Tabla 9. Análisis comparativo entre grupos PRES-PE/EC sin PRES	50
Tabla 10. Análisis comparativo entre grupos PRES – grupo control.....	51
Tabla 11. Características por Imagen de pacientes con PRES	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Características de PRES en MRI	23
Figura 2. Prevalencia de PRES en pacientes según el grupo de protocolo asignado...37	
Figura 3. Prevalencia de PRES acorde a diagnóstico obstétrico de ingreso	37

GLOSARIO

95% IC: Intervalo de Confianza 95%

AngII: Angiotensina II

AVP: Vasopresina

BBB: Barrera Hematoencefálica

DE: Desviación Estándar

EC: Eclampsia

ECA2: Enzima Convertidora Angiotensina 2

HTA: Hipertensión Arterial

Iba-1: Molécula Adaptadora de Unión a Calcio Ionizado 1

IFN- γ : Interferón Gama

IMC: Índice de Masa Corporal

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

LMR: Índice Linfocitos Monocitos

Me: Mediana

MRI: Resonancia Magnética

Na: Sodio

NfL: Neurofilamento

NLR: Índice Neutrófilo Linfocitos

PAFG: Proteína Ácida Glial Fibrilar

PAS: Presión Arterial Sistólica

PAD: Presión Arterial Diastólica

PDGF-BB: Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas

PE: Preeclampsia

PLR: Índice Plaquetas Linfocitos

PRES: Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

RIC: Rango Intercuartil

RR: Riesgo Relativo

SII: Índices de Inflamación Inmune Sistémica

TGF- β : Factor de Crecimiento Transformante Beta

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

\bar{x} : Media

ZO-1: Ocludina 1

CAPITULO I.

RESUMEN.

Introducción El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) fue descrito en 1996 por Hickey et al. por primera vez como entidad clínico-radiológica (1). Los trastornos hipertensivos del embarazo representan la primera causa de muerte materna en América Latina y el Caribe (2,3). En México representa el 15% de la mortalidad materna (4). La fisiopatología del PRES, si bien aún no del todo dilucidada, supone dos mecanismos de génesis de la patología: la disfunción endotelial y la elevación rápida de la presión arterial (5). El último trimestre del embarazo se caracteriza por un estado inflamatorio sistémico en las pacientes, se han utilizado índices como el NLR en pacientes con preeclampsia, su uso potencial en el PRES se basa al relacionarse fisiopatológicamente con el aumento de la permeabilidad vascular de la barrera hematoencefálica secundario a la activación de linfocitos y monocitos como fuente de citocinas proinflamatorias (6).

Material y métodos. Estudio clínico de cohorte prospectiva y analítico. Se incluyó a pacientes >15 años embarazadas con diagnóstico de PE con datos de severidad o EC acorde a criterios de ACOG 2020 que aceptaran participar y firmaran consentimiento informado, se realiza posteriormente toma de suero y plasma para medición de biomarcadores séricos además de recabar datos clínicos y por imagen del internamiento. El objetivo primario fue describir y comparar el perfil inflamatorio característico de los pacientes con síndrome de encefalopatía posterior reversible en la población con preeclampsia severa y eclampsia y su relación con el diagnóstico.

Resultados. Se incluyeron un total de 107 pacientes, 66.44 % (n=71) ingresaron con diagnóstico de preeclampsia severa, 13.1% (n=14) con diagnóstico de eclampsia y 20.6% (n=22) sin enfermedad hipertensiva del embarazo para grupo control. La mediana de edad fue de 25 años (RIC 20-31), se excluyeron para fines del estudio 20 pacientes, con una muestra final de 87 pacientes. Se analizaron los laboratorios de ingreso al servicio de tococirugía al activarse código hospitalario de paciente con PE/EC, se obtuvieron además índices neutrófilo-linfocito (NLR), índice plaqueta-linfocito (PLR), índice monocito-linfocito (MLR) e índice de inflamación inmune sistémica (ISS) para los tres grupos, sin embargo no fueron estadísticamente significativos. En el análisis por grupos PRES contra PE/EC sin PRES, el NLR demostró significancia estadística ($p=0.036$), el modelo de regresión logística mostró que los pacientes con un NLR más alto tienen 1.23 veces más riesgo de PRES ($p=0.013$, OR 1.23, 95% IC 1.044-1.44). En el análisis entre grupo PRES con grupo control el VPM ($p=0.029$), en el modelo de regresión logística mostró que los pacientes con elevados VPM tienen 1.3 veces más riesgo de PRES ($p=0.049$, OR 1.38, 95% IC 1.002-1.908).

Conclusiones. De los índices buscados únicamente VPM y NLR demostraron encontrarse más elevados de manera significativa en las pacientes con PRES. El NLR se encuentra elevado de manera importante en el grupo de PRES en comparación con los demás grupos por lo que parece ser un marcador predictor y corrobora el estado altamente inflamatorio en estos pacientes, la diferencia entre grupos del VPM la desregulación endotelial observada en la patología. Existe aún un vacío de conocimiento con relación al estado inmunológico en último trimestre del embarazo específicamente periparto, parto y puerperio inmediato que al existir cambios abruptos inmunológicos podría encontrarse un cambio específico inmediatamente periparto que dilucidan mejor los mecanismos asociados a PRES.

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES

2.1 Síndrome de encefalopatía posterior reversible

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) descrito en 1996, Hickey et al por primera vez como entidad clínico-radiológica en pacientes con patología aguda caracterizada por cefalea, alteración del estado de alerta, crisis convulsivas y pérdida de la visión asociada al hallazgo en neuroimagen de edema subcortical sin infarto (1) .

El PRES se ha asociada a múltiples condiciones patologías como hipertensión, enfermedad renal crónica, Lupus eritematoso sistémico, uso de agente inmunosupresión, trastornos hipertensivos del embarazo preeclampsia/eclampsia (7). Los trastornos hipertensivos del embarazo representan la primera causa de muerte materna en América latina y el caribe(2,3).

En México representan el 15% de todas las defunciones en este grupo de etario, solo por debajo de infección por COVID-19 acorde a la Dirección general de epidemiología (4). La incidencia de PRES en mujeres embarazadas acorde a un estudio Fang et al, 2017 fue del 0.22%.(8) La incidencia de PRES en pacientes con preeclampsia fue del 19.2% y 92.3% en eclampsia (9); en México Cámara-Lemmarroy et al. 2017 describió en un grupo de 29 pacientes con eclampsia una incidencia del 58.6% (10)

Debido al riesgo que supone esta enfermedad en el binomio materno-fetal es importante mejorar el diagnóstico y predictores de riesgo de desarrollo de PRES, se ha encontrado de

manera clásica elevación de enzimas hepáticas, volumen plaquetario medio, ratio BUN/creatinina en con pacientes sin PRES(10), hemoglobina < 8.7g/dl, y menor edad de embarazo(11).

El diagnóstico por imagen por medio de Resonancia magnética (MRI) en secuencia FLAIR se demuestra la presencia de edema vasogénico en región occipital y parietal (6) sin embargo estos hallazgos radiográficos pueden presentarse en otras patologías como la Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con clínica similar en ambas patologías(12) el perfil inmune-inflamatorio de la enfermedad podría ser la clave para diferenciar estas entidades clínicas (13,14).

2.2 Fisiopatología del PRES

La fisiopatología del PRES si bien aún no del todo dilucidada, supone dos mecanismos de génesis de la patología: la disfunción endotelial y la elevación rápida de la presión arterial (5).

La teoría de la hipertensión supone que al haber una elevación rápida de la presión arterial provoca alteración en mecanismo de autorregulación de la vasculatura cerebral lo que termina en vasoespasmo, disfunción de barrera hematoencefálica con paso de proteínas y edema vasogénico resultante. La teoría de la disfunción endotelial explica la alteración por medio de 3 posibles mecanismos acorde al evento que lo inicia:

- 1) Toxinas citotóxicas que causan la lesión vascular y edema vasogénico e incremento de permeabilidad vascular.
- 2) Teoría inmunogénica por medio activación del sistema inmune con subsecuente disfunción endotelial y edema vasogénico.

3) Daño por neuropéptidos como la endotelina-1, sustancias vasoconstrictoras que conducen al vasoespasmo, la isquemia y edema cerebral (5,15–17).

Clínicamente el PRES presenta una variedad de signos y síntomas tales como la hipertensión en un 80% de los casos, encefalopatía (50-80%), alteraciones visuales (33%) y crisis convulsivas (60-75%). Toledano et al. además refieren presencia de daño en la función renal en hasta el 55% de los pacientes con PRES en terapia intensiva (18).

2.3 Enfermedades hipertensivas del embarazo y pandemia SARS-CoV2

Como se comentó previamente durante la pandemia de COVID-19 hubo un incremento significativo de mortalidad materna, en mujeres embarazadas el SARS-CoV2 es causa de hipoxia placentaria por lo que se cree es un mecanismo que contribuye al desarrollo de preeclampsia materna (19).

El virus SARS-CoV2 comparte el mecanismo de entrada al huésped por medio de la enzima convertidora angiotensina 2 (ECA2) provocando mediante esta vía una respuesta vasopresora potente al unirse a receptores AT, por lo que aumenta la liberación de aldosterona y vasopresina (AVP) por glándulas suprarrenales y la neurohipófisis facilitando la reabsorción de agua y sodio (Na) en los riñones además de acciones proinflamatorias, prooxidantes, pro-angiogénicas y anti-apoptóticas (19).

Se ha propuesto también un vínculo entre PRES y la hipersecreción de la AVP, esta última juega un papel importante en la modulación del control autónomo de la presión arterial y la

angiogénesis, además de una regulación al alta en estados inflamatorios y secundaria a la secreción de IL.6 (17).

La angiotensina 1-7 es el producto de la angiotensina II (Ang II) y promueve la vasodilatación y reacciones antiinflamatorias, ambos están involucrados en el proceso de placentación. En el embarazo normal, la concentración plasmática Ang-1-7 incrementa en comparación a la ECA, esto se revierte en pacientes con infección por SARS-CoV2 y preeclampsia (19).

La vasopresinasa, enzima cuya función es catalizar la escisión de AVP, se encuentra disminuida en el tercer trimestre de pacientes con preeclampsia (17).

2.4. Marcadores de inflamación sistémica

2.4.1 Citocinas y embarazo

Durante el embarazo, el cuerpo puede reconocer al feto como un agente extraño al organismo, por lo que el sistema inmunológico debe compensar los mecanismos de tolerancia con la respuesta inmunológica materna (20). El cuerpo es capaz de activar una respuesta inmune sistémica inflamatoria, sin embargo, a manera de protección de este, se activa el sistema antiinflamatorio. Cuando la respuesta inflamatoria en el embarazo es anómalamente mayor, existe daño a nivel endotelial y de musculatura vascular lo cual contribuye al daño a nivel de la barrera hematoencefálica (BBB) que afecta al microambiente cerebral por incremento de la permeabilidad de la BBB (21).

El embarazo comprende 3 etapas inmunológicas: la etapa de implantación y placentación con un predominio inflamatorio, la etapa de crecimiento con predominio antiinflamatorio y el parto

con actividad inflamatoria local y sistémica (22). En un estudio en 2021 en pacientes con embarazo sano se realizó perfil de citocinas en 707 mujeres embarazadas desde el primer trimestre hasta el término del embarazo, en este estudio se analizaron 27 citocinas entre ellas IL6, IL8, IL10, IL-1 β , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-BB), eotaxina. Se encontró el primer y tercer trimestre mayor elevación de citocinas proinflamatorias y el segundo trimestre con citocinas antiinflamatorias que es durante el cual existe mayor crecimiento del feto. La IL-1 β es la que presenta mayor elevación del primer al tercer trimestre (23).

La mayor concentración de citocinas proinflamatorias durante el final del tercer trimestre de gestación se cree presenta un incremento abrupto durante el final de este conforme se acerca a término y peri-parto siendo quizá un reflejo de adaptación inmunológica para el inicio del trabajo de parto, por lo que un decremento en estas citocinas inflamatorias y una mayor concentración de TNF- α se ha asociado a embarazos prolongados o postérmino (22,23).

Existe poca literatura de las concentraciones normales de citocinas durante todo el transcurso en un embarazo normal, gran parte de los estudios reportan concentraciones diferentes o contradictorias de las de citocinas como la IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12 e IL-4 (24).

Jarmund et al. en 2021 demostraron que factores tanto maternos (índice de masa corporal (IMC) materno, el tabaquismo, la edad materna y la paridad), como fetales (sexo del feto y el peso al nacer), son relevantes para los perfiles séricos de citocinas durante el embarazo siendo mayor en pacientes con IMC elevado, mayor edad y sexo del producto femenino. El sistema

inmunológico materno es sensible a estos cambios y una alteración en el mismo se ha descrito en diversas patologías entre ellas la preeclampsia (23).

La activación de monocitos y linfocitos como fuente de citocinas proinflamatorias provocan daño endotelial y consiguiente disfunción vascular por daño intersticial (6,25). Se carece actualmente de conocimiento de células inmunitarias que caracterizan el perfil inflamatorio observado en pacientes con PRES, se ha observado respuesta inmunitaria innata sobre la adaptativa como impulsor de PRES con monocitos intermedios CD14⁺⁺/CD16⁺ elevados en sangre periférica y LCR y además se correlacionaron con estancia hospitalaria y marcador de gravedad (6). Además los monocitos intermedios se han estudiado como parte importante del inicio y perpetuación de la patología aterosclerótica en humanos (13,14).

En pacientes con preeclampsia se observa la presencia de linfocitos activados periféricos, estas células se adhieren al endotelio vascular y liberan citocinas, proteínas inflamatorias y moléculas de adhesión con consecuente lesión endotelial sistémica que causa trastornos metabólicos y trombóticos secundarios a la reacción inflamatoria excesiva (26), debido a que los linfocitos deciduales y células mononucleares periféricas expresan de manera preponderante citocinas Th1 las cuales junto a la desregulación de células Th17 predisponen a la respuesta inflamatoria (27–29).

2.4.2 Biomarcadores inflamatorios sérico

Los marcadores de inflamación sistémica han sido ampliamente estudiados en los últimos años debido a su potencial uso como biomarcadores de bajo costo y no invasivos, que logran proporcionar información del estado sistémico acorde a temporalidad y celularidad

predominante. Se han estudiado recientemente tanto para trastornos cardiacos como no cardiacos, se han evidenciado en estudios en modelos murinos como en humano la presencia de inflamación y el desarrollo de hipertensión (30,31). Jun Peng Xu et al. en 2023 utilizaron índices de inflamación inmune sistémica (SII), índice neutrófilo linfocitos (NLR), índice plaquetas linfocitos (PLR) e índice linfocitos monocitos (LMR), demostró que el SII y NLR se asociaron con riesgo de 11.5% y 8.7% mayor de hipertensión y negativamente con el PLR y LMR (30).

Su potencial uso en el PRES, se basa al relacionarse fisiopatológicamente con el aumento de la permeabilidad vascular de la barrera hematoencefálica, ya que en la actualidad se sabe que la activación de linfocitos y monocitos como fuente de citocinas proinflamatorias son pieza clave en el daño endotelial y consiguiente disfunción vascular en estas pacientes, sin embargo aún existen interrogantes en cuanto a la interacción y papel específico que tienen estas células, específicamente los linfocitos, en la regulación aguda y crónica de inflamación y su efecto en la barrera hematoencefálica (6).

Güneş et al. en 2020 y Özdemir et al. en 2017 encontraron una diferencia significativa en el valor NLR en estudio de trastornos convulsivos y epilepsia sin predilección por edad y sexo, correspondiente a la fase aguda de crisis convulsiva tónico clónica generalizada (4.46 ± 4.02) en comparación al grupo control (1.81 ± 0.97 $p < 0.001$), y respectivamente la relación encontrada en fase aguda de estatus epiléptico (4.83 ± 5.13), fase subaguda (3.07 ± 3.02) y grupo control (1.98 ± 0.42) con valores de $p = 0.001$ entre grupo control y fase aguda, y $p = 0.007$ entre fase subaguda y control (32,33).

Por otra parte, se ha asociado un nivel elevado de NLR a falla en la terapia de reperfusión trombolítica, peores pronósticos en pacientes con síndrome coronario agudo y aumento en la mortalidad en la enfermedad coronaria aterosclerótica demostrándose una correlación positiva en su progresión relacionado a un aumento de NLR [RR 2.267, 95% CI, CI 1.068-4.815, p=0.03) y una diferencia significativa entre los grupos con enfermedad aterosclerótica progresiva (5.0 ± 5.1) y enfermedad aterosclerótica no progresiva (3.2 ± 3.0 ; p=0.001) (34).

Farias et al. describieron en el presente año 2023, en una revisión sistemática de 12 estudios con un total de 5593 pacientes, una diferencia media significativa de 2.55 (p<0.01) en los valores de NLR en pacientes con enfermedad de Kawasaki refractaria previa al tratamiento en comparación con aquellos pacientes con enfermedad de Kawasaki no refractaria (35).

Serin et al. en 2016 demostraron que en pacientes con preeclampsia (PE) severa, el índice neutrófilo-linfocito (NLR) era significativamente más alto en comparación con PE leve y controles sanos (36). Éste índice se ha propuesto también para predecir progresión de hipertensión gestacional a PE, así como utilidad en evaluación de severidad y pronóstico (37).

Los anteriores ejemplos demuestran un papel determinante inflamatorio a nivel vascular, los cuales presentan una distinta manifestación clínica relacionada a su microambiente humoral y celular, mismo que da raíz a la hipótesis desencadenante de PRES debido a disfunción endotelial, dentro de la cual no existe evidencia descrita concerniente a la relevancia clínica de los índices de inflamación sistémica mencionados.

En la actualidad se propone que todas las condiciones relacionadas a PRES son consecuencia de activación de sistema inmune y de liberación de citocinas proinflamatorias tales como TNF-

α , IL-1 las cuales a su vez inducen expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, interacción con leucocitos producción radicales libres y liberación de proteasas que terminan en daño endotelial y fuga de líquido y edema cerebral (26). Citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión juegan un rol primordial en la respuesta inflamatoria sistémica de estos pacientes (5,16,26).

Acorde a las teorías fisiopatológicas de la enfermedad se ha propuesto también vínculo entre PRES y la hipersecreción de la AVP, un estudio en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) demostró que la IL-6 es un potente activador de AVP además de niveles más elevados en pacientes con PRES (17,38).

Se ha evaluado el líquido cefalorraquídeo (LCR) en algunos estudios a fin de ver utilidad diagnóstica y se ha detectado niveles elevados de proteínas en LCR (6), esta disociación albumina citológica reportada por Datar et al. en 2015 en un estudio con 73 pacientes en su mayoría el PRES secundario a hipertensión arterial en 84 % con una mediana de proteinorraquia en LCR 58 mg/dl (valor normal <35 mg/dl) siendo mayor en pacientes con mayor extensión de edema (39).

2.4.3 Marcadores de daño endotelial

La proteína ácida glial fibrilar (PAFG) es una proteína de filamento intermedio que se utiliza como marcador clásico de astrocitos. Islam Osman et al. en 2020 demostraron que las células progenitoras que expresan PAFG contribuyen al desarrollo de células endoteliales del músculo liso vascular de lechos vasculares derivados o no de la cresta neural (40).

Nelson et al. usaron este biomarcador para identificar neuroinflamación junto con el neurofilamento (NfL), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cual participa en el crecimiento angiogénico y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en enfermedad de Alzheimer al presentar todas funciones críticas en la unión BBB, activación astrocítica y la hiperexcitabilidad (41).

LA VE-cadherina y la ocludina-1 (ZO-1) son proteínas de unión críticas para el mantenimiento de la BBB y sus niveles reflejan el grado de daño de la misma. Fang Xiaobo et al. en 2020 encontraron en un modelo murino de eclampsia marcadores de neuroinflamación como el PAFG y la molécula adaptadora de unión a calcio ionizado-1 (Iba-1) elevados y marcadores de daño de BBB disminuidos VE-cadherina y ZO-1, en este modelo además se observó elevación de citocinas proinflamatorias TNF-a, INF- γ , IL1 β , IL-6 y de marcadores séricos bioquímicos AST, ALT, DHL, BUN, creatinina (21).

2.5 Neuroimagen en síndrome de encefalopatía posterior reversible

La resonancia magnética (MRI) de cráneo simple es el estudio de elección para el diagnóstico de PRES, de manera característica como se comentó previamente existe de manera característica involucro de circulación cerebral posterior con edema simétrico y bilateral de la sustancia blanca (21), la lesión típica es descrita como una hiperintensidad en FLAIR bilateral predominante en lóbulos occipitales, sin embargo también se ha encontrado involucro parieto-occipital (65-99%), en menor medida hacia regiones frontales, temporales, talámicas, cerebelosa, tallo encefálico y ganglios de la base (42). Las características de neuroimagen se detallan en la imagen tomada del artículo de Tetsuka et al. en 2019 (43).

Figura 1. Características de PRES en MRI

Características de PRES en RMN				
Condición de Imagen	Edema Vasogénico	Edema Citotóxico	PRES	Infarto Cerebral (Fase aguda)
FLAIR	↑	↑	↑	N, luego ↑
DWI	N	↑	N	N, luego ↑
ADC	↑	↓	↑	↓

N, Normal; ↑, Hiperintenso; ↓ Hipointenso; PRES, Síndrome de Encefalopatía posterior reversible

Un estudio del 2020 por Kimhua Li et al. que incluyó 556 pacientes con diagnóstico de PRES en diferentes patologías demostró que también puede presentarse por neuroimagen alteración en FLAIR en regiones limítrofes, ganglios de la base, sustancia blanca profunda y periventricular, tálamo, cerebelo, tallo encefálico incluso medula (44); de manera menos frecuente <5% se han reportado PRES unilateral o “central” con respeto de sustancia blanca cortical y subcortical (45).

Además de los hallazgos mencionados, se han reportado previamente en la literatura, la coexistencia de eventos de vasoespasmo e hemorragia intracraneal (HIC), Hemorragia subaracnoidea (HSA), microhemorragias e infartos o zonas de isquemia cerebral en relación con la presentación PRES. Previos estudios realizados por McKinney AM et al. y Efzy HM et al. reportaron una incidencia de HIC en PRES en un rango de 15-17% respectivamente (46,47). Se encontró además a las MH cómo el principal tipo de hemorragia intracraneal en PRES, las cuales característicamente no se correlacionan con la clínica o la severidad y extensión del

edema en RMN, así mismo, la mayoría de estas lesiones en contraste con el edema relacionado, suelen persistir con el tiempo y su relevancia clínica es aún incierta. Se cree que los eventos de hemorragia pueden ser secundarios a una lesión de reperfusión posterior a la vasoconstricción asociada en una de las teorías propuestas en el entendimiento de la fisiopatología de PRES. Otra hipótesis alterna establece su aparición posterior a la ruptura vascular secundaria al aumento súbito y descontrolado de la presión arterial (48).

Bartynski et al. 2007 describió 3 principales variaciones del patrón tradicional de imagen de PRES:

- Patrón surco frontal superior (27%): Presenta anomalía lineal frontal a lo largo del surco frontal superior, sin extensión al polo frontal, asociado a distintos grados de anomalía parietal y occipital.
- Patrón watershed holohemisférico (23%): Edema vasogénico presente en áreas watershed, abarcando así mismo lóbulos frontal, parietal y occipital.
- Patrón dominante parieto-occipital (22%): Involucro de sustancia blanca y corteza parieto-occipital, con involucro variable de lóbulo temporal.

El pronóstico de PRES asociado a preeclampsia-eclampsia suele tener una tendencia a resolución completa tanto clínica como radiológica (15). Se manifiesta principalmente con cefalea y crisis convulsivas y suele tener menos déficits de focalización neurológica, así como presentarse en pacientes de menor edad y menos comorbilidad que puede influir en pronóstico (49).

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN

La muerte materna es un indicador de desarrollo de un país, en México para el 2020 se alcanzaron tasas de hasta 55 muertes por 100,000 nacimientos; si bien la pandemia del SARS CoV2 ha disminuido la tasa, esta sigue siendo elevada en comparación a países de primer mundo. Actualmente en nuestro país las principales causas de mortalidad materna siguen siendo la hemorragia obstétrica (20%), trastornos hipertensivos del embarazo (15%) e infecciosa (7.5%) (4).

No existe a la fecha un biomarcador que predictivo de desarrollo de PRES en pacientes con preclamsia/eclampsia. Existen estudios en modelos murinos y retrospectivos para algunas proteínas asociadas a daño endotelial y de barrera hematoencefálica. El conocer el valor diagnóstico, predictivo y pronóstico de las mismas podría ayudar a intervención temprana y preventiva del desarrollo de PRES e impactar en la disminución de complicaciones tanto a las pacientes como al producto.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4.1 Objetivos

Objetivo primario

- Describir y comparar el perfil inflamatorio característico de los pacientes con síndrome de encefalopatía posterior reversible en la población con preeclampsia severa y eclampsia y su relación con el diagnóstico

Objetivos secundarios

- Describir las alteraciones por imagen de resonancia magnética cerebral en la población.
- Determinar el pronóstico hospitalario y en el seguimiento a 3 meses de las pacientes con embarazadas con preeclampsia/ eclampsia sin PRES vs pacientes embarazadas con preeclampsia/eclampsia con PRES.
- Describir los patrones por EEG encontrados en las pacientes embarazadas con preeclampsia/eclampsia sin PRES y en pacientes embarazadas con eclampsia/preeclampsia con PRES.

4.2 Hipótesis

Hipótesis alterna

Los niveles séricos de biomarcadores de daño inflamatorio y endotelial se encuentran más elevados en pacientes con PRES en comparación con pacientes con preeclampsia severa/eclampsia sin PRES.

Hipótesis nula

No existe cambios en los niveles séricos de biomarcadores de daño inflamatorio y endotelial en pacientes con PRES en comparación con pacientes con preeclampsia severa/eclampsia sin PRES.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Consideraciones éticas

El protocolo cuenta con aprobación por el Comité de Ética en Investigación del Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León con el número NR22-00005. Requiriendo firma de consentimientos informados previo a reclutamiento (Apéndice 1).

5.2 Diseño del estudio

Estudio clínico de cohorte prospectiva y analítica.

Población

- Pacientes embarazadas no hipertensas, pareadas por edad gestacional y cronológica 1:1 con grupo de PRES.
- Pacientes embarazadas con preeclampsia/eclampsia sin PRES (ver definición abajo).
- Pacientes embarazadas con preeclampsia/eclampsia con PRES (ver definición ACOG 2020).

Lugar de estudio

Pacientes que ingresen al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León.

5.3 Criterios de Selección de Sujetos

Criterios de Inclusión

- ▶ Pacientes de 15 años o más que cumplan criterios diagnósticos para preeclampsia y/o eclampsia según la ACOG 2020.
- ▶ Consentimiento informado firmado donde acepta que únicamente se tomarán muestras de sangre.

Criterios de exclusión

- ▶ Paciente con deterioro respiratorio o inestabilidad hemodinámica que impida su traslado a los estudios de imagen.
- ▶ Pacientes que no acepten participar en estudio.

Criterios de eliminación

- ▶ Pacientes que cuenten con expediente incompleto.

5.4 Definiciones

- a) **Preeclampsia:** Trastorno del embarazo asociado con hipertensión de inicio reciente después de la semana 20 de gestación definida por una presión arterial sistólica igual o mayor a reciente después de la semana 20 de gestación definida por una presión arterial sistólica igual o mayor a 140 mmHg o una presión diastólica igual o mayor 90 mmHg en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia y proteinuria >300 mg/24 horas o ratio proteína: creatinina ≥ 0.3 .
- b) **Eclampsia:** Nueva aparición de convulsiones tónico-clónicas, focales o multifocales en una mujer con preeclampsia, en ausencia de otras afecciones causales, pueden ocurrir antes del parto, intraparto o posterior al mismo (50).
- c) **PRES:** Entidad neurológica caracterizada por la presencia de signos y síntomas neurológicos, acompañado de hallazgos específicos de edema vasogénico en la técnica de neuroimagen (1).

5.5 Variables clínicas y demográficas

Se identificarán a las pacientes con preeclampsia/eclampsia acorde a los criterios de inclusión mencionados por parte del Servicio de Ginecología y Obstetricia y se notificará al servicio de Neurología quienes se encargarán de proporcionar información a paciente y/o familia en caso de aceptar su inclusión en el estudio se procederá a la firma del consentimiento informado y se procederá a realizar siguientes acciones:

- Toma de muestra con jeringa de 10 ml, 3-6 ml de sangre venosa periférica en 2 tubos rojos y 2 tubos morados. Los tubos morados serán centrifugados inmediatamente a una velocidad de 2,000 revoluciones por minuto, durante 10 minutos, para separar el plasma del hematocrito, y posteriormente se tomará 1 ml de plasma de cada tubo utilizando una pipeta de 1000 microlitros y se colocarán en alícuotas. Por otro lado, los tubos rojos se colocarán en una gradilla durante 2 horas para permitir la formación del coágulo y acto seguido se centrifugará la muestra a una velocidad de 2,000 revoluciones por minuto durante 10 minutos para separar el suero del hematocrito. Una vez centrifugada la muestra se obtendrá 1 ml de suero de cada tubo utilizando una pipeta de 1000 microlitros y se colocarán en alícuotas.
- Posteriormente se procederá a almacenar en refrigerador -80 grados para preservación, con un periodo máximo de almacenamiento de 5 años. Una vez utilizada la muestra para los fines descritos, se desechará siguiendo los lineamientos de la norma oficial mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

Al momento de aceptarse inclusión a protocolo, se usará esta muestra para medición de biomarcadores séricos IL6, TNF-a, IL-1B, IL10, IL8, TGF-B. Así mismo, se tomarán solamente los datos de los estudios de neuroimagen; resonancia magnética (MRI) de cerebro simple y electroencefalograma (EEG), estudios que justifican su realización en la práctica médica actual en el 100% de estas pacientes en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL.

De todos los casos se obtendrán una serie de variables clínicas mediante entrevista y exploración física, además se obtendrá mediante el expediente clínico de la paciente resultados de laboratoriales protocolarios de visitas ginecológicas con el cual se apoyó para diagnóstico de preeclampsia severa, datos sobre la progresión del embarazo: evolución del producto del embarazo, método de expulsión, control prenatal previo, cifras de tensión arterial (TA) pre y post-expulsión, semanas de gestación (SDG) y tratamiento empleado durante su internamiento y se obtendrá el registro del puntaje APGAR del producto posterior al nacimiento.

5.6 Protocolo

En este protocolo se incluirán pacientes con características previamente descritas, se iniciará abordaje diagnóstico y tratamiento como lo establecido en guías actuales que incluye toma de muestra sanguínea para laboratorios los cuales apoyan en diagnóstico y severidad de la patología, así como estudios de neuroimagen para descartar complicación neurológica PRES.

Solamente se solicitará firma de consentimiento informado para extracción de 4 tubos adicionales a los tomados de rutina con riesgo mínimo por punción sanguínea para la obtención de suero sanguíneo mediante centrifugación de la muestra, se resguardará la misma en caso de obtener consentimiento de paciente y familiar para inclusión al protocolo y se almacenará en refrigerador a -80 grados debidamente etiquetado e identificado la muestra la cual se almacenará en el área de investigación del departamento de Neurología del Hospital Universitario para medición de interleucinas previamente mencionadas al momento de contar con apoyo para realizar las mismas.

El presente protocolo no interviene en el abordaje diagnóstico y tratamiento convencional que ofrece el Servicio de Ginecología y Obstetricia, además de lo sugerido por el Servicio de Neurología, cuando así ocurra.

5.7 Tamaño de la muestra:

Para el tamaño de muestra y acorde a nuestro diseño de estudio y a lo publicado por literatura se tomará 20% de pacientes preeclamsia severa (6) y 90% de pacientes con eclampsia (6) desarrollo de PRES:

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste unilateral, con un tamaño de muestra calculado en 15 con un poder 95% a una cola. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 20%.

Muestreo no probabilístico, con ingreso del total de pacientes que cumplan criterios de ingreso a protocolo de estudio y acepten participación en el mismo.

5.8 Análisis Estadístico

Para el análisis descriptivo se reportaron variables categóricas con frecuencias y porcentajes, las variables numéricas se reportaron con medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil) dependiendo de la distribución. Se evaluó la distribución de la muestra por medio de prueba Kolmogórov-Smirnov y posteriormente cada grupo con Shapiro -Wilk.

Para el análisis bivariado se comparó los datos entre los grupos utilizando la prueba T-student o U de Mann Whitney para las variables numéricas la prueba Chi-cuadrada de Pearson o test exacto de Fisher para las variables categóricas. Para comparar variables numéricas en más de 2 grupos se utilizó ANOVA o Kruskal Wallis dependiendo de si eran variables paramétricas o no paramétricas, utilizándose posteriormente el método de Bonferroni o la prueba de Dunn para el análisis de subgrupos, en variables con significancia estadística se realizó regresión logística binaria o multinomial para el OR de cada variable.

Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa computacional SPSS v25 (SPSS Inc. Software, Chicago, Illinois, USA).

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

6.1 Características de la población

Se incluyeron un total de 107 pacientes de la base de datos de PRES-Endotelio de las cuales 66.44 % (n=71) ingresaron con diagnóstico de preeclampsia severa, 13.1% (n=14) con diagnóstico de eclampsia y 20.6% (n=22) sin enfermedad hipertensiva del embarazo para grupo control. La mediana de edad fue de 25 años (RIC 20-31) para el total de la población.

Las características generales y sociodemográficas de la se detallan en la Tabla 1.

Para fines de estudio la muestra fue dividida acorde a la presencia o ausencia de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) por imagen de resonancia magnética (RM) de cerebro simple. Se excluyeron 20 pacientes; 16.8 % (n=18) por falta de estudio de imagen y 1.86% (n=2) con estudio de neuroimagen, pero con pérdida de muestra sanguínea con una n final de 87 pacientes.

Del total de pacientes incluidos (n=87) en el grupo de diagnóstico Preeclampsia con datos de severidad (PE) 17.3 % (n=9) tuvieron PRES y del total del grupo de pacientes con eclampsia 85.7% (n=12) desarrollo PRES, 14.3 % (n=2) de pacientes en el grupo de eclampsia no cumplieron con definición clínico-radiológica para diagnóstico de PRES. Ver gráfica 1 y gráfica 2.

Figura 2. Prevalencia de PRES en pacientes según el grupo de protocolo asignado

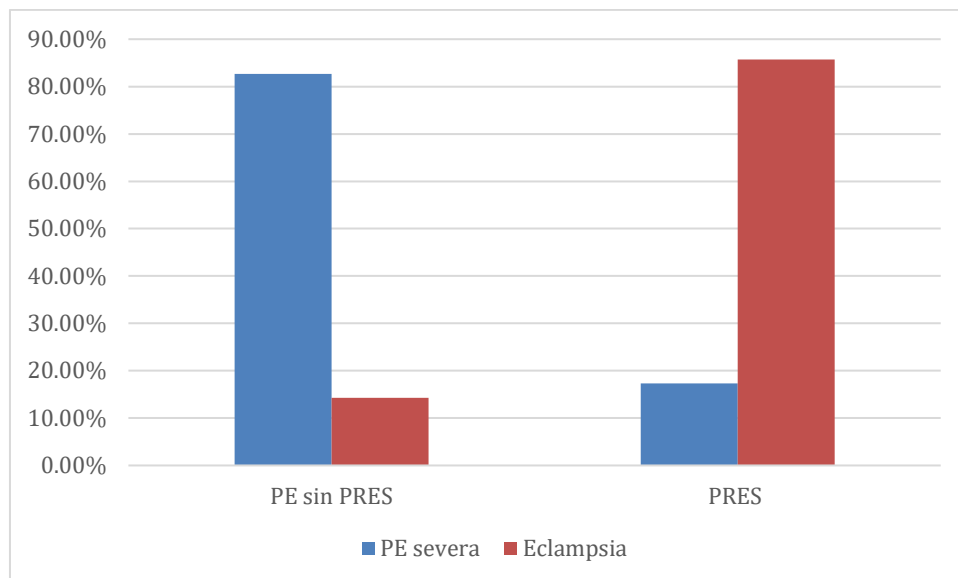


Figura 3. Prevalencia de PRES acorde a diagnóstico obstétrico de ingreso

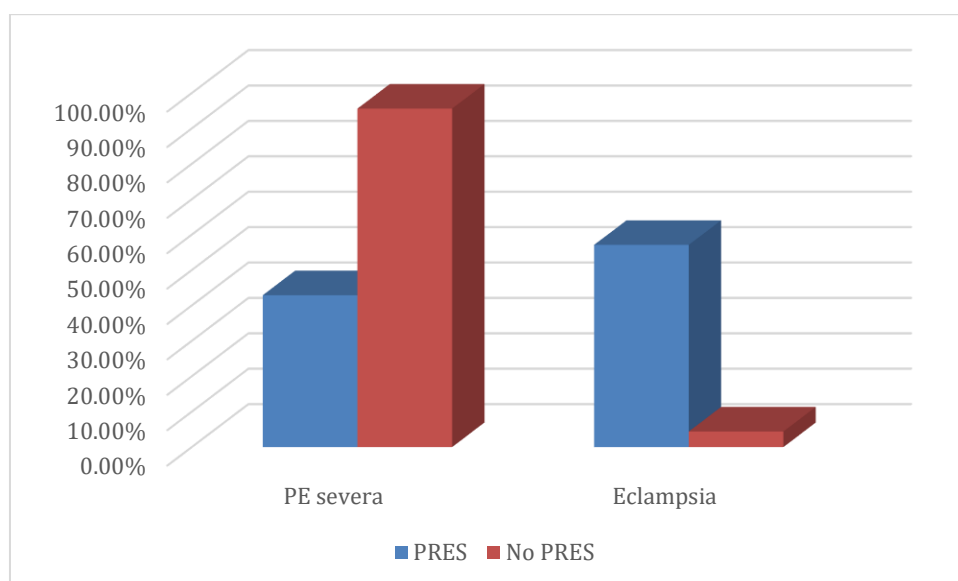


Tabla 1. Características Generales de la Población

	Pacientes (n= 107)
VARIABLES DEMOGRÁFICAS	
Edad (Me, RIC)	23.5 (19.7 - 31.2)
IMC (kg/m ²) ($\bar{x} \pm DE$)	31.94 \pm 6.86
Años de estudio (Me, RIC)	9 (9 - 12)
Días hospitalización (Me, RIC)	4 (4 - 5)
Lateralidad Diestra (n, %)	61 (95.3)
PAS ingreso (mmHg) (Me, RIC)	160 (160 - 170)
PAD ingreso (mmHg) (Me, RIC)	110 (100-110)
AGO	
Menarquia (Me, RIC)	12 (11-14)
Gestas (Me, RIC)	2 (1-3)
Primigestas (n, %)	31 (47.7)
Partos previos (n, %)	14 (21.5)
Abortos previos (n, %)	17 (26.1)
Cesárea previa (n, %)	52 (80.1)
SDG	38 (34-39)
Cesárea en embarazo actual (n, %)	62 (95.4)
Control prenatal (n, %)	50 (76.9)
Uso de aspirina (n, %)	8 (12.3)
Preeclampsia previa (n, %)	12 (18.5)
PRODUCTO	
Sexo del producto (n, %)	
Masculino	33 (51.6)
Femenino	27 (42.2)
Muerte neonatal /óbito	4 (6.2)
Apgar 1 min (Me, RIC)	8 (7-8)
Apgar 5 min (Me, RIC)	9 (8-9)
Talla (Me, RIC)	48 (45-50)
Peso (Me, RIC)	2,740 (2237-3235)

Se utilizó frecuencias para variables categóricas n (%); variables no paramétricas Me: mediana, RIC: Rango intercuartil); variables no paramétricas \bar{x} : Media, DE (desviación estándar) para variables paramétricas

Se realizó además la comparación de las características sociodemográficas entre grupos del total de pacientes (n=87) se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas entre grupos

	PE/EC PRES n= 21	con PE/EC sin PRES n= 45	Grupo control n= 21	p valor
VARIABLES				
demográficas				
Edad	24.95 ±8.20	24 (20.50-31)	24.6 ± 4.84	0.606
IMC (kg/m2)	31.26 ± 8.05	32.27 ± 6.27	29.65 ± 6.48	0.354
Años de estudio	9 (9 – 11.5)	9 (9 -12)	9 (7.5 – 9)	0.135
Días hospitalización	4 (4 – 6.5)	4 (4 – 5)	2 (2 - 3)	< 0.001*
PAS ingreso (mmHg)	162.61 ± 31.60	160 (160 – 170)	110 (110 – 120)	< 0.001*
PAD ingreso (mmHg)	99 ± 14.05	110 (100-110)	70 (60 – 80)	< 0.001*
Antecedentes				
personales				
Alcoholismo (%)	-	-	-	-
Tabaquismo (%)	1 (4.8)	2 (4.5)	-	0.605
DM2 (%)	1 (4.8)	2 (4.5)	-	0.605
HTA (%)	3 (14.3)	1 (2.3)	-	0.050*
Cefalea (%)	-	1 (2,3)	-	0.617
Epilepsia (%)	-	2 (4.5)	-	0.376

PE/EC: Preeclampsia severa/eclampsia; IMC: Índice de masa corporal; PAS: Presión arterial sistémica; PAD: Presión arterial diastólica; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HTA: Hipertensión arterial sistémica.

Valores reportados variables paramétricas ($\bar{x} \pm DE$) no paramétricas (Me, RIC), variables categóricas (n, %) Comparativa entre grupos se utilizó Kruskal Wallis para variables no paramétricas y ANOVA para variables paramétricas, para variables categóricas se realizó chi-cuadrada (X^2).

*valor de p con significancia estadística

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control contra PRES y no PRES en los días de hospitalización ($p < 0.001$), PAS de ingreso ($p < 0.001$), PAD de ingreso ($p < 0.001$), en lo antecedentes del total de pacientes ($n=87$) fue relevante únicamente el diagnóstico de hipertensión arterial con una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p = 0.050$).

Las características gineco-obstétricas en el análisis entre grupos se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control contra PRES y no PRES en las semanas de gestación (SDG), PRES-grupo control ($p=0.018$), PE sin PRES-control ($p=0.008$); talla del producto, PRES-control ($p=0.050$), PE sin PRES-control ($p=0.005$); peso del producto en el grupo PE sin PRES ($p=0.017$).

Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para el desenlace del embarazo: cesárea ($p < 0.001$) o parto eutócico ($p < 0.001$) y el sexo del producto ($p = 0.032$). Se dicotomizó en PRES con preeclampsia severa/eclampsia sin PRES y al análisis por regresión logística mostró que el tener un producto de sexo femenino es factor protector para desarrollar PRES sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p = 0.438$, OR 0.438 95% IC 0.207-1.97) y estadísticamente significativo cuando se analizó grupo PRES y control con 4,5 veces más riesgo de presentar PRES en pacientes con producto sexo femenino ($p = 0.042$, OR 4.50 95% IC 1.05-19.21).

El resto de las características gineco-obstétricas se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Características gineco-obstétricas entre grupos

	PE/EC con PRES n= 21	PE/EC sin PRES n= 45	Grupo control n= 21	p valor
AGO				
Menarquia	12.52 ± 1.88	12.34 ± 1.52	12.63 ± 1.86	0.804
Primigestas (%)	11 (53.4)	20 (45.5)	5 (23.8)	0.135
Cesárea actual (%)	20 (95.2)	42 (95.5)	11 (52.4)	<0.001*
Parto actual (%)	1 (4.8)	2 (4.4)	10 (47.6)	<0.001*
SDG	37.5(34.4-38.55)	37.25(33.5–38.3)	39(37.25-39.4)	0.017*
Control prenatal (%)	16 (76.2)	34 (77.3)	18 (85.7)	0.687
Preeclampsia previa (%)	5 (23.8)	7 (15.9)	2 (9.5)	0.328
Producto				
Sexo del producto (%)				0.032*
Masculino	8 (40)	25 (56.8)	16 (76.19)	
Femenino	9 (45)	18 (40.9)	5 (23.80)	
Muerte neonatal /óbito	3 (15)	1 (2.3)	-	
Apgar 1 min	8 (5-8)	8 (6-8)	8 (7.5-8)	0.112
Apgar 5 min	9 (8-9)	9 (8-9)	9 (9-9)	0.099
Talla	47 (45-50)	48 (42-49.25)	49.38 ± 2.14	0.019*
Peso	2770.52 ± 790.31	2700 (1700-3195)	3072± 410.67	0.047*
Fármacos de interés				
Aspirina (%)	2 (9.5)	6 (13.6)	-	0.209
Sulfato de Mg (%)	21 (100)	41 (93.2)	-	<0.001*
Anestesia				
Local (%)	8 (38.1)	29 (65.9)	18 (85.71)	0.096
General (%)	11 (52.4)	12 (27.3)	1 (4.8)	0.003*
Antihipertensivos	15 (71.4)	45 (100)	-	<0.001*
Antiepilépticos	3 (14.3)	2 (4.5)	-	0.124

PE/EC: Preeclampsia severa/eclampsia; SDG: semana de gestación, Mg: Magnesio Comparativa entre grupos se utilizó Kruskal Wallis para variables no paramétricas y ANOVA para variables paramétricas, para variables categóricas se realizó χ^2 Valores reportados variables paramétricas ($\bar{x} \pm DE$) no paramétricas (Me, RIC), variables categóricas (n, %)

*valor de p con significancia estadística

6.2 Manifestaciones clínicas en pacientes con preeclampsia severa y eclampsia

6.2.1 Crisis epilépticas en PRES

Se analizaron del total de pacientes con patología hipertensiva del embarazo del grupo de PRES y PE sin PRES las manifestaciones clínicas (n=66). En la Tabla 4 se describen las características de las crisis epilépticas de la población y en la Tabla 5 las características clínicas visuales en estas pacientes.

Tabla 4. Caracterización de crisis epilépticas en PE /EC

	PE/EC con PRES n= 21	PE/EC sin PRES n=45	<i>p</i> valor
Crisis epilépticas	11 (52.4)	2 (4.4)	
Tipo de crisis	1 (4.8)	-	<0.001*
Focal	1 (4.8)	-	
Focal con generalización	9 (42.9)	2 (4.4)	
Generalizada	4 (3-5)	3.5 (2-3.5)	
Duración (min)	3 (1-4)	2 (1-2)	0.923
Núm. crisis	5 (23.8)	-	<0.001*
Estatus epiléptico			0.002*

PE/EC: Preeclampsia severa/eclampsia; Valores reportados variables no paramétricas (Me, RIC), variables categóricas (n, %). Análisis comparativo entre grupos X^2 o test de Fisher si el recuento esperado <5 para variables no paramétricas se utilizó U de Mann Whitney. *valor de *p* con significancia estadística

Se observaron 2 pacientes con crisis epilépticas en el grupo de PE/EC sin PRES sin embargo la presencia de crisis epilépticas en los pacientes de PRES y no PRES fue estadísticamente significativa entre grupos ($p < 0.001$). El análisis por regresión logística mostro que los pacientes con crisis tenían 23.10 veces más riesgo de desarrollar PRES ($p < 0.001$, OR 23.10, 95% IC 4.406-121.123).

Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de PRES y no PRES con el tipo de crisis: generalizadas ($p < 0.001$), número de crisis ($p < 0.001$) y desarrollo de estado epiléptico ($p = 0.002$). El análisis por regresión logística mostro que los pacientes con mayor número de crisis presentaban 3.38 veces más riesgo de presentar PRES ($p = 0.012$, OR 3.38, 95% IC 1.304-8.767) y la presencia de estatus epiléptico riesgo 13.7 veces mayor de presentar PRES ($p = 0.021$, OR 13.75, 95% IC 1.49-126.85).

6.2.2 Alteraciones visuales en PRES

La presencia de alteraciones visuales también demostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0.029$), el análisis por regresión logística mostro que los pacientes con alteraciones visuales presentan 5.12 veces más riesgo de PRES ($p = 0.019$, OR 5.12, 95% IC 1.302-20.171). Entre las alteraciones reportadas en pacientes del grupo PRES los defectos campinétricos fueron los más frecuentes, las pacientes presentaron cuadrantanopsia superior en 9.52 % ($n=2$), 4.7% ($n=1$) hemianopsia homónima, 19 % ($n=4$) de las pacientes con disminución de AV, 9.52% ($n=2$) con visión de luz y sombras ambas al egreso con déficit visual persistente, el resto de las manifestaciones visuales se reportan en la Tabla 5.

6.2.3 Cefalea en PRES

La caracterización de la cefalea se basó en definir el tipo de dolor que presentaban las pacientes, así como sus síntomas acompañantes, el inicio del dolor en este artículo se definió como súbita en aquellas pacientes que referían un cenit máximo al inicio del dolor menor a 1

min (49) si no cumplía con esta definición del apéndice del IHS -3 se catalogaba como progresivo. Las características se demuestran en la Tabla 6.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas visuales en pacientes con PE/ EC

	PE/EC con PRES n= 21	PE/EC sin PRES n=45	<i>p</i> valor
Alteración visual	7 (33.3)	4 (9.1)	0.029*
Fotopsias	3 (14.3)	1 (2.2)	0.999
Misodesopsias	-	-	-
Escotomas	-	-	-
Defectos campímetros	3 (14.28)	2 (4.4)	0.491
Disminución de AV	4 (19)	1 (2.2)	0.545
Visión borrosa	4 (19)	-	0.194

PE/EC: Preeclampsia severa/eclampsia; AV: agudeza visual. Se reportan variables no paramétricas (Me, RIC), variables categóricas (n, %), comparativa entre grupos X² o test de Fisher si el recuento esperado <5 para variables no paramétricas se utilizó U de Mann Whitney. *valor de *p* con significancia estadística

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de PRES y no PRES y la presencia de náuseas ($p=0.047$), la intensidad del dolor ($p=0.027$), instalación súbita o progresiva ($p=0.026$) y la localización del dolor en zona parietal ($p =0.043$).

El análisis por regresión logística mostró que las pacientes con náuseas tenían 4,28 veces más riesgo de desarrollar PRES ($p=0,034$, OR 4.286, 95% IC 1.117-16.443), los pacientes con mayor intensidad de dolor en escala de EVA presentaron 1.57 veces más riesgo de desarrollar PRES ($p =0.049$, OR 1.57, 95% IC 1.002-2.42), la instalación de cefalea súbita presentó 5 veces más riesgo de PRES ($p = 0.025$, OR 5.0, 95% IC 1.22-20.45); la localización de la cefalea parietal de la cefalea fue factor de riesgo sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p=0.051$, OR 10.0, 95% IC 0.992-100.82).

Tabla 6. Caracterización de la cefalea en pacientes con PE/ EC

	PE/EC con PRES n= 21	PE/EC sin PRES n=45	p valor
Cefalea	14 (66.7)	27 (61.4)	0.787
Carácter			
Pulsátil	6 (28.6)	15 (34.1)	
Opresivo	8 (38.1)	12 (27.3)	
Acompañantes			
Nausea	9 (60)	7 (25.9)	0.047*
Vomito	5 (33.3)	3 (11.1)	0.110
Fotofobia	5 (33.3)	6 (22.2)	0.481
Fonofobia	3 (20)	1 (3.7)	0.122
Osmofobia	-	-	-
Kinesofobia	-	-	-
Autonómicos	1 (6.7)	1 (3.7)	0.999
Otros	7 (43.8)	10 (35.7)	0.749
Intensidad	8 (6-8)	6 (5-7)	0.027*
Duración			
Minutos	2681.42 ± 5658.47	2591.11 ± 6751.41	0.966
Instalación			0.026*
Súbita	10 (71.4)	9 (33.3)	
Progresiva	4 (28.6)	18 (66.7)	
Localización			
Holocraneal	6 (33.3)	8 (29.6)	0.306
Frontal	3 (14.3)	14 (31.1)	0,092
Temporal	2 (9.5)	1 (2.2)	0.276
Occipital	4 (19)	4 (8.9)	0.416
Parietal	4 (19)	1 (2.2)	0.043*
Lateralidad			0.265
Unilateral	2 (14.3)	1 (3.7)	
Bilateral	12 (85.7)	26 (96.3)	

PE/EC: Preeclampsia severa/eclampsia; Valores reportados variables paramétricas ($\bar{x} \pm DE$) no paramétricas (Me, RIC), variables categóricas (n, %), comparativa entre grupos X^2 o test de Fisher si el recuento esperado <5 para variables no paramétricas se utilizó U de Mann Whitney y para paramétricas T de student

*valor de p con significancia estadística

6.2.4 Alteración del estado de alerta en PRES

A la exploración física del estado mental 57.14% (n=12) de las pacientes en el grupo de PRES presentaron alteración del estado de conciencia y 4.4 % (n= 2) de las pacientes en el grupo de PE/EC sin PRES, de las alteraciones del lenguaje reportadas 47.6% (n=11) de las pacientes pertenecían al grupo de PRES y 24.4% (n=11) pacientes en grupo PE sin PRES en este ultimo la totalidad presento bradilalia y bradipsiquia, en el resto de funciones mentales superiores no se encontraron alteración en ninguno de los grupos. Ver Tabla 7.

6.2.5 Exploración Neurológica en PRES

La exploración neurológica se realizó durante las primeras horas posterior al aviso por parte del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital, en el grupo de preeclampsia con datos de severidad entre las primeras horas del puerperio y en eclampsia en su mayoría al momento del evento. Las características de la exploración se detallan en la Tabla 7.

El único nervio craneales que evidenció alteración en exploración fue el del segundo (nervio óptico) craneal la mayoría transitorias ya descritas en la tabla 5, en la exploración motora se demostró diferencia estadísticamente significativa entre grupos para hiperexcitabilidad de reflejos de estiramiento muscular (REM) ($p=0.029$), alteración de exploración motora: fuerza ($p <0.001$) así como en puntaje de NIHSS y mRankin ($p <0.001$).

El análisis por regresión logística mostro que las pacientes con hiperreflexia tenían 4.2 veces más riesgo de desarrollar PRES ($p= 0.022$, OR 4.25, 95% IC 1.23-14.67).

Tabla 7. Exploración Neurológica en pacientes con PE/ EC

	PE/EC con PRES n= 21	PE/EC sin PRES n=45	<i>p</i> valor
Exploración neurológica			
Funciones superiores			
Anormal	12 (57.14)	2 (4.4)	<0.001*
Desorientado	7 (36.8)	2 (4.4)	<0.002*
Estupor	5 (23.8)	--	0.008*
Nervios craneales			
NC II	2 (9.52)	-	0.008*
Motor	9 (42.9)	-	<0.001*
REM (hiperreflexia)	16 (76.2)	22 (50)	0.029*
Reflejos anormales			
(Hoffman, Trommer)	11 (52.4)	11(24.4)	0.091
NIHSS ingreso	3 (0-22)	-	<0.001*
mRankin ingreso	2 (0-5)	-	<0.001*
NIHSS egreso	0 (0-1)	-	0.001*
mRankin egreso	0 (0-1)	-	<0.001*

PE/EC: Preeclampsia severa/eclampsia; NC: Nervio craneal; REM: Reflejos de estiramiento muscular; NIHSS: National Institute of Health Stoke Score. Se reportan variables no paramétricas (Me, RIC), variables categóricas (n, %), comparativa entre grupos χ^2 o test de Fisher si el recuento esperado <5 para variables no paramétricas se utilizó U de Mann Whitney y para paramétricas T de student

*valor de *p* con significancia estadística

6.3 Biomarcadores séricos de inflamación en PRES

Se analizaron los laboratorios de ingreso al servicio de tococirugía al activarse código hospitalario de paciente con PE/EC se obtuvieron además índices neutrófilo-linfocito (NLR), índice plaqueta-linfocito (PLR), índice monocito-linfocito (MLR), índice de inflamación inmune sistémica (ISS) para los tres grupos sin embargo no fueron estadísticamente significativos.

Al análisis de comparación entre los 3 grupos (n=87) demostró diferencia estadísticamente en niveles de hemoglobina ($p=0.005$), hematocrito ($p=0.006$), leucocitos totales (WBC) ($p=0.010$), conteo total de neutrófilos (Neu) ($p=0.008$), Volumen plaquetario medio (VPM) ($p=0.041$), glucosa ($p<0.001$) y parámetros de perfil hepático. Tabla 8.

En el análisis por regresión logística entre grupos mostré que los pacientes a mayor hemoglobina 1.8 veces más riesgo de PRES ($p=0.004$, OR 1.81, 95% IC 1.20-2.73), mayor hemoconcentración por hematocrito 1.2 veces más riesgo de PRES ($p=0.005$, OR 1.21, 95% IC 1.06-1.39), leucocitosis con 1,23 veces más riesgo ($p=0.012$, OR 1.23, 95% IC 1.04-1.44), neutrofilia 1.23 veces más riesgo ($p=0.012$, OR 1.23, 95% IC 1.04-1.45), VPM más altos con 1.3 veces más riesgo ($p=0.019$, OR 1.30, 95% IC 1.045-1.62), niveles más altos de glucosa con 1.06 veces más riesgo ($p=0.002$, OR 1.06, 95% IC 1.02-1.10). No se encontró diferencia significativa en los índices, NLR, PLR, MLR y ISS por lo que se analizó posteriormente entre grupos de PRES y no PRES. (Tabla 9) y PRES contra control sano. Tabla 10.

En el análisis por grupos PRES contra PE /EC sin PRES el NLR demostró significancia estadística ($p=0.036$), en el modelo de regresión logística mostró que los pacientes con un NLR más altos 1.23 veces más riesgo de PRES ($p=0.013$, OR 1.23, 95% IC 1.044-1.44). Tabla 9.

En el análisis entre grupo PRES con grupo control el PLR ($p=0.040$), VPM ($p=0.029$) y proteínas en orina ($p<0.001$) fueron estadísticamente significativos, en el modelo de regresión logística mostró que los pacientes con elevados VPM tiene 1.3 veces más riesgo de PRES ($p=0.049$, OR 1.38, 95% IC 1.002-1.908) y niveles más altos de PLR es factor protector para desarrollar PRES, sin embargo, no fue estadísticamente significativo ($p=0.203$, OR 0.98, 95% IC 0.97-1.00). Tabla 10.

Tabla 8. Laboratorios de ingreso a sala Tococirugía entre grupos

	PE/EC con PRES n= 21	PE/EC sin PRES n=45	Grupo control N= 21	p valor
Laboratorios				
Hemoglobina (g/dl)	13.58 ± 1.67	12.59 ± 1.85	11.91 ±1.55	0.005*
HCM (pg)	30.6 (29-31.45)	29.29 ± 3.31	28.62 ± 3.14	0.417
Hematocrito	40.84 ± 5.70	37.36 ± 5.13	35.9 ±4.20	0.006*
WBC (cel/mm3)	14.63 ± 5.85	9.44 (7.88 - 12.15)	10.41 ±2.68	0.010*
Neu (cel/mm3)	11.69 ± 5.61	6.56 (5.23 – 8.92)	7.68 ± 2.70	0.008*
Lym (cel/mm3)	2.18 ± 0.93	2.20 (1.66 – 2.60)	1.96 ± 0.42	0.650
Monos (cel/mm3)	0.57(0.40-0.96)	0.55 (0.38 – 0.64)	0.61 ±0.16	0.412
Plaq (cel/mm3)	177.71 ± 48.31	186.88 ± 89.00	201.19± 43.46	0.565
NLR	6.05 (2.90–10.36)	3.34 (2.28-4.83)	3.43 (2.75-4.81)	0.085
PLR	79.58 (67.51-107.26)	91.36 (56.46-115.15)	107.14 ± 31.46	0.136
LMR	0.30 (0.19-0.41)	0.24 (0.18-0.39)	0.28 (0.24-0.35)	0.274
ISS	788.12(414.31-1562.27)	531.88(316.33-1078.30)	786.16(520.32-1012.35)	0.145
VPM (fl)	10.60 (8.10-11.85)	9.60 (8.17-13.17)	8.80 ± 1.97	0.041*
Glucosa	125.52 ± 68.06	90.71 ± 23.67	77.60 ± 13.67	<0.001*
Creatinina	0.71 ± 0.24	0.58 ± 0.17	0.49 ±0.14	0.001*
BUN	8.71 ± 3.42	9.33 ± 3.68	6.75 ± 3.27	0.28
Sodio (mEq/L)	135.29 ± 4.62	135.90 ± 2.24	-	0.616
Calcio (mg/dl)	8.30 (8.10-8.90)	8.50 (8.12-8.85)	-	0.582
Magnesio (mg/dl)	1.98 (1.71-3.18)	1.87 (1.80-2.00)	-	0.482
Albumina (g/dl)	2.59 ± 0.539	2.72 ± 0.40	-	0.345
BT (mg/dl)	0.70 (0.40-1.15)	0.40 (0.40-0.77)	-	0.043*
AST (UI/L)	37 (24-82)	25 (19.25-34.75)	-	0.033*
ALT (UI/L)	19 (16-56)	16 (12-34.50)	-	0.298
DHL (UI/L)	246 (174-372)	174 (142.5 – 215)	-	0.006*
Prot orina (mg/dl)	268 (100-1985)	30 (27-396)	0 (0-5)	<0.001*
Leucos orina (+) (%)	5 (25)	3 (6.7)	9 (42.9)	0.217
Eritros ortina (+) (%)	2 (10)	9 (20)	7 (33.3)	0.181

PE/EC: Preeclampsia severa/eclampsia; HCM: hemoglobina corpuscular media; WBC: Leucocitos, Neu: neutrófilos; Lym: Linfocitos; Monos: Monocitos, Plaq: Plaquetas, ISS: índices de inflamación inmune sistémica, NLR índice neutrófilo linfocitos; PLR proporción plaquetas linfocitos, LMR proporción linfocitos monocitos, VPM: volumen plaquetario medio; BT: bilirrubina total; AST: Aspartato transaminasa, ALT: Alanina transaminasa, DHL: Lactato deshidrogenasa. Se reportan variables paramétricas ($\bar{x} \pm DE$) no paramétricas (Me, RIC), variables categóricas (n, %). Para el análisis se utilizó Kruskal Wallis, ANOVA y X^2 con corrección con prueba de Dunn y Bonferroni en resultados significativos

*valor de p con significancia estadística

Tabla 9. Análisis comparativo entre grupos PRES - PE/EC sin PRES

	PE/EC con PRES n=21	PE/EC sin PRES n=45	<i>p</i> valor
Laboratorios			
Hemoglobina (g/dl)	13.58 ± 1.67	12.59 ± 1.85	0.007*
HCM (pg)	30.6 (29-31.45)	29.29 ± 3.31	0.328
Hematocrito	40.84 ± 5.70	37.36 ± 5.13	0.016*
WBC (cel/mm3)	14.63 ± 5.85	9.44 (7.88 - 12.15)	0.004*
Neu (cel/mm3)	11.69 ± 5.61	6.56 (5.23 - 8.92)	0.004*
Lym (cel/mm3)	2.18 ± 0.93	2.20 (1.66 - 2.60)	0.918
Monos (cel/mm3)	0.57(0.40-0.96)	0.55 (0.38 - 0.64)	0.558
Plaq (cel/mm3)	177.71 ± 48.31	186.88 ± 89.00	0.620
NLR	6.05 (2.90-10.36)	3.34 (2.28-4.83)	0.036*
PLR	79.58 (67.51-107.26)	91.36 (56.46-115.15)	0.874
LMR	0.30 (0.19-0.41)	0.24 (0.18-0.39)	0.453
ISS	788.12(414.31-1562.27)	531.88(316.33-1078.30)	0.092
VPM (fl)	10.60 (8.10-11.85)	9.60 (8.17-13.17)	0.944
Glucosa	125.52 ± 68.06	90.71 ± 23.67	0.032*
Creatinina	0.71 ± 0.24	0.58 ± 0.17	0.032*
BUN	8.71 ± 3.42	9.33 ± 3.68	0.518
Sodio (mEq/L)	135.29 ± 4.62	135.90 ± 2.24	0.575
Calcio (mg/dl)	8.30 (8.10-8.90)	8.50 (8.12-8.85)	0.444
Magnesio (mg/dl)	1.98 (1.71-3.18)	1.87 (1.80-2.00)	0.362
Albumina (g/dl)	2.59 ± 0.539	2.72 ± 0.40	0.272
BT (mg/dl)	0.70 (0.40-1.15)	0.40 (0.40-0.77)	0.035*
AST (UI/L)	37 (24-82)	25 (19.25-34.75)	0.010*
ALT (UI/L)	19 (16-56)	16 (12-34.50)	0.133
DHL (UI/L)	246 (174-372)	174 (142.5 - 215)	0.004*
Prot orina (mg/dl)	268 (100-1985)	30 (27-396)	0.020*
Leucos orina (+) (%)	5 (25)	3 (6.7)	1.00
Eritros ortina (+) (%)	2 (10)	9 (20)	0.480

Se reportan variables paramétricas ($\bar{x} \pm DE$) no paramétricas (Me, RIC), variables categóricas (n, %). Análisis bivariado con U de Mann de Whitney y t de student para variables no paramétricas y paramétricas

*valor de *p* con significancia estadística

Tabla 10. Análisis comparativo entre grupos PRES – grupo control

	PE/EC con PRES n=21	Grupo control n=21	p valor
Laboratorios			
Hemoglobina (g/dl)	13.58 ± 1.67	11.91 ± 1.55	0.002*
HCM (pg)	30.6 (29-31.45)	28.62 ± 3.14	0.227
Hematocrito	40.84 ± 5.70	35.9 ± 4.20	0.003*
WBC (cel/mm3)	14.63 ± 5.85	10.41 ± 2.68	0.006*
Neu (cel/mm3)	11.69 ± 5.61	7.68 ± 2.70	0.006*
Lym (cel/mm3)	2.18 ± 0.93	1.96 ± 0.42	0.324
Monos (cel/mm3)	0.57(0.40-0.96)	0.61 ± 0.16	0.792
Plaq (cel/mm3)	177.71 ± 48.31	201.19 ± 43.46	0.106
NLR	6.05 (2.90–10.36)	3.43 (2.75-4.81)	0.105
PLR	79.58 (67.51-107.26)	107.14 ± 31.46	0.040*
LMR	0.30 (0.19-0.41)	0.28 (0.24-0.35)	0.521
ISS	788.12(414.31-1562.27)	786.16(520.32-1012.35)	0.458
VPM (fl)	10.60 (8.10-11.85)	8.80 ± 1.97	0.029*
Glucosa	125.52 ± 68.06	77.60 ± 13.67	0.005*
Creatinina	0.71 ± 0.24	0.49 ± 0.14	0.001*
BUN	8.71 ± 3.42	6.75 ± 3.27	0.068
Sodio (mEq/L)	135.29 ± 4.62	-	
Calcio (mg/dl)	8.30 (8.10-8.90)	-	
Magnesio (mg/dl)	1.98 (1.71-3.18)	-	
Albumina (g/dl)	2.59 ± 0.539	-	
BT (mg/dl)	0.70 (0.40-1.15)	-	
AST (UI/L)	37 (24-82)	-	
ALT (UI/L)	19 (16-56)	-	
DHL (UI/L)	246 (174-372)	-	
Prot orina (mg/dl)	268 (100-1985)	0 (0-5)	<0.001*
Leucos orina (+) (%)	5 (25)	9 (42.9)	0.326
Eritros orina (+) (%)	2 (10)	7 (33.3)	0.130

Se reportan variables paramétricas ($\bar{x} \pm DE$) no paramétricas (Me, RIC), variables categóricas (n, %). Análisis bivariado con U de Mann de Whitney y t de student para variables no paramétricas y paramétricas

*valor de p con significancia estadística

6.4 Neuroimagen en PRES

En nuestra población 17.3 % (n=9) de las pacientes de preeclampsia severa sin eclampsia desarrollo PRES y 85.7% (n=12) de las pacientes de eclampsia desarrollo PRES.

Las características de la neuroimagen se detallan en la Tabla 11.

Tabla 11. Características por Imagen de pacientes con PRES

	Eclampsia / PE con PRES n= 21
MRI cráneo	
Lesión	
Típica	9 (42.9)
Atípica	12 (57.1)
Única	4 (19)
Múltiple	17 (81)
Tipo de lesión	
Isquémica	17 (80.95)
Hemorrágica	3 (14.3)
Mixta	1 (4.8)
Localización	
Supratentorial	20 (95.2)
Infratentorial	4 (19)
Unilateral	5 (23.8)
Bilateral	16 (76.2)
Lóbulos o regiones específicas	
Frontal	11 (52.4)
Parietal	11 (52.4)
Temporal	6 (28.6)
Occipital	13 (61.9)
Ganglios basales	8 (38.1)
Tálamo	-
Tallo cerebral	3 (14.3)
Cerebelo	1 (4.8)

Se utilizó estadística descriptiva, variables categóricas (n, %) del total de las pacientes con diagnóstico de PRES del estudio

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) descrito en 1996, Hickey et al. por primera vez como entidad clínico-radiológica en pacientes con patología aguda caracterizada por cefalea, alteración del estado de alerta, crisis convulsivas y pérdida de la visión asociada al hallazgo en neuroimagen de edema subcortical sin infarto (1).

En nuestra población, al igual que lo reportado en la literatura internacional donde lo esperado es la presencia de PRES en 90-100% de las pacientes eclámpticas versus un 20% de las pacientes con preeclampsia severa (9), encontramos que 17.3% de las pacientes con preeclampsia sin eclampsia en nuestra población desarrollan PRES, dentro del total del grupo de PRES el 42.9% correspondía a un diagnóstico inicial de preclampsia con datos de severidad y 57.1% diagnóstico inicial de eclampsia lo cual es concordante con lo publicado por Camara-Lemarro et al. en 2017. En nuestro centro hay una incidencia reportada en el estudio del 58.6% en un grupo de 29 pacientes de manera retrospectiva al incluir las que presentaban diagnóstico clínico y neuroimagen con alteración (10).

Se han descrito ampliamente factores de riesgo para presentar trastornos hipertensivos durante el embarazo, preeclampsia y eclampsia y se han descrito en múltiples estudios: la edad materna avanzada >35 años y baja edad materna <18 años, antecedente de preeclampsia personal y familiar, gestación múltiple, nuliparidad, hipertensión crónica, diabetes mellitus gestacional y pregestacional y obesidad (52–54). En nuestro estudio no hubo diferencia entre la edad de los 3 grupos para la edad, el IMC o el si se trataba de primera gesta o multiparidad. La mediana de edad en los 3 grupos fue de 23.5 años (RIC 19.7-31.2), IMC fue arriaba de 30 en preeclampsia

severa sin PRES $32.27 \pm 6.27 \text{ kg/m}^2$, PRES $31.26 \pm 8.05 \text{ kg/m}^2$, y de $29.65 \pm 6.48 \text{ kg/m}^2$. Al igual que lo reportado en la literatura, el mayor porcentaje de primigestas se encontró en los grupos con preeclampsia/eclampsia en comparación con el grupo sano, sin embargo, no fue estadísticamente significativo. En relación con diagnóstico previo de hipertensión arterial Dittakarn et al. en 2017 demostraron una incidencia del 43.3% de preeclampsia sobreañadida en pacientes hipertensas (55), un estudio por Lewandowska et al. 2021 demostró un incremento de riesgo 3.26 veces mayor de presentar preeclampsia en pacientes con hipertensión crónica (56). En nuestro estudio encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre grupos PRES versus preeclampsia/eclampsia sin PRES ($p=0.005$) con un riesgo 10.6 veces mayor de desarrollar PRES ($p=0.046$, OR 10.66, 95% IC 1.045-108.84).

La fisiopatología del PRES si bien aún no del todo dilucidada supone dos mecanismos de génesis de la patología la disfunción endotelial y la elevación rápida de la presión arterial (5), ambas teorías suponen una disfunción de la barrera hematoencefálica o lesión vascular por activación del sistema inmune y liberación de citocinas con consecuente incremento de permeabilidad vascular por daño al endotelio, paso de proteínas y edema vasogénico resultante (16,43). La hipertensión, si bien juega un rol importante en el PRES, no es necesario para la patología, y parece ser que las fluctuaciones la presión arterial, la presión arterial media (PAM) y presión diastólica sistémica (PAD) se correlación más con la presencia de la patología. (57,58) en nuestro estudio hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos para la PAS y PAD sin embargo al análisis entre grupos PE/EC con y sin PRES solo demostró diferencia estadísticamente significativa la PAD ($p=0.010$) con cifras más elevadas de PAD las pacientes con preeclampsia con datos de severidad o eclampsia tuvieron 1.05 veces más riesgo de presentar PRES ($p=0.015$, OR 1.057, 95% IC 1.011-1.105).

Jarmund et al. en 2021 descubrió que el tener un feto de sexo femenino se asociaba a un aumento en niveles de citocinas en el primer trimestre y los fetos de sexo masculino a un perfil de citocinas inflamatorias mayor(23), sin embargo, en nuestro estudio contrasta con esta información ya que se encontró mayor riesgo (OR 4.50, 95% IC 1.05-19.21) en las pacientes con patología hipertensiva del embarazo desarrollar PRES si el producto era femenino.

En cuanto a la clínica de las pacientes el síntoma más prevalente fue la cefalea acorde a la literatura (59) y si bien fue muy prevalente en nuestra población fallo en demostrar significancia estadística entre PE/EC sin pres contra el grupo de PRES, de las características clínicas las que demostraron ser estadísticamente significativos fueron la presencia de alteraciones visuales ($p=0.029$) y crisis epilépticas (<0.001), hubo diferencia estadística entre grupos para alteración del estado mental (<0.001) aunque en nuestro estudio, la falla en orientación, tiempo, bradilalia y bradipsiquia se catalogó como positivo por lo que puede estar sesgado ya que algunas pacientes aún se encontraban en las primeras horas del puerperio y bajo efectos de fármacos y anestesia utilizada durante el parto, ya que en evaluaciones posteriores 24-72 horas posterior a parto la mayoría habría recuperado a su estado basal.

Durante el embarazo, el cuerpo puede reconocer al feto como un agente extraño al organismo; por lo que el sistema inmunológico debe compensar los mecanismos de tolerancia con la respuesta inmunológica materna (6). Fang Xiaobo et al. en 2020 encontraron en un modelo murino de eclampsia marcadores de neuroinflamación como el GFAP y la molécula adaptadora de unión a calcio ioniz6 y1 (Iba-1) elevados y marcadores de daño de BBB disminuidos VE-cadherina y ZO-1, en este modelo además se observó elevación de citocinas proinflamatorias TNF-a, INF-Y, IL1B, IL-6 y de marcadores séricos bioquímicos AST, ALT, DHL, BUN, creatinina (21), la elevación del perfil hepático ampliamente conocida en la patología fue

concordante en nuestros resultados, evidenciado diferencia estadísticamente significativa entre grupos en estos parámetros: creatinina ($p < 0.001$), AST ($p = 0.001$), DHL ($p = 0.006$); ALT y BUN no demostraron significación estadística en nuestro estudio.

En las pacientes con PRES se ha observado niveles más altos de proteinuria y más bajos de plaquetas en comparación a las pacientes con patología hipertensiva del embarazo que no desarrollan PRES (60). Los estudios han demostrado que los marcadores de activación plaquetaria, en particular la p-selectina y el VPM, aumentan en las mujeres con preeclampsia en comparación con las que no la padecen, estos marcadores desempeñan un papel en la patogénesis de la patología por lo que se ha propuesto como potenciales marcadores de predicción de diagnóstico y gravedad (61,62).

Acorde a lo descrito en literatura en este estudio los niveles de plaquetas presentaron niveles más bajos en el grupo de PRES en comparación con los otros grupos, si bien esta descrita la trombocitopenia en el embarazo normal (63) tanto niveles bajos de plaquetas como altos de VPM se han descrito en la preeclampsia, Bellos et al. 2018 realizó un meta-análisis con 14,614 pacientes, incluyeron embarazadas sanas y con preeclampsia donde se demostró un nivel significativamente mayor en pacientes preeclampsia en comparación a las sanas con una diferencia de medias (MD 1.04, 95% IC 0.76 -1.32) al ser un marcador predictivo en patología cardiovascular se propone como un biomarcador prometedor para la detección, gravedad y para el seguimiento en estas pacientes (64). En este estudio se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de VPM ($p = 0.041$) entre los 3 grupos y entre pacientes con PRES en comparación con el control sano ($p=0.029$) concordante con lo descrito en la literatura.

En este estudio no se demostró diferencia estadística entre niveles de plaquetas totales, aunque si una tendencia a niveles más bajo en grupos con PRES o preeclampsia en comparación al grupo sano, en relación al PLR solo evidencio diferencia estadística entre el grupo de PRES contra el grupo control sano ($p= 0.040$).

Serin et al. en 2016 demostraron que en pacientes con preeclampsia (PE) severa el índice neutrófilo-linfocito (NLR) era significativamente más alto en comparación con PE leve y controles sanos (36), este índice se ha propuesto también para predecir progresión de hipertensión gestacional a PE, así como utilidad en evaluación de severidad y pronostico (37). En nuestro estudio no se encontró diferencia significativa entre grupos PE/EC con PRES-sin PRES y control sano en los índices NLR, PLR, MLR y ISS por lo que se analizó posteriormente entre grupos de preeclampsia severa y eclampsia.

El NLR resulto significativo en la comparativa entre grupos PE/EC con y sin PRES ($p=0.036$). Este índice ampliamente estudiado como factor determinante inflamatorio a nivel vascular en patologías cardiacas y no cardiacas, en pacientes con preeclampsia se ha evidenciada infiltración de estas células con incremento de metaloproteinasa (6) Esto es concordante con el aumento de la expresión IL-8 y perfil inflamatorio en estas pacientes al jugar un papel crucial en la activación de neutrófilos.

El pronóstico de la patología en embarazo en general se ha documentado como favorable hasta el 75-90% de los casos con recuperación neurológica a integro (59), 10-20% de los casos presentara secuelas y de 3-6% morbilidad secundario complicaciones del PRES como hemorragia intracraneal, edema en fosa posterior y deterioro rostro-caudal o hipertensión intracraneal (HIC) (65). En nuestro estudio 9.52% ($n=2$) de las pacientes egreso con secuelas

neurológicas asociadas a recuperación parcial de la agudeza visual, aunque con tendencia a mejoría intrahospitalaria y 9.52% (n=2) de las pacientes con PRES fallecieron ambas con complicación de tipo hemorrágica.

7.2 Limitaciones del estudio

Este estudio presenta limitaciones, la principal es la naturaleza transversal de la medición de marcadores séricos para poder establecer una relación causal en el desarrollo del PRES esto aunado al desconocimiento de los cambios inmunológicos durante el parto y periparto en las pacientes embarazadas, otra limitación es la falta de un protocolo al momento estandarizado de acción entre la neuro-ginecología para recabar muestras periparto y comparar con postparto inmediato.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

En nuestra población como en la literatura 80% de las eclampsias y 20% de las pacientes como preeclampsia severa presentaron neuroimagen compatible con PRES.

La manifestación clínica más frecuente fue la cefalea en pacientes con preeclampsia y eclampsia, aunque no significativo para desarrollo de PRES, la presencia de síntomas acompañantes como la náusea y la intensidad del dolor parece ser más severa en pacientes con PRES. En nuestra unidad el inicio el uso de sulfato de magnesio se utiliza en 100% de las pacientes con preeclampsia con datos de severidad por lo que este pudiera actuar como estabilizador del microambiente inflamatorio presente y disminuir la permeabilidad de la BBB.

En relación con biomarcadores séricos al igual que la literatura marcadores bioquímicos BT, AST, ALT, DHL demostraron significancia estadística entre grupos sano contra patología hipertensiva del embarazo y desarrollo de PRES.

De los índices buscados, únicamente VPM y NLR demostraron encontrarse más elevados de manera significativa en las pacientes con PRES. El NLR se encuentra elevado de manera importante en el grupo de PRES en comparación con los demás grupos por lo que parece ser un marcador predictor y corrobora el estado altamente inflamatorio en estos pacientes, la diferencia entre grupos del VPM la desregulación endotelial observada en la patología.

Existe aún un vacío de conocimiento con relación al estado inmunológico en último trimestre del embarazo específicamente periparto-parto y puerperio inmediato que al existir cambios abruptos inmunológicos podría encontrarse un cambio específico inmediatamente periparto que dilucidan mejor los mecanismos asociados a PRES.

El PRES asociado a patología hipertensiva del embarazo parece ser un continuum y no una patología independiente de la eclampsia/preeclampsia con datos de severidad y leve. Faltan estudios para encontrar el mecanismo principal para causar daño en sistema nervioso central en las pacientes, así como modelos para predecir daño a sistema nervioso central y posteriormente prevenir y tratar de manera más efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hinchey J, Chaves C, Appigiani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin M, Lamy C, Mas JL CL. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Rev Neurol*. 2004;38(3):261–6.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A beth, Daniels J, et al. Global causes of maternal death : a WHO systematic analysis. 2014;(14):1–11.
3. Arriaga-garcía P, Montes-martínez V. Prevalencia de las categorías de hipertensión inducida por el embarazo que preceden a la eclampsia Prevalence of pregnancy-induced hypertension categories preceding eclampsia . *Ginecol Obstet Mex*. 2021;89(5):364–72.
4. Dirección general de Epidemiología. Informe Semanal de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 19]. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/870568/MM_2023_SE45.pdf
5. Anderson RC, Patel V, Sheikh-Bahaei N, Liu CSJ, Rajamohan AG, Shiroishi MS, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Pathophysiology and Neuro-Imaging. *Front Neurol*. 2020;11(June):1–10.
6. Nelke C, Schulte-Mecklenbeck A, Pawlitzki M, Rolfes L, Räuber S, Gross CC, et al. The Innate Immune Response Characterizes Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Clin Immunol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Mar 2];41(6):1229. Available from: [/pmc/articles/PMC8310851/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34810851/)
7. Parasher A, Jhamb R. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): Presentation, diagnosis and treatment. *Postgrad Med J*. 2020;96(1140):623–8.
8. Fang X, Liang Y, Chen D, He F, Chen J, Huang F. A study on clinicoradiological characteristics and pregnancy outcomes of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in preeclampsia or eclampsia. *Hypertension Research* 2017 40:12 [Internet]. 2017 Sep 7 [cited 2023 Aug 28];40(12):982–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/hr201776>
9. Mayama M, Uno K, Tano S, Yoshihara M, Ukai M, Kishigami Y, et al. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(2):239.e1-239.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.039>
10. Camara-Lemarroy CR, Escobedo-Zúñiga N, Villarreal-Garza E, García-Valadez E, Góngora-Rivera F, Villarreal-Velázquez HJ. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRES) associated with severe eclampsia: Clinical and biochemical features. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2017;7:44–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2017.01.003>

11. Singh S, Mohakud S, Naik S, Jena SK, Sethi P. Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women ' s Cardiovascular Health Predictors of posterior reversible encephalopathy syndrome in women with hypertension in pregnancy : A prospective observational study. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2021;23(June 2020):191–5.
12. Berger JR, Neltner J, Smith C, Cambi F. Posterior reversible encephalopathy syndrome masquerading as progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab treated neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(6):728–31.
13. Wildgruber M, Aschenbrenner T, Wendorff H, Czubba M, Glinzer A, Haller B, et al. The “Intermediate” CD14++CD16+ monocyte subset increases in severe peripheral artery disease in humans. *Sci Rep [Internet]*. 2016 Dec 19 [cited 2022 Mar 30];6. Available from: /pmc/articles/PMC5171878/
14. Brown RA, Lip GYH. Monocyte-platelet cross-talk in peripheral artery disease—how much does the pathogenesis of atherosclerosis depend on anatomical location? *Ann Transl Med [Internet]*. 2019 Mar [cited 2022 Mar 30];7(Suppl 1):S19–S19. Available from: /pmc/articles/PMC6462589/
15. Hinduja A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Clinical Features and Outcome. *Front Neurol*. 2020;11(February):1–10.
16. Marra A, Vargas M, Striano P, Guercio L Del, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome : The endothelial hypotheses. *Med Hypotheses [Internet]*. 2014;82(5):619–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2014.02.022>
17. Largeau B, Tilly O Le, Sautenet B, Gandonnière CS, Guellec CB le, Ehrmann S. Arginine Vasopressin and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Pathophysiology : the Missing Link ? 2019;6792–806.
18. Toledano M, Fugate JE. Posterior reversible encephalopathy in the intensive care unit. *Handb Clin Neurol*. 2017 Jan 1;141:467–83.
19. Sathiya R, Rajendran J, Sumathi S. COVID-19 and Preeclampsia: Overlapping Features in Pregnancy. *Rambam Maimonides Med J [Internet]*. 2022 Jan 1 [cited 2023 Nov 19];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35089126/>
20. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol [Internet]*. 2017 Aug 1 [cited 2023 Nov 19];17(8):469–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28627518/>
21. Fang X, Liang Y, Chen D, Liu Y, Xie M, Zhang W. Contribution of excess inflammation to a possible rat model of eclamptic reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by lipopolysaccharide and pentylenetetrazol: A preliminary study. *Cytokine [Internet]*. 2020;135(58):155212. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155212>
22. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol [Internet]*. 2010 Jun [cited 2023 Nov 21];63(6):425. Available from: /pmc/articles/PMC3025805/

23. Hagen Jarmund A, Fanneløb Giskeødegård G, Ryssdal M, Steinkjer B, Marie Tobiesen Stokkeland L, Støve Madssen T, et al. Cytokine Patterns in Maternal Serum From First Trimester to Term and Beyond. [cited 2023 Nov 20]; Available from: www.frontiersin.org
24. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, Mccorley EM. Review Article Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. 2021 [cited 2023 Nov 20]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/6649608>
25. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Associated Clinical and Radiologic Findings. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 30];85(5):427. Available from: </pmc/articles/PMC2861971/>
26. Chen Z, Shen GQ, Lerner A, Gao B. Immune system activation in the pathogenesis of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Brain Res Bull* [Internet]. 2017;131:93–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.03.012>
27. Holthe M, Staff A, Gynecology LBO&, 2004 undefined. Leukocyte adhesion molecules and reactive oxygen species in preeclampsia. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2022 Apr 6]; Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2004/05000/Leukocyte_Adhesion_Molecules_and_Reactive_Oxygen.00015.aspx
28. Cerdeira A, ... HKTA journal of, 2012 undefined. Regulatory T cells in preeclampsia: some answers, more questions? *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2022 Apr 6]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3509764/>
29. Jianjun Z, Yali H, Zhiqun W, Mingming Z, Xia Z. Imbalance of T-cell transcription factors contributes to the Th1 type immunity predominant in pre-eclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010 Jan;63(1):38–45.
30. Xu JP, Zeng RX, Zhang YZ, Lin SS, Tan JW, Zhu HY, et al. Systemic inflammation markers and the prevalence of hypertension: A NHANES cross-sectional study. *Hypertension Research* 2023 46:4 [Internet]. 2023 Jan 27 [cited 2023 Aug 21];46(4):1009–19. Available from: <https://www-nature-com.pbidi.unam.mx:2443/articles/s41440-023-01195-0>
31. Jhuang YH, Kao TW, Peng TC, Chen WL, Li YW, Chang PK, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor for incident hypertension: a 9-year cohort study in Taiwan. *Hypertens Res* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Aug 23];42(8):1209–14. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/30850753/>
32. Özdemir HH, Akil E, Acar A, Tamam Y, Varol S, Cevik MU, et al. Changes in serum albumin levels and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with convulsive status epilepticus. *Int J Neurosci* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2023 Nov 29];127(5):417–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161531/>
33. Güneş M, Büyükgöl H. Relationship between generalized epileptic seizure and neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and neutrophil mediated

- inflammation. *Int J Neurosci* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Nov 29];130(11):1095–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31983256/>
34. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2016 May 3 [cited 2023 Nov 29];14(5):573–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878164/>
 35. Farias JS, Villarreal EG, Savorgnan F, Acosta S, Flores S, Loomba RS. The use of neutrophil-lymphocyte ratio for the prediction of refractory disease and coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. *Cardiol Young* [Internet]. 2023 Aug 4 [cited 2023 Nov 29];33(8):1409–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37012661/>
 36. Serin S, Avci F Il, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Dec 2];6(1):22–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26955767/>
 37. Jeon Y La, Lee WI, Kang SY, Kim MH. Modified Complete Blood Count Indices as Predicting Markers of Preeclampsia from Gestational Hypertension: Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Platelet to Neutrophil Ratio. *Clin Lab* [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 2];63(11):1897–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226641/>
 38. Merayo-Chalico J, Barrera-Vargas A, Juárez-Vega G, Alcocer-Varela J, Arauz A, Gómez-Martín D. Differential serum cytokine profile in patients with systemic lupus erythematosus and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2018 Apr 18 [cited 2023 Nov 19];192(2):165–70. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/cei.13095>
 39. Datar S, Singh TD, Fugate JE, Mandrekar J, Rabinstein AA, Hocker S. Albuminocytologic Dissociation in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2015 Oct 1;90(10):1366–71.
 40. Osman I, Wang L, Hu G, Zheng Z, Zhou J. GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein)-Positive Progenitor Cells Contribute to the Development of Vascular Smooth Muscle Cells and Endothelial Cells-Brief Report. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020. p. 1231–8.
 41. Nelson AR, Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic B V. Neurovascular Dysfunction and Neurodegeneration in Dementia and Alzheimer’s disease. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May 1;1862(5):887.
 42. Geocadin RG. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. Ropper AH, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Jun 8;388(23):2171–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2114482>
 43. Tetsuka S, Ogawa T. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review with emphasis on neuroimaging characteristics. *J Neurol Sci* [Internet]. 2019 Sep 15 [cited 2023 Nov 29];404:72–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31349066/>

44. Li K, Yang Y, Guo D, Sun D, Li C. Clinical and MRI Features of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome With Atypical Regions: A Descriptive Study With a Large Sample Size. *Front Neurol* [Internet]. 2020 Mar 24 [cited 2023 Nov 29];11:194–194. Available from: <https://typeset.io/papers/clinical-and-mri-features-of-posterior-reversible-2e8t4aifg8>
45. Triplett JD, Kutlubaev MA, Kermode AG, Hardy T. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): diagnosis and management. *Pract Neurol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 29];22:183–9. Available from: <http://pn.bmj.com/>
46. McKinney AM, Short J, Truwit CL, McKinney ZJ, Kozak OS, SantaCruz KS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *American Journal of Roentgenology*. 2007 Oct;189(4):904–12.
47. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D. Hemorrhage in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Imaging and Clinical Features. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Nov 29];30(7):1371. Available from: </pmc/articles/PMC7051550/>
48. McKinney AM, Sarikaya B, Gustafson C, Truwit CL. Detection of microhemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome using susceptibility-weighted imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2012 May;33(5):896–903.
49. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. 2012;16–8.
50. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics and gynecology*. 2020 Jun 1;135(6):e237–60.
51. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Nov 29];38(1):1–211. Available from: www.uk.sagepub.com
52. Macedo TCC, Montagna E, Trevisan CM, Zaia V, de Oliveira R, Barbosa CP, et al. Prevalence of preeclampsia and eclampsia in adolescent pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 291,247 adolescents worldwide since 1969. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Dec 2];248:177–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283429/>
53. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Al-Rubaie ZTA, Askie LM, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* [Internet]. 2016 Apr 19 [cited 2023 Dec 2];353. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094586/>
54. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Dec 2];226(2S):S1237–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32980358/>

55. Boriboonhirunsarn D, Pradyachaipimol A, Viriyapak B. Incidence of superimposed preeclampsia among pregnant Asian women with chronic hypertension. *Hypertens Pregnancy* [Internet]. 2017 Apr 3 [cited 2023 Dec 2];36(2):226–31. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10641955.2017.1311340>
56. Lewandowska M. The association of familial hypertension and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 1;18(13).
57. Rabinstein AA, Mandrekar J, Merrell R, Kozak OS, Durosaro O, Fugate JE. Blood pressure fluctuations in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2012 May;21(4):254–8.
58. Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* [Internet]. 2002 [cited 2023 Dec 2];8(1):22–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12803657/>
59. Gewirtz AN, Gao V, Parauda SC, Robbins MS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Dec 2];25(3). Available from: </pmc/articles/PMC7905767/>
60. Fisher N, Saraf S, Egbert N, Homel P, Stein EG, Minkoff H. Clinical Correlates of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pregnancy. *The Journal of Clinical Hypertension* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Dec 2];18(6):522. Available from: </pmc/articles/PMC8031836/>
61. Jakobsen C, Larsen JB, Fuglsang J, Hvas AM. Platelet function in preeclampsia - a systematic review and meta-analysis. *Platelets* [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2023 Dec 2];30(5):549–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30983478/>
62. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Dec 2];10(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34831277/>
63. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jul 7 [cited 2023 Dec 2];379(1):32. Available from: </pmc/articles/PMC6049077/>
64. Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, Papantoniou N, Daskalakis G. Mean platelet volume values in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Dec 2];13:174–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177049/>
65. Liman TG, Bohner G, Endres M, Siebert E. Discharge status and in-hospital mortality in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 2];130(1):34–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24329761/>

APENDICE.

Formato de Consentimiento informado



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Biomarcadores inflamatorios en el síndrome de encefalopatía posterior reversible asociada a Preeclampsia y Eclampsia.
Nombre del Investigador Principal	Dr. Med. Fernando Góngora Rivera
Servicio/Departamento	Departamento de Neurología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Universidad Autónoma de Nuevo León
Teléfono de Contacto	8127481219
Persona de Contacto	Dra. Daniela Ortiz Zacarías
Versión de Documento	5.0
Fecha de Documento	Septiembre 2022

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es identificar marcadores en sangre útiles para el diagnóstico y pronóstico de complicaciones neurológicas como las crisis en las personas con problemas de presión elevada durante el embarazo.

Se le pide participar porque usted cumple con las características de los pacientes que estamos estudiando, las cuales son personas embarazadas con diagnóstico de Preeclampsia

La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera determinar si existe un marcador en la sangre que nos ayude a prevenir el desenlace de crisis o alteración del sistema nervioso.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

1

Formato de Consentimiento Informado
V5.0 Diciembre 2022



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO



SERVICIO DE NEUROLOGIA
Av. Francisco J. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64480
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

La duración del estudio será de no más de 3 meses. Su participación será al momento de aceptar su ingreso al estudio y cita de seguimiento 3 meses únicamente en caso de presentar anomalía en estudios realizados que requieran seguimiento. Se incluirán 45 pacientes en total.

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los Pacientes que queremos incluir en el estudio son personas con un diagnóstico Preeclampsia severa/ Eclampsia. Se excluirán pacientes con síntomas graves o mucho riesgo de complicaciones.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Durante este estudio **NO** se probará ningún medicamento o tratamiento médico.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

El **ÚNICO** procedimiento que se le realizará es el siguiente:

Se tomará muestra de sangre adicional a lo requerido para el manejo de su patología actual, se realizara mediante toma de sangre de su brazo por personal del hospital en área de obstetricia, se realizara mediante jeringa con aguja para el llenado de 4 tubos, la cual puede provocar molestia como dolor, moretón, bolitas, sangrado en sitio de toma de muestra, posteriormente se almacenará en el área de investigación del departamento de neurología en un refrigerador para realizar estudio con biomarcadores inflamatorios asociados a los síntomas que esta presentando y se resguardara durante 5 años.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Sus responsabilidades consistirán principalmente cooperar para la toma de muestras de sangre.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos del procedimiento del estudio incluyen molestia o dolor leve, en la obtención de sangre, si tiene miedo a las agujas puede presentar desmayo, puede quedar moretón en el sitio de punción para la obtención de la sangre complicaciones a mayor plazo como infección del sitio es raro pero puede presentarse estos inconvenientes son propios de una extracción de sangre normal.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

2

Formato de Consentimiento Informado
V5.0 Diciembre 2022

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
[Firma]



SERVICIO DE NEUROLOGIA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM, 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Este estudio no ofrece beneficio adicional al manejo habitual de su enfermedad.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

Si Usted no cuenta con un seguro médico o su seguro no cubre los gastos de atención médica habitual, Usted será el responsable de cubrir esos gastos.

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento nos permitirá el resguardo hasta por 5 años de las muestras obtenidas en el servicio de neurología de este hospital, y podrán ser usadas en investigaciones futuras. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informarse inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

[Handwritten signature]

3

Formato de Consentimiento Informado
V5.0 Diciembre 2022



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pta. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

4

Formato de Consentimiento Informado
V5.0 Diciembre 2022



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

5

Formato de Consentimiento Informado
V5.0 Diciembre 2022



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE NEUROLOGIA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L., México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Al firmar este documento, **Usted** autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. med. Óscar de la Garza Castro**, presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 66460

Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

6

Formato de Consentimiento Informado
V5.0 Diciembre 2022



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

- Acepto que mis materiales biológicos (sangre) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación _____

Fecha _____

Firma _____

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo _____

Firma _____

Dirección _____

Fecha _____

Relación con el Sujeto de Investigación _____

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo _____

Firma _____

7

Formato de Consentimiento Informado
V5.0 Diciembre 2022



COMITÉ ÉTICO EN INVESTIGACIÓN
DE INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Dirección _____

Fecha _____

Relación con el Sujeto de Investigación _____

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento _____

Firma _____

Fecha _____

8

Formato de Consentimiento Informado
V5.0 Diciembre 2022



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Místras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

Consentimiento informado para padres (15-17 años)



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES

Título del Estudio	Biomarcadores inflamatorios en el síndrome de encefalopatía posterior reversible asociada a Preeclampsia y Eclampsia.
Nombre del Investigador Principal	Dr. Med. Fernando Góngora Rivera
Servicio / Departamento	Departamento de Neurología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Universidad Autónoma de Nuevo León
Teléfono de Contacto	8127481219
Persona de Contacto	Dra. Daniela Ortiz Zacarías
Versión de Documento	2.0
Fecha de Documento	Enero 2023

Su hijo(a) ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que su hijo(a) hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es identificar marcadores en sangre útiles para el diagnóstico y pronóstico de complicaciones neurológicas como las crisis en las personas con problemas de presión elevada durante el embarazo.

Se le pide a su hijo (a) participar porque cumple con las características de los pacientes que estamos estudiando, las cuales son personas embarazadas mayores a 15 años con diagnóstico de Preeclampsia o Eclampsia.

La investigación en la que su hijo (a) participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera determinar si existe un marcador en la sangre que nos ayude a prevenir el desenlace de crisis o alteración del sistema nervioso.

2.-¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de no más de 3 meses. La participación de su hijo (a) será al momento de aceptar su ingreso al estudio y cita de seguimiento a los 3 meses UNICAMENTE en caso de presentar anomalía en los estudios realizados que requieran seguimiento. Se incluirán 45 pacientes en total.

3.-¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO(A)?

Formato de Consentimiento Informado para Padres

V.2.0 Enero 2023



SERVICIO DE NEUROLOGIA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

1



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Los Pacientes que queremos incluir en el estudio son personas con 15 o más años de edad y un diagnóstico de Preeclampsia severa/ Eclampsia. Se excluirán pacientes con síntomas graves o mucho riesgo de complicaciones.

4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Durante este estudio NO se probará ningún medicamento o tratamiento médico.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE LE REALIZARÁN A MI HIJO(A)?

El ÚNICO procedimiento que se le realizará es el siguiente:

Se tomará muestra de sangre adicional a lo requerido para el manejo de su enfermedad actual, se realizara mediante toma de sangre de su brazo por personal del hospital en área de obstetricia, se realizara mediante jeringa con aguja para el llenado de 4 tubos, la cual puede provocar molestia como dolor, moretón, sangrado muy leve en sitio de toma de muestra, posteriormente se almacenará en el área de investigación del departamento de neurología en un refrigerador para realizar estudio con biomarcadores inflamatorios asociados a los síntomas que está presentando y se resguardara durante 5 años.

6.-¿QUÉ VA A HACER SI SU HIJO(A) DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Su hijo (a) solo tendrá que cooperar para la toma de muestras de sangre.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos del procedimiento del estudio incluyen molestia o dolor leve, en la obtención de sangre, si tiene miedo a las agujas puede presentar desmayo, puede quedar moretón en el sitio de punción para la obtención de la sangre, complicaciones a mayor plazo como infección del sitio es raro pero puede presentarse, estos inconvenientes son propios de una extracción de sangre normal.

8.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA SU HIJO(A) O PARA OTROS?

El mayor beneficio será para que en un futuro podamos brindarle una mejor atención y evitar complicaciones en las personas que tengan la enfermedad que padece su hijo (a).

9.-¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA SU HIJO(A)?

Su hijo (a) no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea.

10.-¿LA PARTICIPACIÓN DE SU HIJO(A) EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

2
[Handwritten signature]

Formato de Consentimiento Informado para Padres

V.2.0 Enero 2023



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L., México
81 8348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario



No habrá costos para Su hijo(a) por participar en este estudio.

Si Usted no cuenta con un seguro médico o su seguro no cubre los gastos de atención médica habitual, Usted será el responsable de cubrir esos gastos.

11.-¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR LA PARTICIPACIÓN DE SU HIJO(A) EN ESTE ESTUDIO?

Su hijo (a) no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

13.-¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento nos permitirá el resguardo hasta por 5 años de las muestras obtenidas en el servicio de neurología de este hospital, y podrán ser usadas en investigaciones futuras. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras.

14.-¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO A SU HIJO(A) COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si su hijo(a) sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe informárselo inmediatamente al médico del estudio para que le diga a que Institución de salud debe acudir para buscar tratamiento, en caso de que sea una emergencia buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.-¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Su hijo(a) tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Su hijo(a) es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

La participación de su hijo(a) es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que su hijo(a) tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para su hijo(a).
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si su hijo(a) decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS PERSONALES DE MI HIJO(A) Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de la salud de su hijo(a) y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de su hijo(a), tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. El nombre de su hijo(a) no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene derecho de controlar el uso de los datos personales de su hijo(a) de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene derecho de solicitar por escrito al médico un resumen del expediente clínico de su hijo(a).

La información personal acerca de la salud de su hijo(a) y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

4
[Handwritten signature]

Formato de Consentimiento Informado para Padres

V.2.0 Enero 2023



SERVICIO DE NEUROLOGIA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-9268
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario



Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaria de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar el expediente clínico de su hijo(a), incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo el expediente clínico de su hijo(a). La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, usted autoriza el uso y revelaciones de la información de su hijo(a) acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de la información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a los derechos de su hijo(a) como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. med. Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a los derechos como paciente de su hijo(a).

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- La participación de mi hijo(a) es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.



Handwritten signature and the number 5





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre la participación de mi hijo(a). Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de las anotaciones médicas de mi hijo(a) serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que los datos personales de mi hijo(a) se archiven bajo códigos que permitan su identificación.
- Acepto que los materiales biológicos (4 tubos con 3-6 ml de sangre cada uno) de mi hijo(a) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que el médico general de mi hijo(a) sea informado de su participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento de mi hijo(a) pueden ser incluidos en su expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado un duplicado de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Nombre del Padre

Firma

Fecha

Nombre de la Madre

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Formato de Consentimiento Informado para Padres

V.2.0 Enero 2023

6



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
 Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
 Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
 81 8348-0497 Y 81 8348-9266
 CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
 Hospital Universitario

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Dirección _____

Fecha _____

Relación con el Sujeto de Investigación _____

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo _____

Firma _____

Dirección _____

Fecha _____

Relación con el Sujeto de Investigación _____

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, los padres están proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y ellos poseen el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento _____

Firma _____

Fecha _____



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
7

Formato de Consentimiento Informado para Padres

V.2.0 Enero 2023



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 6348-0497 Y 81 8348-9266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

Asentimiento informado para menores (15-17 años)



UANL



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

ASENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE 15-17 AÑOS

Título del Estudio	Biomarcadores inflamatorios en el síndrome de encefalopatía posterior reversible asociada a Preeclampsia y Eclampsia.
Nombre del Investigador Principal	Dr. Med. Fernando Góngora Rivera
Servicio/Departamento	Departamento de Neurología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Universidad Autónoma de Nuevo León
Teléfono de Contacto	8127481219
Persona de Contacto	Dra. Daniela Ortiz Zacarías
Versión de Documento	2.0
Fecha de Documento	Enero 2023

Hola, mi nombre es: _____, yo soy un investigador de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL, que está tratando de aprender si unas sustancias que produce tu cuerpo nos pueden ayudar a conocer mas sobre tu enfermedad y poder atenderte de la mejor manera.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El propósito del estudio es determinar si unas sustancias que tienes en tu cuerpo nos ayudan a saber de manera más rápida y fácil si la enfermedad que tienes (que se llama preeclampsia / eclampsia) será más grave y así poder prevenirlo y tratarte de la mejor manera.

¿Qué se te va a realizar si decides participar?

Yo seré el responsable de este estudio, y se hará todo aquí mismo sin moverte de tu cama. Con mucho cuidado, te tomaremos muy poca sangre de tu brazo con una jeringa y la colocaremos en unos tubos pequeños, solo lo haremos una vez y no se te volverá a molestar.

¿Qué riesgos tiene este estudio?

Entre los posibles riesgos de tomarte la muestra de sangre de tu brazo puedes llegar a sentir un poco de dolor con el piquete de la aguja y te puede llegar a salir un pequeño moretón, que te cause un poco de molestias a la hora de mover tu brazo. Otros riesgos como infección en el lugar del piquete y sangrado son raros y serán prevenidos a través de la toma de muestra por personas capacitadas.


 COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

[Handwritten signature]

Asentimiento para menores de 15-17 años

v2.0 Enero 2023



SERVICIO DE NEUROLOGIA
 Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
 Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
 81 8348-0497 Y 81 8348-9266
 CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
 Hospital Universitario



UANL



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿Cuáles son los beneficios de que participes en el estudio?

Por participar en el estudio, no se te dará dinero o cubrirá algún otro tipo de gasto. Los gastos de la toma de muestra y los procedimientos del estudio serán cubiertos por nosotros y no se te cobrará nada por participar. El mayor beneficio de que participes es poder ayudar a las mujeres que en un futuro tengan la enfermedad que tu tienes, para evitar que su enfermedad se vuelva mas grave y darles una atención de la mayor calidad posible, además de evitar alguna complicación para el bebé.

¿Cómo vamos a proteger tu privacidad?

A fin de mantener todo en privado, tus nombres no serán utilizados en los formularios que obtengamos de ti. Estos serán reemplazados por los números de identificación compuesto por tus iniciales.

Tus padre (s) han dicho que está bien para ti participar en este estudio de investigación. Tú no tienes que estar en este estudio si no quieres. Puedes cambiar de opinión en cualquier momento y decirle a tu mamá, papá o al ayudante del Investigador o Investigadora.

En la rayas de abajo, pon una X en la opción que quieras dependiendo si deseas participar en este estudio o no. Una vez más, siéntete libre de decidir si quieres o no participar, no pasa nada si tu no quieres.

___ No, no quiero estar en este estudio.

___ Sí, quiero estar en este estudio.

Fecha	Nombre de la persona menor de edad	Edad
-------	------------------------------------	------

Declaración de la persona que lleva a cabo la discusión del Asentimiento.

1. He explicado todos los aspectos de la investigación al menor a medida de su capacidad de entender.
2. He respondido a todas las preguntas del sujeto en relación con esta investigación.
3. El menor acepta participar en la investigación.
4. Creo que la participación del menor es voluntaria.
5. El Médico y el personal del estudio aceptan respetar el disentimiento físico o emocional del sujeto en cualquier momento de la investigación cuando dicho disentimiento sea relativo a algo que se hace únicamente con los fines de esta investigación.



COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Fecha	Nombre de la persona que lleva a cabo El asentimiento	Firma
-------	---	-------

Asentimiento para menores de 15-17 años

v2.0 Enero 2023



SERVICIO DE NEUROLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Ave. Gonzalitos C.P. 64460
Col. Mitras Centro Monterrey, N.L. México
81 8348-0497 Y 81 8348-0266
CONM. 81 8389-1111 EXT. 3309



Servicio
Neurología
Hospital Universitario

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Daniela Ortiz Zacarias

Candidata para grado de Subespecialista en Neurología

Tesis: Biomarcadores inflamatorios en el síndrome de encefalopatía posterior reversible asociada a preeclampsia y eclampsia.

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacida el 22 de julio de 1992, en la ciudad de Monterrey, Nuevo León México; Mis padres Rogelio Ortiz Ramírez; Ingeniero Químico Jubilado y Ma. de Jesús Zacarías Rincón oriundos de Zacatecas, Mexico. Mis hermanas Natalia PhD y candidata Post-PhD en la universidad de Leiden, Magdalena MSc biomédicas y mi gemela dicigótica Diana MBA y Maestría en educación superior; mi familia siempre ha sido mi motor para seguir en este camino científico y académico

Educación:

Egresada de la Facultad de Medicina con grado de Médico cirujano y partero en mayo 2016
Realice posteriormente estudio de posgrado, especialista en Medicina Interna en la UMAE 25 de alta especialidad del IMSS, monterrey con aval de la Universidad autónoma de nuevo león con certificación por consejo de Medicina interna febrero 2021
MSc Trastornos del movimiento por Universidad de Murcia septiembre 2023

Experiencia Profesional: Residencia en Medicina Interna en UMAE 25 IMSS 2017-2021 y Marzo 2021 – a la fecha Residente de Neurología Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.