

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

ESCUELA DE POSGRADO



**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCION EN
GINECOLOGIA OBSTETRICIA**

**“ Factores laboratoriales asociados a preeclampsia atípica en el hospital
belén de Trujillo, 2012-2018”**

Área de Investigación:
Medicina

Autor:

Br. Javier Ernesto Vásquez Alvarado

Jurado Evaluador:

PRESIDENTE : Dr. José Antonio Caballero Alvarado

SECRETARIO : Dr. Orlando Rodolfo Salazar Cruzado

VOCAL : Ms. Luis Enrique Castañeda Cuba

Asesor:

Rodriguez Barboza, Hector

Código Orcid: 0000-0003-1557-2311

TRUJILLO – PERÚ2021

Fecha de sustentación: 2021/09/09

DEDICATORIA

A mi esposa y mis hijos

AGRADECIMIENTOS

A todos los que hicieron posible éste trabajo

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia de presentación atípica es una entidad poco frecuente y poco estudiada.

Objetivos: Conocer los factores laboratoriales asociados a preeclampsia atípica en gestantes cuyo parto fue atendido en el Hospital Belén de Trujillo entre enero del 2012 a diciembre del 2018.

Materiales y métodos: Estudio observacional analítico transversal a partir de un análisis secundario. Muestreo de tipo censal. A partir de una base de datos recolectada en el período 2012-2018 se sometió a una evaluación por criterios de selección. La base fue analizada con el programa Stata Ver. 15 utilizando como medida de asociación la Razón de Prevalencias (RP) con IC de 95%.

Resultados: Se contó con 427 pacientes siendo el 23.42% (n=100) aquellas con preeclampsia atípica. De éstas, el 55% (n=55) tuvo una edad de riesgo, el 68% (n=68) de procedencia de la Costa, y el 52% (n=52) con ganancia de peso \geq 500g. Las razones de prevalencia cruda fueron: creatinina sérica (RPc:1.59, IC:1.03-2.46, p=0.037), plaquetopenia (RPc:0.23, IC:0.12-0.42, p=0.0001), índice neutrófilo/linfocito \geq 3.1 (RPc:0.53, IC: 0.36-0.77, p=0.001), hematocrito \geq 35 (2.37, IC: 1.53-3.68, p=0.0001), volumen plaquetario medio \geq 10.6 (RPc:1.66, IC: 1.1-2.49, p=0.015) y albúmina sérica (RPc:0.33, IC:0.24-0.45, p=0.001). Las razones de prevalencia ajustada fueron hematocrito \geq 35% (RPa:2.37, IC:1.53-3.68, p=0.001), plaquetopenia (RPa:0.22, IC: 0.11-0.42, p=0.001), índice neutrófilo/linfocito \geq 3.1 (RPa: 0.52, IC: 0.34-0.79. p=0.02) y la albúmina sérica $<$ 3 g/dl (RPa:0.3, IC:0.19-0.48, p = 0.0001); éstos son factores laboratoriales asociados a la preeclampsia atípica

Palabras clave: *Preeclampsia atípica, factores de riesgo laboratoriales*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

3. OBJETIVOS

4. HIPÓTESIS

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 DISEÑO DE ESTUDIO

5.2 POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

5.3 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

5.4 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

5.5 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

6. RESULTADOS

7. DISCUSIÓN

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. ANEXOS

1. INTRODUCCIÓN

Se define la preeclampsia (PE) como “la hipertensión arterial (presión arterial mayor de 140/90mmHg) y proteinuria (albúmina > 300mg en orina de 24 horas) luego de las 20 semanas, considerándose como la complicación más frecuente del embarazo con una frecuencia del 4 al 18%”⁽¹⁾. La incidencia de PE aumentó 25% en Estados Unidos en los últimos 20 años, produciendo hasta 60 000 muertes asociadas a nivel mundial⁽²⁾ y cerca del 25.7% de las muertes maternas en Latinoamérica y el Caribe⁽²⁾. En el Perú, los trastornos hipertensivos del embarazo tienen un frecuencia variable que va desde menos del 5% hasta el 10.8%⁽³⁾.

Fisiológicamente en el embarazo, el éxito del proceso de pseudovasculogénesis dependerá de la adecuada interacción entre el Linfocito T y el antígeno de histocompatibilidad HLA-G fetal. En la PE éste proceso no ocurre adecuadamente originando respuestas inflamatorias, hipoperfusión e isquemia⁽⁴⁾ con la consecuente liberación de factores que favorecen la disfunción endotelial^(5,6) tales como la interleuquina-6 (IL-6) que activará por quimiotaxis a los linfocitos CD4 y CD8 que alterarán la infiltración del citotrofoblasto en las arterias espirales del endometrio⁽⁷⁻⁹⁾. Esta condición “sensibilizará la inmunología materna contra el antígeno HLA-G citotrofoblástico”⁽¹⁰⁾ que se traduce en una respuesta sistémica inflamatoria (SIRS) endotelial⁽¹¹⁾.

El diagnóstico oportuno de PE es de vital importancia para la gestante, pues condicionará la demora en el inicio de su tratamiento y al mismo tiempo la mortalidad asociada tanto a la madre como al producto. Es así que desde 1846 los criterios planteados por Vasquez y Nobecourt (hipertensión y proteinuria en

gestantes mayores de 20 semanas), ha sido el paradigma que orientó el tamizaje de ésta complicación. En el marco de la prevención e identificación de los factores de riesgo, diferentes estudios reportan hallazgos relacionados al embarazo adolescente, historia de diabetes, embarazo múltiple, antecedente previo de PE⁽¹²⁾, cambio de pareja⁽¹³⁾, obesidad⁽¹⁴⁾, entre otros. Actualmente, se propone el estudio de marcadores biomoleculares tales como microalbuminuria⁽¹⁵⁾, selectinas, endotelinas y relación Sflt-1/PGEF alterada (sensibilidad del 87% para preeclampsia severa)⁽¹⁶⁾, fibronectina sérica, aumento de hematocrito⁽¹⁷⁾, plaquetopenia, deshidrogenasa láctica incrementada, cilindruria, marcadores de disfunción hepática (sensibilidad del 79% para preeclampsia severa)⁽¹⁸⁾, alteración de función renal, fondo de ojo alterado, volumen plaquetario medio⁽¹⁹⁾, incremento del índice PMN/linfocitos y del índice hematocrito/albúmina, y síndrome de hiperviscosidad asociada a disminución de albúmina sérica por debajo de 3 g/dl⁽²⁰⁾. No obstante, a pesar de la evidencia generada ninguno de éstos factores ha demostrado por sí solo ser predictor de PE⁽²⁰⁾.

Los parámetros de hipertensión y proteinuria como criterios para definir la PE actualmente son cuestionados por la creciente evidencia que establece principalmente a la disfunción endotelial como la base biomolecular cuya expresión no es solo en hipertensión arterial, ya que la proteinuria adicionalmente se presenta hasta en el 87% de casos⁽²¹⁾.

Ya en 1968, se empezaron a publicar casos de la denominada preeclampsia atípica (PAT)⁽²²⁻²⁴⁾ la cual fue definida en 1987 por Sibai et al “cuando se presenta antes de la semana 20 de gestación o luego de las primeras 48 horas del

puerperio, y en las que se manifiesta algún signo o síntoma de PE sin presentar la hipertensión o proteinuria características^(25,26). En la literatura existen reportes de casos como el de Stevens et al. quienes reportan hallazgos de PE sin hipertensión arterial en una paciente que desarrollo daños en órganos blanco, y que hubiera sido diagnosticada como un caso severo de PE de no ser por la ausencia de este signo ⁽²⁷⁾. En ese sentido, Rodriguez et al. en su estudio acerca de la disfunción endotelial recomienda la búsqueda activa de signos de disfunción para pesquisar presentaciones atípicas, proponiendo que la hipertensión es la forma más frecuente pero tardía y severa en la PE^(28,29).

Se entiende entonces que las pacientes que cursan con esta presentación están en riesgo, y que identificar factores asociados a esta presentación permitirán desarrollar estrategias y algoritmos para el inicio oportuno del tratamiento.

2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Existen factores laboratoriales asociados a preeclampsia atípica (PAT) en gestantes cuyo parto fue atendido en el Hospital Belén de Trujillo en el período enero 2012 a diciembre 2018?

3. OBJETIVOS

3.1 General

Conocer los factores laboratoriales asociados a PAT en gestantes cuyo parto fue atendido en el Hospital Belén de Trujillo en el período enero del 2012 a diciembre del 2018.

3.2 Específicos

OE1: Describir las características generales de las gestantes del estudio.

OE2: Conocer la medida de asociación ajustada de los factores laboratoriales asociados a PAT en las gestantes del estudio (creatinina sérica, plaquetopenia, índice neutrófilo/linfocito ≥ 3.1 , hematocrito ≥ 35 , volumen plaquetario medio ≥ 10.6 , albúmina sérica < 3 g/dl).

4. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis nula (Ho)

Ho: No existen factores laboratoriales asociados a PAT en gestantes cuyo parto fue atendido en el Hospital Belén de Trujillo en el período enero 2012 a diciembre 2018.

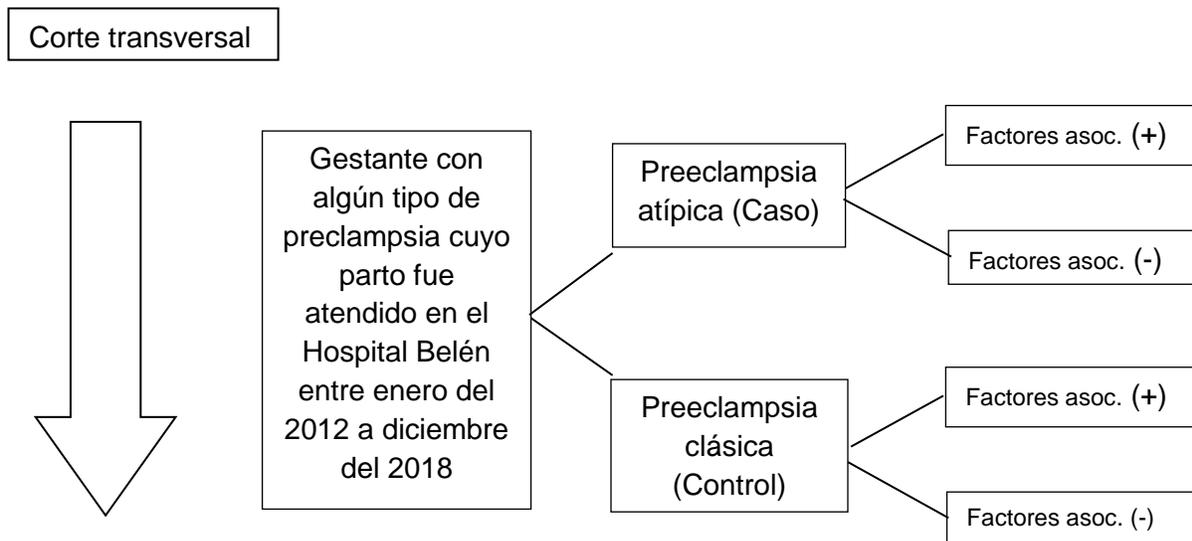
4.2 Hipótesis alterna (Ha)

Ha: Existen factores laboratoriales asociados a PAT en gestantes cuyo parto fue atendido en el Hospital Belén de Trujillo en el período enero 2012 a diciembre 2018.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 Diseño de estudio

Estudio de análisis secundario, de tipo transversal-analítico



5.2 Población, muestra y muestreo

La población fueron las gestantes con algún tipo de presentación de PE cuyo parto fue atendido en el Hospital Belén de Trujillo en el período enero 2012 a diciembre 2018.

5.2.1 CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

Criterios de inclusión en casos

- Gestantes con PAT.

Criterios de inclusión de controles

- Gestantes sin PAT (preeclampsia clásica sea leve y severa).

Criterios de exclusión

- Gestantes con antecedentes de hipertensión arterial secundaria.
- Historias clínicas con datos de interés incompletos para el estudio, o ilegibles.

5.2.2 Muestra y muestreo

1. Unidad de análisis

Historia clínica de gestante cuyo parto fue atendido en el Hospital Belén de Trujillo en el período enero 2012 a diciembre 2018.

2. Unidad de muestreo

Historia clínica de gestante cuyo parto fue atendido en el Hospital Belén de Trujillo en el período enero 2012 a diciembre 2018.

3. Tipo de muestreo

Muestreo por conveniencia

4. Tamaño muestral:

Por ser un estudio de tipo análisis de datos secundarios, se cuenta con una base de 427 gestantes en el período 2012-2018, divididas en 100 con diagnóstico de PAT y 327 con PE (leve y severa).

5.3 Definición operacional de variables

En el siguiente cuadro se presenta la operacionalización de variables.

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Indicadores	Índices
Variables independientes					
Hematocrito $\geq 35\%$	Resultado de medición del hematocrito mayor o igual al 35%	Cualitativa	Nominal	Hematocrito	Sí (≥ 35) = 1; No (< 35) = 0
Plaquetopenia	Medición de plaqueta correspondiente a menos de 150, 000 /cc3	Cualitativa	Nominal	Plaquetas	Sí ($< 150\ 000$) = 1; No ($\geq 150\ 000$) = 0
Volumen Plaquetario Medio	Medición de volumen plaquetario medio mayor o igual a 10.6	Cualitativa	Nominal	Plaquetas	Sí (≥ 10.6) = 1; No (< 10.6) = 0
Índice neutrófilo/Linfocito elevado	Registro en historia clínica del índice neutrófilo/Linfocito mayor a 3.1	Cualitativa	Nominal	Índice	Sí (≥ 3.1) = 1; No (< 3.1) = 0
Creatinina Sérica elevada	Registro en la historia clínica de creatinina sérica mayor de	Cualitativa	Nominal	Creatinina	Sí (≥ 0.9) = 1; No (< 0.9) = 0

	0.9 mg/dl				
Creatinina Sérica	Nivel de creatinina sérica	Cuantitativa	De Razón	Creatinina	#
Albúmina Sérica	Nivel de albúmina sérica	Cuantitativa	De Razón	Albúmina	#
Hipoalbuminemia sérica	Nivel de albúmina menor a 3 g/dl	Cualitativa	Nominal	Albumina	Si (<3) = 1; No (≥3) = 0
Variables dependientes					
Preeclampsia Atípica (PAT)	Cuadro clínico de disfunción endotelial con el consecuente daño en órgano blanco pero sin hipertensión arterial y en las que el daño a órgano blanco remite después del parto	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico	Sí = 1; No = 0
Variables intervinientes					
Edad (18-35^a)	Intervalo de edad materna considerada de no riesgo	Cualitativa	Nominal	Años	Si (18-35) = 1; No (<18 y >35) = 0
Procedencia	Región de procedencia de la madre	Cualitativa	Nominal	Región	1= Costa, 2= Sierra; 0=Selva
Ganancia de peso	Ganancia de más de 500g en el último mes	Cualitativa	Nominal	Peso	Si (≥ 500) = 1; No (<500) = 0

5.4 Procedimientos y técnicas

Siendo un estudio de análisis de datos secundarios, la base de datos con la que se trabajó corresponde a los datos recolectados de pacientes con PAT, preeclampsia leve y severa correspondientes a los años enero 2012 a diciembre 2018 cuyo parto fue atendido en el Hospital Belén de Trujillo. Esta base de datos contiene información general, comorbilidades y datos clínicos y laboratoriales correspondientes a mediciones y evaluaciones que se hicieron para poder realizar los diagnósticos en algunos casos, y en otros casos, luego de que se hizo el diagnóstico si no se tuvo la información requerida en la base se procedió a realizar los exámenes clínicos y laboratoriales correspondientes como parte del control respectivo de las gestantes. La base de datos cuenta con datos de 427 gestantes, divididas en 100 con diagnóstico de PAT, 211 con preeclampsia leve y 116 con grave. Se revisaron los datos de cada participante, ubicando su historia clínica en el archivo de historias clínicas si fuera necesario precisar algún dato o complementar información. Posteriormente, los datos fueron transcritos a fichas de recolección de datos (Anexo 3) y luego nuevamente a una Hoja de Cálculo de Microsoft Excel, procedimiento que fue sometido a un control de calidad de datos para evitar errores de transcripción. Finalmente, dicha Hoja de Cálculo sirvió para el análisis estadístico correspondiente.

5.5 Plan de análisis de datos

En la estadística descriptiva, en las variables cuantitativas se analizó su distribución mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y serán descritas con la respectiva medida de tendencia central y dispersión correspondiente acorde a su normalidad. En variables cualitativas, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas.

En la estadística analítica, se analizó si existe asociación entre las variables laboratoriales y la PAT utilizando pruebas de Chi 2 o test de Fisher según sea necesario, con un nivel de significancia $p < 0.05$. En las variables de asociación significativa, se cuantificó, en primera instancia su medida de asociación denominada Razón de Prevalencias cruda (RPc) y posteriormente la Razón de Prevalencias ajustada (RPa) utilizando la regresión de Poisson para varianzas robustas. Para el análisis estadístico se utilizará el programa estadístico Stata Ver15.

5.6 Aspectos éticos

Se siguieron los lineamientos internacionales para el adecuado uso de los datos y la conservación de la ética en la investigación. El presente protocolo fue revisado y contó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego. Además, se guardó la estricta confidencialidad de identidad y de los datos recolectados con fines exclusivamente de investigación.

6. RESULTADOS

Se contó con un total de 427 pacientes, siendo el 23.42% (n=100) la frecuencia de Preeclampsia Atípica (PAT). En relación a las pacientes que la tuvieron, el 55% (n=55) tuvo una categoría de edad <18 y ≥35 años, siendo la procedencia el 68%(n=68) de la Costa y 32% (32) de la Sierra, el 52%(n=52) con ganancia de peso ≥ de 500g.

Con relación a las variables laboratoriales y la PAT, en las pacientes con PAT la mediana de la creatinina sérica fue de 0.73 (RI: 0.43-1.63), siendo que al utilizar el punto de corte de 0.9 el 18.08% (n=18) tuvo creatinina mayor o igual de 0.9. De forma similar, el 10% (n=10) tuvo menos de 150 000 plaquetas, el 67% (n=67) tuvo un Índice neutrófilo/linfocito menor de 3.1, el 79% (n=79) tuvo hematocrito mayor o igual de 35%, el 75% (n=75) el volumen plaquetario medio mayor o igual a 10.6, la mediana de la albúmina sérica de 3.2 (RI:2.2-3.56), y ocurriendo que al utilizar el punto de corte de 3 g/dl, aquellos con albúmina sérica mayor o igual que 3 g/dl fueron el 84% (84) de las PAT.

Para determinar la existencia de asociación entre estas variables y la PAT se analizó cada variable utilizando pruebas estadísticas con un nivel de significancia $p < 0.05$. Para variables categóricas según los valores esperados se utilizaron pruebas de χ^2 o prueba exacta de Fisher, y para variables cuantitativas según su distribución se utilizaron pruebas de t de Student y U de Mann Whitney. Siguiendo lo mencionado, resultaron significativas las variables procedencia ($p=0.011$), creatinina sérica (U de Mann Whitney, $p=0.0001$), plaquetas (χ^2 , $p=0.0001$), índice neutrófilo/linfocito (χ^2 , $p=0.0001$), hematocrito (χ^2 , $p=0.0001$), volumen

plaquetario medio (χ^2 , $p=0.011$), albúmina sérica (U de Mann Whitney, $p=0.0001$). Ver tabla 1.

Tabla 1. Características generales y laboratoriales según preeclampsia atípica

Preeclampsia Atípica			
	Si	No	p
Edad			0.264
18-35	45 (45)	168 (51.38)	
<18 y >=35	55 (55)	159 (48.62)	
Procedencia			0.011
Costa	68(68)	263(80.43)	
Sierra	32(32)	60(18.35)	
Selva	0	4	
Ganancia de Peso			0.257
>=500	52(52)	191(58.41)	
<500	48(48)	136(41.59)	
Creatinina Sérica	0.73 RI: 0.43-1.63	0.62 RI: 0.39-2.4	0.0001
Creatinina Sérica			0.727
>=0.9	18(18)	64(19.57)	
<0.9	82(82)	263 (80.43)	
Plaquetas			0.0001
<150 000	10(10)	130(39.76)	
>=150 000	90(90)	197(60.24)	
Índice neutrófilo/Linfocito			0.0001
>=3.1	33(33)	173(52.91)	
<3.1	67(67)	154(47.09)	
Hematocrito			0.0001
>=35	79 (79)	183 (55.96)	
<35	21(21)	144(44.04)	
Volumen Plaquetario Medio			0.011
>=10.6	75(75)	200 (61.16)	
<10.6	25(25)	127 (38.84)	
Albúmina Sérica	3.2 RI: 2.2-3.56	3.67 RI: 2.51-4.76	0.0001
Albúmina Sérica			0.258
<3	16(16)	70(21.41)	
>=3	84(84)	257(78.59)	

Para el análisis bivariado se utilizaron modelos lineales generalizados con familia binomial y función de enlace logística. Se calcularon razones de prevalencia para el estudio analítico transversal puesto que la prevalencia del outcome (PAT) fue mayor del 10% (23.42%). Se seleccionó esta medida puesto que teóricamente, cuando la prevalencia del outcome es superior al 10%, el Odds Ratio (OR) tienden a sobreestimar la asociación. Se estimaron Razones de Prevalencia crudas (RPC) correspondientes para analizar dicha relación en un estudio transversal analítico.

Se reportaron asociaciones estadísticamente significativas para todas las variables analizadas. Aquellos que tuvieron procedencia de la Sierra tuvieron 1.69 veces la probabilidad de tener PAT (IC: 1.19-2.4; $p=0.003$) en comparación con la Costa. En las variables laboratoriales, conforme aumenta la creatinina sérica la probabilidad de PAT es de 1.59 (IC: 1.03-2.46; $p=0.037$). Cuando el conteo de plaquetas es menor de 150 000/ml la probabilidad de PAT es de 0.23 (IC:0.12-0.42, $p=0.0001$) en comparación a cuando el conteo es mayor o igual de 150 000/ml; y cuando el Índice neutrófilo/Linfocito es mayor o igual de 10.6 la probabilidad de PAT es de 1.66 (RI:1.1-2.49; $p=0.015$). Ver Tabla 2.

Tabla 2. Análisis Bivariado de la Preeclampsia Atípica

Preeclampsia Atípica			
	RPC	IC	p
Procedencia (Costa-Sierra / Selva)			
Costa	1	-	-
Sierra	1.69	1.19-2.4	0.003
Selva	1	-	-
Creatinina Sérica #	1.59	1.03-2.46	0.037
Plaquetas (<150 000 / >=150 000)	0.23	0.12-0.42	0.0001
Índice neutrófilo/Linfocito (>=3.1 / <3.1)	0.53	0.36-0.77	0.001
Hematocrito (>=35 / <35)	2.37	1.53-3.68	0.0001
Volumen Plaquetario Medio (>=10.6 / <10.6)	1.66	1.1-2.49	0.015
Albúmina Sérica #	0.33	0.24-0.45	0.0001

Mediante el análisis múltiple usando la regresión de Poisson para varianzas robustas se calcularon las razones de prevalencia ajustadas para las variables significativas del análisis bivariado. El ajuste fue de tipo estadístico y tuvo la finalidad de calcular la medida de asociación pura disminuyendo el efecto de otras variables que pudieron modificar la relación incrementándola o disminuyéndola en lo referente a su medición. Se encontraron relaciones estadísticamente significativas para las plaquetas, índice neutrófilo/linfocito, hematocrito y albúmina sérica. Cuando las plaquetas son menores de 150 000/ml la probabilidad de tener PAT es de 0.22 (0.11-0.42; p=0.0001) ajustado por procedencia, creatinina, índice neutrófilo/Linfocito, hematocrito, volumen plaquetario medio y albúmina sérica. Aquellas con Índice neutrófilo/linfocito mayor o igual de 3.1 tuvieron 0.52 veces la probabilidad de tener PAT (IC: 0.34-0.79; p=0.002) en comparación con las que no lo tuvieron ajustado por las demás variables. (Ver tabla 3).

Tabla 3. Análisis múltiple de la Preeclampsia Atípica

Preeclampsia Atípica			
	Rpa	IC	p
Procedencia (Costa-Sierra/Selva)			
Costa	1	-	-
Sierra	1.27	0.82-1.96	0.281
Selva	1	-	-
Creatinina Sérica #	1.55	0.74-3.23	0.244
Plaquetas (<150 000 / >=150 000)	0.22	0.11-0.42	0.0001
Índice neutrófilo/Linfocito (>=3.1 / <3.1)	0.52	0.34-0.79	0.002
Hematocrito (>=35 / <35)	1.88	1.15-3.06	0.011
Volumen Plaquetario Medio (>=10.6 / <10.6)	1.25	0.79-1.98	0.349
Albúmina Sérica #	0.3	0.19-0.48	0.001

7. DISCUSIÓN

La preeclampsia atípica (PAT) , definida por Sibai y Stella comprenden 4 grupos clínicos: “1) hipertensión gestacional con uno de los siguientes: síntomas de preeclampsia, hemólisis, trombocitopenia y enzimas hepáticas elevadas; 2) proteinuria gestacional con uno de los criterios anteriormente descritos; 3) signos y síntomas tempranos de preeclampsia-eclampsia a menos de 20 semanas de gestación, y finalmente, 4) preeclampsia y eclampsia posparto tardía de más de 48 horas luego del parto” (27).

En relación con la frecuencia de PAT, reportamos un 23% en nuestro estudio. Se realizó una búsqueda sistematizada para identificar estudios que reportasen frecuencias de PTA. A pesar de la escasa evidencia, el estudio de Rojas-Arias et al. publicado en el año 2014 reportó una prevalencia similar del 23.3% (n=200) a

partir de 857 mujeres de un total de 1230 en el Hospital Infantil Universitario de San José⁽²⁸⁾.

Entre las características de las pacientes con PAT reportamos que la mayor frecuencia estuvo presente en el subgrupo de entre menos de 18 y mayor igual a 35 años (55%) y que el 68% (n=68) provenía de la costa. Los datos referentes a la edad corresponden a intervalos etéreos considerados extremos para el embarazo: con relativa frecuencia los embarazos de adolescentes y gestantes añosas son considerados de riesgo por las posibles complicaciones. En la literatura se reportan casos y series de casos en los que la PAT se presentó frecuentemente entre las edades de 20 a 34 años^(28,29).

En relación con las variables de tipo laboratoriales y su relación con la PAT, en aquellas con trombocitopenia la probabilidad de PAT aumenta. En la preeclampsia hay un aumento de la activación de neutrófilos y plaquetas. Este fenómeno llega a su máxima expresión en el síndrome HELLP cuando las plaquetas, en un intento de reparar ese daño multisistémico, se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos liberando sustancias ricas en tromboxano A2 y serotonina. Si bien este proceso es beneficioso cuando la lesión endotelial es reducida, cuando ésta acción se generaliza las plaquetas salen masivamente de la circulación produciéndose la característica plaquetopenia acompañada de vasoconstricción, aumento de la agregación plaquetaria local y formación de fibrina⁽²¹⁾

En el estudio realizado por Rojas-Arias, los problemas de coagulación se presentaron en el 3.5% (n=7) de las mujeres con PAT⁽²⁸⁾. Por otro lado, un estudio

predictivo realizado por Zhang en el 2019 concluyó que el conteo plaquetario, el volumen plaquetario medio y la relación entre conteo y volumen pueden cambiar en las presentaciones de preeclampsia atípicas en aquellas pacientes que no tuvieron síntomas significativos de preeclampsia⁽³⁰⁾. Nuestro estudio, adicionalmente, no se encontró relación estadísticamente significativa del volumen plaquetario medio y la PAT (RPa =1.25, IC:0.79-1.98, p=0.349).

Otro parámetro asociado al aumento de la frecuencia de PAT fue un índice neutrófilo/linfocito (INL) mayor de 3.1 (RPa = 0.52, IC:0.34-0.79, p = 0.002). Con relación a éste hallazgo numerosos investigadores han propuesto que la inflamación alteraría las funciones vasodilatadoras, antitrombóticas y antiaterogénicas del endotelio, desencadenando leucocitosis sistémica y capilar, aumentando así las resistencias vasculares, éste índice se propone como medida para evaluar el balance entre: la sobreexpresión del componente inflamatorio activo (representado por la neutrofilia) y la disminución del componente regulador inducido por el cortisol como respuesta al estrés (representado por la linfopenia relativa)⁽³⁴⁾. Un INL elevado ha sido vinculado a daño endotelial y progresión de la enfermedad cardiovascular, se han demostrado cifras significativamente mayores de INL en gestantes con PE⁽³²⁾.

Respecto a la disminución de la albúmina como factor asociado a PAT (RPa = 0.3, IC:0.19-0.48, p = 0.001). Hidalgo-Carrera et al. en su estudio de casos y controles, retrospectivo, observacional, demostró que la albúmina sérica <3 g/dl es un factor predictor de PE⁽³⁶⁾.

La preeclampsia, que es un estado proinflamatorio donde disminuye las concentraciones de albúmina sérica por el aumento del volumen plasmático e intersticial y por el incremento de la permeabilidad capilar secundario al daño endotelial ⁽³⁶⁾. Las gestantes con PE presentan una lesión renal característica conocida como endoteliosis glomerular, que implica aumento del volumen glomerular, estrechamiento y oclusión de la luz de los capilares, presencia de depósitos de fibrina y pérdida de las fenestraciones de las células endoteliales. Además, los podocitos muestran importantes alteraciones y una mayor tasa de apoptosis, lo que compromete aún en mayor medida la integridad de la barrera de filtración renal. ⁽³⁵⁾.

Ramal en el 2012 , realizó un estudio en pacientes pre eclámpicas, utilizando un estudio de cohortes en el Hospital Belén de Trujillo, encontró una relación muy significativa entre el nivel de albumina sérica menor de 3 gr/dl, con la pre eclampsia severa ($p=0$), afirmando que la probabilidad de presentar pre eclampsia severa en gestantes con enfermedad hipertensiva del embarazo es 2.78 veces mayor en aquellas gestantes que tengan un nivel de albumina sérica < 3 mg/dl, con una diferencia de riesgo de 0.54 (IC: 95%). Además se observó que las gestantes con albúmina sérica menor de 3 mg/dl presentaron clínica característica de pre eclampsia severa, tales como síntomas premonitorios, eclampsia y doppler fetal alterado ⁽³⁷⁾. Hallazgos similares fueron descritos por Hashimoto el 2013 en su estudio de hipoalbuminemia como predictor de PE severa, realizado en mismo hospital ⁽³⁸⁾.

Por otro lado, el hematocrito mayor o igual de 35% aumenta la frecuencia de PAT (RPa:2.37, IC:1.53-3.68, $p = 0.0001$). En relación a este último hallazgo, existe evidencia que el hematocrito alto certifica la hemoconcentración propia de la preeclampsia severa, la cual es útil para predecir dicha enfermedad en gestantes sometidas a labor de parto ⁽¹⁵⁾.

El hematocrito mayor a 36% como indicador de hemoconcentración, es una prueba accesible, de baja complejidad y bajo costo, con alto valor predictivo, que la convierten en una prueba útil para pesquisar a las gestantes con alto riesgo de preeclampsia y eclampsia ⁽¹⁷⁾. Estos hallazgos son similares a los descritos por Malqui et al (2018) y Rodriguez et al (2014).

El presente estudio es una de las pocas investigaciones realizadas en el ámbito de la preeclampsia atípica, por lo que hay que reportar algunas limitaciones. En primer lugar, es posible que se presente una causalidad reversa entre los factores asociados y el desenlace debido al diseño del estudio, por lo que se recomienda realizar futuros estudios prospectivos. En segunda instancia, debido al tamaño de muestra probablemente algunos de los factores propuestos no hayan alcanzado la significancia estadística por falta de potencia.

A pesar de esto, el presente estudio es una base para la realización de futuras investigaciones longitudinales para la identificación de factores de riesgo y predictores, de esta manera realizar un manejo y diagnóstico de estos pacientes con presentación clínica atípica.

8. CONCLUSIONES

En nuestro estudio se concluye que para las gestantes con preeclampsia cuyo parto fue atendido en el Hospital Belén de Trujillo en el período enero 2012 a diciembre 2018:

1. Los factores laboratoriales asociados a preeclampsia atípica son el hematocrito $\geq 35\%$, el recuento plaquetario menor a 150,000, el índice neutrófilo/linfocito ≥ 3.1 y la albúmina sérica < 3 g/dl.

9. RECOMENDACIONES

1. El presente estudio de diseño transversal analítico permitió identificar asociaciones entre factores laboratoriales y el desenlace preeclampsia atípica. Sin embargo, el mismo diseño de investigación transversal analítico por su naturaleza tiene la limitación que no permite establecer una temporalidad para la asociación. Mientras que en un cohorte la temporalidad tiene un sentido que va de la exposición al outcome, y mientras que en el caso control la temporalidad va del outcome a la exposición, en el transversal analítico la temporalidad indica que tanto outcome y exposición ocurrieron al mismo tiempo. Esto genera un nivel de evidencia preliminar dentro de la escala de los niveles de evidencia en estudios clínicos, por lo que se recomienda la elaboración de estudios con diseños de tipo cohorte a largo plazo para poder generar un mejor nivel de evidencia en el tema.
2. Se realizó un análisis de datos secundarios a partir de las pacientes con preeclampsia atípica y no atípica en el Hospital Belén de Trujillo. Sin embargo, la principal limitación de este tipo de estudio es la construcción de las variables puesto que la base no fue diseñada inicialmente para los propósitos específicos de este estudio. Es por ello que, si bien los resultados muestran asociaciones significativas, pudieron existir algunas variables que no fueron incluidas y que hubieran aportado en el análisis.

3. La preeclampsia atípica es una patología muy infrecuente y por consiguiente muy poco estudiada con escasa literatura actualizada y de un nivel de evidencia adecuado. Se recomienda promover estudios adicionales, preferentemente diseños de caso-control y revisiones sistemáticas a partir de los casos reportados.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. agosto de 2011 [citado 7 de octubre de 2019];25(4):391-403. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693411000198>
2. Pacheco-Romero, José. Del editor sobre las guías de hipertensión en el embarazo del ACOG. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. 2014;59(4):4. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v59n4/a02v59n4.pdf>
3. Sánchez SE. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. 2014 [citado 7 de octubre de 2019];60(4):12. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2304-51322014000400007&script=sci_arttext&tlng=pt
4. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, et al. Cytotrophoblasts Up-Regulate Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Expression under Reduced Oxygen: An Implication for the Placental Vascular Development and the Pathophysiology of Preeclampsia. *Endocrinology* [Internet]. noviembre de 2004 [citado 7 de octubre de 2019];145(11):4838-45. Disponible en: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2004-0533>
5. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br J Haematol* [Internet]. marzo de 2015 [citado 5 de octubre de 2019];168(5):619-38. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.13209>
6. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol* [Internet]. marzo de 2006 [citado 7 de octubre de 2019];7(3):241-6. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ni1317>
7. Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo. *Ginecol Obstet México*. 2012;9.
8. Inés Barañao, Rosa. Inmunología del embarazo. *Investig Clínica*. 2012;52(2):175-94.
9. Mastrolia SA, Mazor M, Loverro G, Klaitman V, Erez O. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *PeerJ* [Internet]. 18 de noviembre de 2014 [citado 7 de octubre de 2019];2:e653. Disponible en: <https://peerj.com/articles/653>
10. Xu Y, Plazyo O, Romero R, Hassan SS, Gomez-Lopez N. Isolation of Leukocytes from the Human Maternal-fetal Interface. *J Vis Exp* [Internet]. 21

de mayo de 2015 [citado 7 de octubre de 2019];(99). Disponible en:
<http://www.jove.com/video/52863/isolation-of-leukocytes-from-the-human-maternal-fetal-interface>

11. Lee SM, Romero R, Lee YJ, Park IS, Park C-W, Yoon BH. Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. octubre de 2012 [citado 7 de octubre de 2019];207(4):337.e1-337.e8. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937812006618>
12. Shamsi U, Hatcher J, Shamsi A, Zuberi N, Qadri Z, Saleem S. A multicentre matched case control study of risk factors for Preeclampsia in healthy women in Pakistan. *BMC Womens Health* [Internet]. diciembre de 2010 [citado 5 de octubre de 2019];10(1). Disponible en:
<https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6874-10-14>
13. Kenny LC, Kell DB. Immunological Tolerance, Pregnancy, and Preeclampsia: The Roles of Semen Microbes and the Father†. *Front Med* [Internet]. 4 de enero de 2018 [citado 7 de octubre de 2019];4. Disponible en:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2017.00239/full>
14. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev* [Internet]. octubre de 2013 [citado 7 de octubre de 2019];71:S18-25. Disponible en: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-lookup/doi/10.1111/nure.12055>
15. Rodríguez Barboza, Héctor, Shimajuko Bautista, Ricardo, Uriol Valverde, Ronald, Rodríguez Lázaro, Herminia, Vera Quipuzco, Miguel. Relación proteína creatinina en orina para el diagnóstico de preeclampsia. *Rev Médica Trujillo* [Internet]. 2015;11(2):16. Disponible en:
<http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/942/872>
16. Moore Simas TA, Crawford SL, Bathgate S, Yan J, Robidoux L, Moore M, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of early preeclampsia onset in high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. julio de 2014 [citado 7 de octubre de 2019];27(10):1038-48. Disponible en:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2013.847415>
17. Rodríguez Barboza, Héctor, Shimajuko Bautista, Ricardo, Lázaro Rodríguez, Herminia. Valor predictivo de la hemoconcentración para el diagnóstico de eclampsia en pacientes con preeclampsia severa. *Rev Médica Trujillo* [Internet]. 2015;11(2):20. Disponible en:
<http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/739>
18. Thangaratinam S, Koopmans CM, Iyengar S, Zamora J, Ismail KMK, Mol BWJ, et al. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and

- fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review: Liver function tests for complications. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. junio de 2011 [citado 7 de octubre de 2019];90(6):574-85. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0412.2011.01112.x>
19. Erez O, Gotsch F, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Kim CJ, et al. Evidence of maternal platelet activation, excessive thrombin generation, and high amniotic fluid tissue factor immunoreactivity and functional activity in patients with fetal death. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. enero de 2009 [citado 7 de octubre de 2019];22(8):672-87. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767050902853117>
 20. Nápoles Méndez, Danilo. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. *MEDISAN* [Internet]. 2016;20(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000400013
 21. The American College of Obstetrician and Gynecologists. Gestacional Hypertension and Preeclampsia. *ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Obstet Gynecol.* 2019;133(1):25.
 22. Hardardottir H. Atypical Presentation of Preeclampsia in High-Order Multifetal Gestations. *Obstet Gynecol* [Internet]. marzo de 1996 [citado 7 de octubre de 2019];87(3):370-4. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0029784495004254>
 23. Castelazo-Morales, Ernesto, Monzalbo-Nuñez, Diana Elena, López-Rioja, Miguel de Jesús, Castelazo-Alatorre, Santiago. Preeclampsia atípica y éxito perinatal: reporte de caso. 82. 2014;1(70-74).
 24. Florencia Covarrubias, Haiek. Preclampsia Atípica. *GINECO* [Internet]. 2014;21(132):18-35. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=105340&id_seccion=3015&id_ejemplar=10221&id_revista=181
 25. Sibai BM, Gordon T, Klebanoff M. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study. *AmJ Obstet Gynecol.* 1995;7.
 26. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. mayo de 2009 [citado 7 de octubre de 2019];200(5):481.e1-481.e7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937808008661>
 27. Stella CL, Sibai BM. Preeclampsia: Diagnosis and management of the atypical presentation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* enero de 2006;19(7):381-6.

28. Rojas-Arias JL, Ortiz-Lopez LD, Orduña-Aparicio WJ, Quintero-Loaiza CA, Acuña-Osorio E, Franco-Hernandez A, et al. Characterization of Atypical Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 18 de febrero de 2015;38(2):119-25.
29. Albayrak M, Ozdemir I, Demiraran Y, Dikici S. Atypical preeclampsia and eclampsia: report of four cases and review of the literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc* [Internet]. 1 de junio de 2010 [citado 8 de marzo de 2020];11(2):115-7. Disponible en: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_13103/JTGGA_11_2_115_117.pdf
30. Zhang H, Zhang Y, Wang Z, Yan J. Platelet count and mean platelet volume predict atypical pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. octubre de 2019;18:29-34.
31. Albayrak M, Ozdemir I, Demiraran Y, Dikici S. Atypical preeclampsia and eclampsia: report of four cases and review of the literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 1 de junio de 2010;11(2):115-7.
32. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Fernández-Ramírez A. Utilidad diagnóstica de la relación neutrófilos/linfocitos en embarazadas con preeclampsia. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. junio de 2018 [citado 8 de marzo de 2020];83(3):257-65. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000300257&lng=en&nrm=iso&tlng=en
33. Sachan R, Patel M, Vandana, Sachan P, Shyam R. Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of nonsevere preeclampsia and severe preeclampsia. *J Curr Res Sci Med* [Internet]. 2017 [citado 8 de marzo de 2020];3(2):79. Disponible en: <http://www.jcrsmed.org/text.asp?2017/3/2/79/222411>
34. Ghelfia A, Lassus M, Diodati S, Hails E. Utilidad del índice neutrófilo/linfocito y del índice polimorfonuclear/monomorfonuclear, en la predicción de preeclampsia. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. Abril 2019; 36(2):63-69
35. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Álvarez F. Preeclampsia. *Revista del Laboratorio Clínico*. Abril 2016; 9 (2):81-89
36. Hidalgo-Carrera J, Linder-Efter C. Combinación de ácido úrico y albúmina sérica como biomarcadores predictivos de preeclampsia severa. *Ginecol Obstet Mex*. Junio 2020; 88(6):357-362.
37. Ramal A. Hipoalbuminemia como marcador pronóstico de pre eclampsia severa [Tesis para optar título de especialista Ginecología y Obstetricia]. Trujillo Perú. Universidad Nacional Trujillo. Facultad de medicina humana; 2012.

38. Hasimoto V. Hipoalbuminemia como predictor de preeclampsia severa. [Tesis para optar título de especialista Ginecología y Obstetricia]. TrujilloPerú. Universidad Privada Antenor Orrego. Facultad de medicina humana; 2013.
39. Crane J, Delaney T. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008; 30:561; author reply 561.

10. ANEXOS

ANEXO 1:

SOLICITUD DE PERMISO PARA EJECUTAR UN PROYECTO DE INVESTIGACION EN EL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO

Dr. Juan Valladolid Alzamora

Director del Hospital Belén de Trujillo

Yo, Javier Ernesto Vásquez Alvarado, identificado con DNI 16736352 maestrando de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, solicita respetuosamente autorización para poder tener acceso a las historias clínicas del distinguido hospital que usted dirige.

El trabajo de investigación titulado “Factores laboratoriales asociados a Preeclampsia Atípica en el Hospital Belén de Trujillo” es un trabajo de investigación de tipo casos y controles, y deseo utilizar para recolección de datos, la observación directa de las historias clínicas del departamento de Gineco-Obstetricia del hospital Belén de Trujillo.

Este proyecto se realizará bajo la asesoría del Dr. Héctor U. Rodríguez Barboza, docente de la facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Desde ya agradezco su disposición, solicitando su autorización para poder llevar a cabo el proyecto.

Anexo copia del trabajo de investigación.

Me despido respetuosamente,

Trujillo, 31 de diciembre del 2018

Javier Ernesto Vásquez Alvarado

DNI 16736352

ANEXO 2:

**SOLICITUD DE CONFORMIDAD DEL COMITÉ DE ÉTICA-UPAO. PARA
EJECUTAR PROYECTO DE INVESTIGACION EN EL HOSPITAL BELEN DE
TRUJILLO.**

Dr. Presidente del comité de ética

UPAO

Yo, Javier Ernesto Vásquez Alvarado, identificado con DNI 16736352: maestrando de la Escuela de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, solicita respetuosamente pronunciamiento de conformidad en el proyecto de investigación titulado “Factores laboratoriales asociados a Preeclampsia Atípica en el Hospital Belén De Trujillo”.

Es un trabajo de investigación de tipo casos y controles, y deseo utilizar para recolección de datos, la observación directa de las historias clínicas del servicio de Gineco-Obstetricia del hospital Belén de Trujillo.

Desde ya agradezco su disposición, solicitando su autorización para poder llevar a cabo el proyecto.

Anexo copia del trabajo de investigación.

Me despido respetuosamente,

Trujillo, 03 de enero del 2019

Javier Ernesto Vásquez Alvarado

DNI 16736352

ANEXO 3:
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Preclampsia Normal: ()

Preclampsia Atípica (Leve o Severa): ()

	Indicación	Resultado
Tipo de preeclampsia	0=Atípica, 1=Leve; 2=Severa	
Edad materna	Edad	
Antecedente de preclampsia típica	0=No; 1=Si	
Ganancia exagerada de peso (>500g en última semana)	0=No; 1=Si	
Creatinina sérica	Valor Creatinina	
Plaquetas	Valor Plaquetas	
Neutrófilos	Valor neutrófilos	
Linfocitos	Valor linfocitos	
Hematocrito	Valor hematocrito	
Volumen plaquetario medio	Valor VPM	
Albúmina sérica	Valor Albúmina sérica	

CONSTANCIA DE ASESORIA

Yo, Dr. Héctor U. Rodríguez Barboza, Profesor de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, hace constar que está asesorando el Proyecto de Investigación Titulado: “Factores laboratoriales asociados a Preeclampsia Atípica en el Hospital Belén de Trujillo”

Del maestrando: Javier Ernesto Vásquez Alvarado identificado con DNI 16736352:

Se expide el presente para los fines convenientes.

Trujillo, 03 de enero del 2019

Dr. Héctor U Rodríguez Barboza