



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**ESCUELA DE MEDICINA**

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:**

**COMPARACIÓN DEL CAMBIO DEL VOLUMEN PLAQUETARIO  
MEDIO Y EL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE PLAQUETAS COMO  
ESTRATEGIA PARA EL PRONÓSTICO DE PREECLAMPSIA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO  
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO**

**MARIANA ANDREA CHANG GARCÍA**

**DR. MARCO ECHEVERRÍA**

**ING. CHRISTIAN CIFUENTES M.Sc Ph.D(c)**

**SAMBORONDÓN-ECUADOR**

**AGOSTO 2016**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

**Samborondón, Agosto 20 del 2016**

Yo, Marco Echeverría, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema “COMPARACIÓN DEL CAMBIO DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE PLAQUETAS COMO ESTRATEGIA PARA EL PRONÓSTICO DE PREECLAMPSIA” presentado por la alumna Mariana Andrea Chang García, egresada de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad “Enrique Ortega Moreira” de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de Diciembre 2015 a Junio 2016 en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor de la Ciudad de Guayaquil.

---

Dr. Marco Echeverría  
Médico Gineco-Obstetra

Samborondón, Agosto 20 del 2016

Yo, Christian Cifuentes De la Portilla, Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, me comprometí como Co-Tutor Voluntario del trabajo de investigación sobre el tema “COMPARACIÓN DEL CAMBIO DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE PLAQUETAS COMO ESTRATEGIA PARA EL PRONÓSTICO DE PREECLAMPSIA” presentado por la alumna Mariana Andrea Chang García, egresada de la carrera de Medicina.

Estando consciente de las condiciones impuestas por la Facultad, brindé mi apoyo metodológico e investigativo en el desarrollo del trabajo, y certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad “Enrique Ortega Moreira” de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

---

Ing. Christian Cifuentes De la Portilla M.Sc. PhD (c)  
Docente de la Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

## **DEDICATORIA**

En primer lugar a Dios, sin El que nada hubiera podido lograr y El que me ha dado la fortaleza para seguir esta carrera y culminarla.

A mis padres, que me han apoyado incondicionalmente a lo largo de los años. Es un verdadero orgullo ser su hija, y esta tesis y este logro va para ustedes.

A mis hermanas, las que han sido mis amigas, segundas madres, confidentes, y las que siempre han estado ahí para ayudarme.

Finalmente, a todas esas personas especiales que forman parte de mi vida y con las que me llena de felicidad compartir este paso.

¡A cumplir una meta más, y a seguir el camino!

## **RECONOCIMIENTO**

A Dios, por darme la capacidad y fortaleza de cumplir este trabajo y culminarlo con éxito.

A mi tutor, Dr. Marco Echeverría, por abrirme las puertas en el hospital y darme las herramientas para lograr el estudio.

A mi cotutor voluntario, Ing. Christian Cifuentes De la Portilla, el que no dudó en ayudarme y apoyarme en esta tesis y brindarme todos sus conocimientos para realizar un buen trabajo. ¡Gracias!

Al Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor, por permitirme realizar el trabajo en sus instalaciones y brindarme los medios para el estudio.

A mi familia y todas las personas especiales en mi vida que me apoyaron en el largo proceso y desarrollo del trabajo.

¡Gracias a Todos!

## ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO 1 .....	3
1.1 ANTECEDENTES .....	3
1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA .....	11
1.3 JUSTIFICACIÓN .....	13
1.4 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS .....	15
1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS .....	16
CAPÍTULO 2 .....	17
2.1 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO .....	17
2.1.2 LA PREECLAMPSIA .....	19
1) FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PREECLAMPSIA .....	21
2) PATOGÉNESIS DE LA PREECLAMPSIA .....	23
3) CONDICIONES ADVERSAS Y COMPLICACIONES DE LA PREECLAMPSIA .....	31
4) PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA .....	33
5) PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA .....	35
6) MANEJO DE LA PREECLAMPSIA .....	36
2.2 LA LEY Y LA SALUD .....	39
CAPÍTULO 3 .....	49
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	49
3.1.1 CONCEPTUALIZACIÓN Y MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	49
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA .....	56
3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	56
3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	57

3.3 INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE INVESTIGACIÓN .....	60
3.4 ASPECTOS ÉTICOS .....	62
CAPÍTULO 4 .....	63
4.1 ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	63
4.2 DISCUSIÓN .....	72
CAPÍTULO 5 .....	79
5.1 CONCLUSIONES .....	79
5.2 RECOMENDACIONES .....	81
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	82
ANEXOS .....	88

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: CONDICIONES ADVERSAS Y COMPLICACIONES DE LA PREECLAMPSIA.....	31
TABLA 2: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES DE ESTUDIO.....	64
TABLA 3: PRESIÓN ARTERIAL PROMEDIO ANTES Y DESPUÉS DE LAS 20 SEMANAS DE GESTACIÓN EN PACIENTES DE ESTUDIO.....	65
TABLA 4: VARIACIÓN EN VALORES DE HEMOGLOBINA EN LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES.....	65
TABLA 5: VALORES DE RECUENTO PLAQUETARIO, VPM Y PDW EN PACIENTES QUE NO DESARROLLARON PREECLAMPSIA.....	66
TABLA 6: VALORES DE RECUENTO PLAQUETARIO, VPM Y PDW EN PACIENTES QUE SÍ DESARROLLARON PREECLAMPSIA.....	66
TABLA 7: COMPARACIÓN DE VALORES OBTENIDOS DE VPM EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS Y EL ACTUAL.....	71
TABLA 8: COMPARACIÓN DE VALORES OBTENIDOS DE PDW EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS Y EL ACTUAL.....	71



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: PORCENTAJE (%) DE PACIENTES QUE DESARROLLARON O NO PREECLAMPSIA.....63

GRÁFICO 2: VARIACIÓN LINEAL EN EL RECUENTO PLAQUETARIO ENTRE AMBOS GRUPOS DE PACIENTES .....67

GRÁFICO 3: VARIACIÓN LINEAL EN EL VPM ENTRE AMBOS GRUPOS DE PACIENTES .....68

GRÁFICO 4: VARIACIÓN LINEAL EN EL PDW ENTRE AMBOS GRUPOS DE PACIENTES .....69

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: ANATOMÍA DE LA PLACENTA MATERNA Y FETAL.....24

FIGURA 2: INVASIÓN DEL ST (SINCITIOTROFOBLASTO) HACIA LOS  
VASOS UTERINOS.....25

FIGURA 3: PLACENTACIÓN NORMAL Y ANORMAL.....26

FIGURA 4: INVASIÓN TROFOBLÁSTICA DE VASOS DECIDUALES...26

## RESUMEN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo propio del embarazo, la cual constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal. Su fisiopatología radica en una placentación insuficiente, lo cual origina una discordancia útero-placentaria, disfunción e injuria endotelial, activación plaquetaria, daños orgánicos que conllevan a un síndrome materno, e incluso afectaciones fetales. Por ello, actualmente se encuentran en estudio varios marcadores bioquímicos, inmunológicos y ecográficos, que permitan un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz. Con base en la activación y consumo plaquetario que ocurre en la patología, surge el presente estudio, que utiliza al Volumen Plaquetario Medio (VPM) y al Ancho de Distribución de Plaquetas (PDW, por sus siglas en inglés) como marcadores objetivos de la función plaquetaria y su estrategia en el pronóstico de la preeclampsia. Mediante la medición de ambas variables en dos ocasiones diferentes durante el período de gestación, se logró evaluar su cambio y variación. Esto permitió demostrar una tendencia favorable en la cual se observó un porcentaje de variación e incremento significativo de ambas variables en las pacientes que desarrollaron preeclampsia en comparación con el grupo que no desarrolló. Dichos resultados sirven de base para futuras investigaciones al mostrar ser marcadores útiles en el pronóstico de la preeclampsia, evaluando siempre a las pacientes de manera integral y en relación con los factores de riesgo propios de cada una de ellas.

## **INTRODUCCIÓN**

La Preeclampsia es un trastorno hipertensivo propio del embarazo, que ocupa cuarto lugar como causa de muerte materna a nivel nacional según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) (1) y la tercera causa de mortalidad materna a nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud (2).

Esta patología se caracteriza por ser de tipo multi-órganica, ya que constituye un aumento en la presión arterial mayor o igual que 140/90 mmHg luego de la semana 20 de gestación, acompañada de proteinuria, edema, alteraciones hepáticas (aumento de enzimas hepáticas), hematológicas (trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada), en la función renal, neurológicas (deterioro del sensorio, confusión, convulsiones). Además, origina alteraciones en el correcto crecimiento y desarrollo del feto. Por todo lo anterior, la preeclampsia constituye una verdadera e importante causa de morbi-mortalidad tanto materna como fetal (3).

Uno de los retos actuales en la medicina es la detección temprana, reconocimiento oportuno y tratamiento eficaz de la preeclampsia. Es por ello que hoy en día se encuentran en estudio numerosos marcadores tanto bioquímicos como inmunológicos y ecográficos, que permitan una detección precoz de esta patología.

La preeclampsia se atribuye a una placentación anómala desde el inicio del embarazo, lo que origina una función placentaria insuficiente, disfunción endotelial materna, hipoxia feto-placentaria, aumento de las

resistencias vasculares periféricas, entre otros. Esto origina un aumento en el consumo de plaquetas, formación de microtrombos, e incluso, una coagulación intravascular diseminada (3) (4).

Estas características fisiopatológicas de la enfermedad, sumado al incremento en el consumo y activación plaquetaria generada por esta, motivaron el presente estudio. Por lo tanto, la presente investigación utiliza al Volumen Plaquetario Medio (VPM) y al Ancho de Distribución de Plaquetas (PDW, por sus siglas en inglés), como marcadores de la función y activación plaquetaria para el pronóstico de la preeclampsia.

Se realizaron dos mediciones en dos instantes de tiempo diferentes durante el periodo de gestación, lo cual permitió evaluar el cambio y variación de los parámetros mencionados. Esta estrategia, distinta a la reportada en la literatura, mostró ser una tendencia favorable para el pronóstico de la preeclampsia en pacientes gestantes de 14 a 40 años del Hospital Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil, Ecuador en un período de 7 meses desde Diciembre 2015 a Junio 2016. Adicionalmente se relacionaron dichos índices con factores de riesgo y variables independientes de las pacientes gestantes con el fin de confirmar la relación reportada entre dichos factores y la enfermedad.

Tomando como guía estudios nacionales, internacionales e investigaciones actuales de la patología, este estudio pretende motivar una nueva idea de investigación, orientada al desarrollo de métodos objetivos de detección, prevención y pronóstico asequible para las pacientes.

## **CAPÍTULO 1**

### **1.1 ANTECEDENTES**

Los trastornos hipertensivos que ocurren durante el embarazo constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, encabezando los índices registrados de causas de muertes maternas tanto a nivel nacional (1), como en los publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2).

Si bien este tipo de trastornos son multisistémicos y de causa desconocida, se los clasifica tomando en cuenta el momento de presentación durante la gestación y sus manifestaciones clínicas más comunes. De forma general, se los divide como aquellos que se presentan antes de las 20 semanas de gestación: Hipertensión arterial crónica e Hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreañadida; y aquellos que se presentan luego de las 20 semanas de gestación: Hipertensión gestacional, Preeclampsia y Eclampsia (3). De éstos, la preeclampsia constituye el trastorno hipertensivo gestacional de mayor importancia debido a las complicaciones que ésta conlleva tanto para la madre como para el feto.

La Preeclampsia, caracterizada por la hipertensión arterial y las características de la enfermedad multi-orgánica como la proteinuria, edema de extremidades, entre otros, afecta del 5 al 10% de todas las gestaciones a nivel mundial, llegando incluso a un 18% en países en vía de desarrollo, resultando en una alta morbilidad y mortalidad materna y feto-neonatal (4). En promedio, 55% de las pacientes con preeclampsia son primigestas o nulíparas, siendo de 6 a 8 veces más susceptibles a

padecer este trastorno que las pacientes multíparas (5).

Se ha encontrado también una alta prevalencia de preeclampsia en pacientes adolescentes. En 88 pacientes estudiadas en el año 2013 en Hospital Materno Infantil Matilde Hidalgo de Procel en Guayaquil, Ecuador (6); 50 de ellas, con edad entre 13 y 17 años, presentaron preeclampsia, la mayoría de ellas primigestas. También en el año 2013 y en el mismo hospital (7), se estudiaron a 113 pacientes entre 13 y 45 años, de las cuales, 102 presentaron preeclampsia. El 30% fueron pacientes entre 14 y 19 años.

Esta patología ha sido atribuida a una placentación anómala, la cual genera una hipoxia e insuficiencia placentaria desde el primer trimestre, resultando en alteraciones hemostáticas como la activación y consumo de plaquetas y el aumento de fibrina. Esto origina un daño endotelial materno y una respuesta inflamatoria sistémica inapropiada. Por ello, la preeclampsia puede manifestarse también con un síndrome fetal, debido a que genera restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios, e hipoxia fetal (3).

El proceso de la placentación empieza al mismo tiempo que la implantación. Sin embargo, no alcanza la madurez hasta la semana 8 de gestación, en la cual comienza a funcionar produciendo hormonas. Hacia la semana 11 de gestación, la placentación se completa y el feto se convierte totalmente dependiente de la placenta. Es por eso que las últimas semanas del primer trimestre constituyen un período crucial para que aparezcan y se desarrollen correctamente las funciones placentarias (8).

Sin embargo, contrario a lo que ocurriría normalmente, las pacientes que desarrollan preeclampsia se caracterizan por presentar una

placentación inhabilitada al final del primer trimestre. Esto concuerda con la teoría de que la formación de una vasculatura utero-placentaria insuficiente, causada por una alteración en la invasión trofoblástica y daño en las arterias espirales maternas, conlleva a un inadecuado flujo sanguíneo al feto, resultando en hipoxia feto-placentaria. Este daño endotelial origina una activación plaquetaria incontrolada, aumento del consumo de plaquetas en la circulación materna e incluso formación de microtrombos, lo cual determina una aceleración en la destrucción de plaquetas en la sangre periférica (8) (9).

La disfunción endotelial en el sistema materno y placentario, que caracteriza a la preeclampsia, se debe además a un desbalance entre los factores angiogénicos y los factores anti-angiogénicos. La balanza se torna a favor de los factores anti-angiogénicos, disminuyendo la concentración de los factores que contribuyen a una placentación normal, dando resultados negativos en el endotelio vascular. Se genera también un desbalance en la liberación y metabolismo de prostaglandinas, con el aumento del Tromboxano A2 (a favor de la agregación plaquetaria) y la disminución de la Prostaciclina, así como una alteración en la síntesis normal del óxido nítrico y aumento de la endotelina (3) (9).

Lo anterior conlleva a que se produzca un aumento en la permeabilidad endotelial, estrés oxidativo, aumento de la resistencia vascular periférica y vasoconstricción. Como consecuencia, se activa el sistema de coagulación en los vasos pequeños y aumenta la agregación plaquetaria. Todos estos factores mencionados se encuentran en exceso en la circulación periférica en las pacientes con preeclampsia, incluso muchas semanas antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas o las alteraciones metabólicas (3) (9). En esta amplia gama se encuentran los biomarcadores inmunológicos, inflamatorios, angiogénicos, anti-angiogénicos y proteínas placentarias. Así como niveles de calcio urinario



y sérico, colesterol, ácido úrico, creatinina (10).

Tomando como ejemplo el Factor de crecimiento placentario (PIGF, por sus siglas en inglés) y Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) como marcadores predictores, éstos actúan como factores angiogénicos a favor de una placentación normal. Sin embargo, han mostrado niveles bajos de concentración en el segundo trimestre en pacientes que desarrollan preeclampsia. La Kinasa de tirosina símil FMS (sFtl-1), factor anti-angiogénico, permanece elevada. Su utilidad en el primer trimestre no ha sido mostrada, y la sensibilidad y especificidad del uso del PIGF como factor predictor en el segundo trimestre es del 32-92.3% y del 51-91%, respectivamente. Su valor predictivo no asciende a más del 65%. Un método que ha mostrado un valor predictivo de 82-88% ha sido la combinación del PIGF y la sFtl-1, cuantificando la relación PIGF/sFtl-1 (11). Sin embargo, el costo del screening de estos factores es elevado y dependiendo de la condición socio-económica de la paciente, no constituye una prueba asequible.

Otros ejemplos de marcadores bioquímicos estudiados son la endoglina soluble (sEng), Proteína placentaria 13 (PP13), Pentraxina 3 (PTX-3), Inhibina, Activina A, Cistatina C, P-Selectina Soluble, Homocisteína, Gonadotropina Coriónica Humana, y Proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) (12). En el caso de la PAPP-A, utilizada en el screening del Síndrome Down en el primer trimestre, por sí sola muestra un valor predictivo de apenas 8-21%. Pero combinada con una ecografía doppler, alcanza hasta un 70% de valor predictivo de preeclampsia (11).

Un marcador ecográfico estudiado ha sido el aumento de la resistencia de la arteria uterina mediante ecografía Doppler usualmente en las semanas 20-24, o incluso 19-23. Aunque alcance una sensibilidad de hasta 60-70%, su valor predictivo no sobrepasa el 20%, y necesita de

un ecografista experimentado para la interpretación, siendo esto un obstáculo para su uso como marcador. Sin contar con que no a todas las pacientes se les realiza un control con ecografía doppler, especialmente a las de más bajos recursos (13).

En el país no se cuenta con todos los marcadores mencionados ya que no todos los laboratorios clínicos los realizan. Además, como se mencionó, son usualmente de costo elevado y por lo tanto, no son asequibles para muchas pacientes de baja condición socio-económica.

Por otro lado, se ha determinado que las plaquetas juegan un rol muy importante en el desarrollo de la preeclampsia (9). El daño endotelial ocasionado por todos los factores mencionados previamente conducen a una activación inmediata de las plaquetas desde el primer trimestre, debido a la insuficiencia placentaria que surge de la placentación anómala.

Una forma de medir la activación plaquetaria es mediante su tamaño, ya que mientras mayor sea éste, mayor será su actividad enzimática, metabólica y trombótica. Esta activación y consumo conlleva a una trombocitopenia, la cual es un signo importante en la preeclampsia. Sin embargo, debe distinguirse de los rangos comunes de trombocitopenia en un embarazo normal, donde el recuento plaquetario disminuye hasta un 10% en el tercer trimestre debido a la hemodilución y estado de hipercoagulabilidad propio de este período (14).

La activación plaquetaria que se encuentra presente desde el primer trimestre del embarazo en pacientes con preeclampsia, no sólo modifica el recuento total de plaquetas sino también la función y los índices plaquetarios. Aquí se encuentran el VPM y el PDW como representantes de la activación plaquetaria. Se ha demostrado que el VPM, cuyos

valores normales se encuentran entre 8.4-12 fL, aumenta durante el embarazo y más aún en las pacientes con preeclampsia. Por otro lado, el PDW representa la heterogeneidad en la morfología plaquetaria, debido al mayor número y tamaño de los pseudópodos, razón por la cual ha sido utilizado como herramienta para evaluar la activación de la coagulación o estados trombóticos. Los valores normales de éste último se encuentran entre 8-14 fL. Ambos índices plaquetarios han mostrado un mayor aumento en pacientes preeclámpticas que en aquellas con embarazo sin complicaciones (14) (15).

Un estudio realizado por Mondal et al. (14) en el año 2014, analizaron tres grupos de pacientes con 28 o más semanas de gestación: pacientes con embarazo sin complicaciones, aquellas con preeclampsia y aquellas con eclampsia. Encontraron que el VPM promedio fue de 10.05 fL y de 11.55 fL en pacientes con embarazo sin complicaciones y preeclampsia, respectivamente. De la misma manera, encontraron un PDW de 11.69 fL y de 14.99 fL en pacientes con embarazo sin complicaciones y preeclampsia, respectivamente.

Dadhich et al. (16) analizaron a 200 pacientes entre la semana 20 y 24 de gestación, encontrando que el aumento del VPM en las pacientes que presentaron preeclampsia fue consistente y determinado de 4 a 6 semanas antes de que se aprecie una elevación en la presión arterial, siendo de 10.8 fL en la semana 20 y aumentando a 15.65 fL hasta el final del embarazo en las pacientes con preeclampsia. A diferencia de aquellas pacientes con embarazo sin complicaciones, las cuales mantuvieron el VPM menor a 10.6 fL hasta el final del embarazo. Se encontró también que el PDW aumentó consistentemente en las pacientes con preeclampsia, siendo indicador de la severidad de la patología. En las pacientes con preeclampsia se encontró en valores de 14.8 fL en la semana 20 de gestación, alcanzando valores de hasta 21.80

hacia el final del embarazo. En aquellas pacientes sin complicaciones, los valores oscilaron entre 12 y 16 fL hasta el final del embarazo.

Un estudio publicado por Ezzat et al. (17) en el año 2014 demostró que el VPM y el PDW fue mayor en las pacientes con preeclampsia, y más aún en las que tenían preeclampsia severa, que aquellas pacientes normotensivas. El valor encontrado de VPM fue de 8.5 fL, 9.8 fL y 11.29 fL en mujeres normotensivas, con preeclampsia leve y preeclampsia severa, respectivamente. Así mismo, el PDW encontrado fue de 11.09 fL, 14.2 fL, y 17.3 fL en pacientes normotensivas, con preeclampsia leve y preeclampsia severa, respectivamente. El valor de corte entre preeclampsia leve y severa que encontraron fue de 10.3 fL para el VPM y de 16.2 fL para el PDW, con una sensibilidad de 87.5% y especificidad de 85.3% para ambos. De la misma manera, el valor de corte para determinar un mal pronóstico en pacientes con preeclampsia severa fue de 12.1 fL para el VPM y de 18.7 fL para el PDW, con una sensibilidad de 83.7% y especificidad de 88.5% para ambos.

En el año 2013, Elsir Mohammed et al. (18) encontraron que las pacientes con preeclampsia en la semana 35 de gestación, presentaban un VPM de 10.6 fL y PDW de 14.3 fL, en comparación con el grupo control que mantuvieron un VPM de 9 fL y PDW de 11.5 fL. Así mismo, Vijaya et al. (4) encontraron un VPM de 10.3 fL y PDW de 15.5 fL en las 82 pacientes con preeclampsia que estudiaron, en comparación con los valores de VPM de 8.6 fL y PDW de 11 fL en el grupo control.

Goncalves Freitas et al. (19) encontraron en 29 pacientes de 36 semanas de gestación con preeclampsia severa, valores de VPM de 9.6 fL y de PDW de 18.6 fL en comparación con los valores de VPM de 9.1 fL y de PDW de 16.8 fL en las pacientes normotensivas y sin complicaciones. Demostraron que los valores de VPM aumentan

aproximadamente 4.6 semanas antes de la aparición de los síntomas, indicando el consumo de plaquetas. Un valor de corte de 9.6 fL para VPM posee 51.72% de sensibilidad y 82.76% de especificidad para la predicción de preeclampsia y su severidad. Así mismo, un valor de corte de 18.3 fL para PDW posee una sensibilidad de 55.17% y 86.21 de especificidad para la predicción y severidad de preeclampsia.

Los estudios presentados constituyen una base para este proyecto debido a que si bien muestran valores tanto del VPM como del PDW incrementados en pacientes con preeclampsia, únicamente los miden en una sola ocasión durante el embarazo, y en todos a partir de la semana 20 de gestación y no antes. Por otro lado, a pesar de que todos ellos logran encontrar valores de corte para los parámetros, no establecen un cambio o variación entre ellos, lo cual es importante ya que permite realizar un seguimiento de la paciente, independientemente de las características de la población. Durante el desarrollo de la investigación se encontraron pacientes con valores de VPM y de PDW similares a los reportados en la literatura, sin embargo, no desarrollaron preeclampsia.

Por otro lado, Kanat-Pektas et al. (8) estudiaron a 200 mujeres gestantes entre las semanas 11 y 14 de gestación en un estudio prospectivo para determinar luego quienes desarrollaron preeclampsia. Determinaron que el VPM tiende a ser mayor entre las semanas 11 y 14 en las pacientes que luego desarrollan preeclampsia, y retraso del crecimiento intrauterino. Valores de 10.5 fL o más de VPM pueden predecir la preeclampsia con una sensibilidad del 66.7% y una especificidad del 63.8%.

A nivel nacional, un trabajo realizado en Cuenca (20) en el año 2013 en el Hospital Vicente Corral Moscoso, donde se estudiaron a 100 pacientes con preeclampsia entre las semanas 37 y 41 de gestación,

demonstró que en el 77.2% de ellas se encontró un aumento del Volumen Plaquetario Medio. 58% de éstas tenían una forma grave de preeclampsia.

Estos dos últimos estudios muestran únicamente valores de VPM y no de PDW, medido en una sola ocasión durante el embarazo. Esta estrategia, al utilizar sólo un índice de la función plaquetaria, limita el alcance y potencial de estos marcadores.

De acuerdo a lo anterior y considerando los estudios internacionales y nacionales, esta tesis propone una novedosa idea de investigación que integra los marcadores plaquetarios como estrategia para el pronóstico de la preeclampsia. Mediante la medición de éstos en dos ocasiones durante el período de gestación, fue posible determinar rangos de variación entre ambos, estableciendo una tendencia característica en el desarrollo o no de preeclampsia.

## **1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA**

La tasa de mortalidad materna a nivel mundial según datos reportados por la OMS en el 2015 (2), es de alrededor de 830 mujeres al día causada por complicaciones que resultan durante el embarazo o el parto, prevenibles mediante un buen control, educación y seguimiento durante la gestación. Sólo en el año 2015 se reportó un total de 303.000 muertes maternas. De las cuales, el 99% corresponde a mujeres en países en desarrollo de América Latina, Asia y África, mayormente de las zonas rurales y comunidades pobres.

La razón de mortalidad materna (RMM) en los países

desarrollados es de 12 por cada 100 mil nacidos vivos, mientras que en los países en desarrollo es de 239 por cada 100 mil nacidos vivos. Esta gran diferencia en los resultados se debe principalmente al mayor número de embarazos que ocurren en los países en desarrollo en comparación con los otros. Gran parte de estos son embarazos adolescentes en edades de 15 años o menores, las cuales están en mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo y muerte tanto materna como fetal (2).

En Ecuador, según resultados del INEC del año 2014 (1), hubo 49.16 muertes maternas por cada 100 mil nacidos vivos. Siendo la preeclampsia, la cuarta causa de mortalidad materna constituyendo el 12% de los casos. Esto concuerda con los resultados de la OMS, la cual agrupa a la preeclampsia y eclampsia como la tercera causa de mortalidad materna (2). Debido a esto, la Preeclampsia, englobada dentro de los trastornos hipertensivos gestacionales en el área de salud materna, forma parte de las prioridades de investigación en salud propuestas por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador en el período del 2013 al 2017 (21).

Uno de los factores de riesgo conocidos para la aparición de la preeclampsia son los extremos de edad. En el país, según reportes del INEC en el año 2012, existe una alta tasa de embarazos adolescentes (22). En ese año, 122,301 mujeres entre los 12 y 19 años tenían al menos un hijo nacido vivo. De cada mil mujeres, 107,20 lo constituían embarazos adolescentes entre la edad de 12 y 19 años. El 75% de éstas eran económicamente inactivas, y el 55% estaban en unión libre. La especial consideración en los embarazos adolescentes no sólo se debe a la inmadurez del sistema reproductor, sino también a los factores psicosociales propios de la edad, que constituyen un riesgo en la gestación. Factores que comúnmente se encuentran en este tipo de

embarazos son el bajo peso y la presencia de anemia, lo que favorece a una placentación anómala e hipoxia feto-placentaria, contribuyendo a la aparición de preeclampsia (23).

En el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor sólo en el área de Terapia Intensiva, según datos reportados en el año 2012, se registraron 2,757 pacientes con preeclampsia. Al mes, al menos unas 25 pacientes ingresan al área de cuidados intensivos con ese diagnóstico. Sin embargo, la mayoría de pacientes que ingresa a ésta área llegan ya en estado crítico y con complicaciones neurológicas o hematológicas graves debido a que son derivadas de otros hospitales o centros de salud (24).

La Preeclampsia, siendo una causa importante de morbi-mortalidad materna a nivel mundial, supone un amplio tema de estudio e investigación para encontrar parámetros que ayuden a predecir su aparición y gravedad, y de esa forma, beneficiar a todas las gestantes. Por ello, esta tesis muestra los resultados de la investigación orientada a encontrar una variación característica en los índices plaquetarios (VPM y PDW), en grupos de edad susceptibles con el fin de desarrollar un método objetivo de detección temprana de la preeclampsia que complemente los métodos diagnósticos clásicos.

### **1.3 JUSTIFICACIÓN**

El número de muertes maternas que ocurren a nivel mundial, según la OMS (2) es de alrededor de 830 mujeres al día; 12 por cada 100 mil nacidos vivos en países desarrollados y hasta 239 por cada 100 mil nacidos vivos en países en desarrollo. A nivel nacional, según el INEC (1) es de 49.16 muertes maternas por 100 mil nacidos vivos.



Este elevado número de muertes maternas está relacionado principalmente a la falta de diagnóstico oportuno de la patología, lo que lleva a que las pacientes ingresen al hospital una vez que el embarazo ya se encuentra en etapas avanzadas, con complicaciones severas tanto maternas como fetales, difíciles de revertir.

En la actualidad, diversos estudios han indagado acerca de los marcadores disponibles que permitan una predicción y prevención de la preeclampsia en los grupos que se encuentran en riesgo. Muchos marcadores bioquímicos sirven de diagnóstico precoz debido a que se encuentran presentes en el suero materno antes de que aparezcan los síntomas (10) (11) (12) (13).

Otros estudios han abordado también a los índices plaquetarios como marcadores de la predicción de preeclampsia. Estos son el VPM y el PDW (8) (9) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20). Sin embargo, todos realizan una única medición de ambos luego de la semana 20 de gestación o bien, antes de la semana 20 pero analizando solo uno de ellos.

Con lo anterior es posible afirmar que aún no se ha desarrollado un método tanto objetivo como asequible para la predicción de la preeclampsia. Por lo tanto, en este estudio se propone evaluar la variación del VPM y del PDW en dos ocasiones diferentes durante el período de gestación, para lograr establecer una tendencia característica en las pacientes que desarrollan preeclampsia.

Los índices plaquetarios propuestos como probables marcadores ofrecen un menor costo para su realización, debido a que son obtenidos de las biometrías hemáticas completas realizadas a las pacientes en sus controles prenatales de rutina. Por ello ofrecen también mayor acceso y

facilidad en su obtención. Además, constituyen un método de interpretación objetiva basándose en los rangos de los valores normales. Esta investigación pretende ser un complemento al análisis de los otros marcadores utilizados en la práctica médica y continuar la línea de investigación dirigida hacia la detección precoz de la preeclampsia.

## **1.4 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el cambio del Volumen Plaquetario Medio y el Ancho de Distribución de Plaquetas como estrategia para el pronóstico de preeclampsia en pacientes gestantes de 14 a 40 años en el Hospital Enrique C. Sotomayor en el período de Diciembre 2015 a Junio 2016.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar los factores de riesgo asociados a la aparición de preeclampsia.
2. Determinar el Volumen Plaquetario Medio (VPM) y el ancho de distribución de plaquetas (PDW) en los diferentes grupos.
3. Comparar los cambios del Volumen Plaquetario Medio y el ancho de distribución de plaquetas y su asociación con el desarrollo de la preeclampsia.
4. Validar el método propuesto mediante una comparación con valores registrados en la literatura.

## **1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS O PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

La variación del Volumen Plaquetario Medio y el Ancho de Distribución de Plaquetas durante el periodo de gestación, es un parámetro significativo para el pronóstico de preeclampsia en pacientes gestantes entre 14 y 40 años de edad.

## **CAPÍTULO 2**

### **2.1 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO**

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo se definen como una presión arterial sistólica de 140 mmHg y/o presión arterial diastólica igual o mayor que 90 mmHg en dos ocasiones diferentes y con más de 4 horas entre ambas, o bien, una única presión arterial diastólica de 110 mmHg. Pueden ocurrir en mujeres que padezcan de hipertensión arterial primaria o secundaria previo al embarazo, o en pacientes que desarrollan hipertensión de novo en la segunda mitad del embarazo (25) (26).

Por lo cual, las recomendaciones para la medición de la presión arterial de la paciente gestante serán (26):

1. La presión arterial debe ser medida con la paciente en posición sentada y con el brazo a la altura del corazón.
2. Usar un tensiómetro de tamaño adecuado.
3. Si la presión arterial es consistentemente mayor en uno de los brazos, usar siempre el valor más alto obtenido.
4. Se debe utilizar un esfigmomanómetro de mercurio, aneroide, o uno automático u oscilómetro validado para preeclampsia. Si no se ha validado el esfigmomanómetro se puede sobreestimar la presión arterial medida.
5. Cuando en la oficina no hay elevación severa de la presión arterial y no se sospecha de preeclampsia, se puede realizar una medida ambulatoria de presión arterial para confirmar la elevación de la misma.

Por lo visto, los trastornos hipertensivos gestacionales se

clasifican con base en el momento de su presentación y a las manifestaciones asociadas. Resultando en:

Trastornos hipertensivos gestacionales que se presentan antes de las 20 semanas de gestación, desde la concepción:

- Hipertensión arterial crónica

Presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg diagnosticada antes de la concepción o durante las primeras 20 semanas de gestación, la cual no es atribuible a enfermedad trofoblástica y que no se resuelve luego de las 12 semanas posparto. Cuando el diagnóstico se da durante las primeras 20 semanas de gestación, pero no hay proteinuria o manifestaciones sistémicas y se resuelve en el posparto, se la considera una “hipertensión transitoria del embarazo” (27) (28).

- Hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreañadida

Proteinuria mayor o igual que 300 mg/24 horas de reciente aparición en mujer hipertensa o agravamiento de las cifras de proteinuria luego de las 20 semanas de gestación, o bien, empeoramiento de valores de presión arterial o hipertensión arterial refractaria, y/o desarrollo de síndrome HELLP, y/o aparición de síntomas neurológicos, y/o edema o congestión pulmonar, en una paciente ya diagnosticada de hipertensión arterial (26) (27).

Trastornos hipertensivos que ocurren luego de las 20 semanas de gestación:

- Hipertensión gestacional

Cifras de presión arterial mayores o iguales a 140/90 mmHg en dos tomas separadas por seis horas entre sí, cuya aparición se da luego de

las 20 semanas de gestación y por primera vez en el embarazo, en ausencia de proteinuria. Las cifras de presión arterial suelen normalizarse en las 12 semanas posparto, aunque cuando no lo hacen, se realiza el diagnóstico de hipertensión arterial crónica (27) (28).

- **Preeclampsia-Eclampsia:**

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo propio del embarazo, y que se presenta luego de las 20 semanas de gestación, comúnmente hacia el término del embarazo. Se define como un trastorno multi-orgánico donde hay un aumento de la presión arterial y proteinuria de nueva aparición. Eclampsia se define cuando hay la aparición nueva de convulsiones en una paciente con preeclampsia. Puede ocurrir antes, durante o luego del parto. Es muchas veces precedida por signos premonitores como hiperreflexia o síntomas como cefalea, aunque puede ocurrir en ausencia de ambos (28).

### **2.1.2 LA PREECLAMPSIA**

La preeclampsia es el trastorno hipertensivo gestacional más común. Originalmente fue definida como una elevación de la presión arterial sistólica igual o mayor que 140 mmHg y/o elevación de la presión arterial diastólica igual o mayor que 90 mmHg en dos ocasiones diferentes con al menos 4 horas de separación, sobreimpuesta a una enfermedad de base o de nueva aparición luego de las 20 semanas de gestación, acompañada de proteinuria de nueva aparición. Sin embargo, suele presentarse una elevación de la presión arterial en ausencia de proteinuria pero con signos multi-sistémicos indicativos de la severidad de la patología, por lo que se la denomina un trastorno multi-orgánico (26) (28).

En ausencia de proteinuria, la preeclampsia se define como un aumento de la presión arterial luego de las 20 semanas de gestación, acompañado de trombocitopenia (recuento plaquetario menor a 100,000 microlitros), alteración en la función hepática (aumento de las transaminasas a dos veces su valor normal), dolor en epigastrio, alteración en la función renal (creatinina mayor a 1.1 mg/dL), edema pulmonar, y/o alteraciones visuales o cerebrales de nueva aparición (27) (28).

La proteinuria se diagnostica cuando hay un valor igual o mayor que 300 mg en 24 horas o una razón de proteína/creatinina mayor a 3 (cada uno medido como mg/dL) en una sola prueba de orina. Las tirillas reactivas de orina para detectar proteínas en una muestra de manera rápida, sugieren el diagnóstico de proteinuria cuando el resultado es igual o mayor que 1+. Sin embargo, pueden dar falsos negativos o falsos positivos por lo que deben usarse cuando la sospecha de preeclampsia es baja. Una vez establecido el diagnóstico de proteinuria no es necesario repetir el examen diagnóstico (26) (28).

Adicionalmente, preeclampsia severa debe definirse como aquella preeclampsia que se complica con una o más de las características de severidad o posibles complicaciones que aumentan la morbilidad y riesgo de mortalidad tanto materna como fetal, por lo que advierten una pronta terminación del embarazo. Dichas características indicativas de una forma severa de preeclampsia son (26) (27) (28):

- Presión arterial sistólica igual o mayor que 160 mmHg y/o presión arterial diastólica igual o mayor que 110 mmHg en dos ocasiones al menos con 4 horas de diferencia, mientras la paciente se encuentra en reposo.
- Trombocitopenia (recuento plaquetario menor que 100,00/microlitros)
- Alteración en la función hepática demostrada por un aumento de dos

veces el valor normal de las transaminasas y/o dolor persistente en epigastrio e hipocondrio derecho que no responde a la medicación.

- Alteración renal progresiva (creatinina igual o mayor que 1.1 mg/dL o aumento de los valores basales de creatinina en el doble)
- Edema pulmonar
- Congestión visual o cerebral de nueva aparición

### **1) Factores de Riesgo asociados a la preeclampsia:**

- Nuliparidad, triplica el riesgo de preeclampsia (5) (29).
- Obesidad. Un IMC mayor a 35 duplica el riesgo de preeclampsia, mientras que con un IMC menor a 20, el riesgo disminuye. La obesidad provoca una expansión del volumen sanguíneo, aumento del gasto cardíaco, mayor demanda metabólica, y conlleva por sí sola a aumentar la presión arterial (27).
- Gestación múltiple. Los embarazos gemelares duplican el riesgo de preeclampsia, probablemente por la sobredistensión del miometrio y aumento de la masa placentaria y vellosidades coriónicas que condiciona una alteración trofoblástica y de hipoxia feto-placentaria (27).
- Edad materna menor a 20 años y mayor a 35 años. Los extremos de edad aumentan el riesgo de preeclampsia. Los embarazos adolescentes poseen un riesgo inherente a la inmadurez del sistema reproductor y a los factores psicosociales propios de la edad. El riesgo de preeclampsia aumenta un 30% por cada año adicional luego de los 34 años (7).
- Raza afroamericana e hispana (20).
- Preeclampsia previa, ya que al haber padecido preeclampsia en un primer embarazo, el riesgo se duplica hasta 7 veces en el embarazo



siguiente (20).

- Antecedentes familiares de preeclampsia, ya que el riesgo es de 4 a 5 veces mayores cuando hay antecedentes de un familiar de primer grado con historia de preeclampsia (20).
- Tiempo entre gestaciones. Mientras mayor es el intervalo de tiempo entre una gestación y la siguiente, mayor es el riesgo de padecer preeclampsia (29).
- Nueva pareja sexual o bien, poco tiempo con la nueva pareja sexual. Sus características como factores de riesgo para preeclampsia aún se encuentra en estudio, se dice que es debido a la poca sensibilización a los antígenos paternos que ocasiona una respuesta inmunológica materna disregulada, lo que aumenta el riesgo de la patología (27) (29).
- Diabetes mellitus tipo 1 y 2. El riesgo es hasta cuatro veces mayor en estas pacientes debido a la disfunción endotelial, microangiopatía, y aumento del estrés oxidativo propia de la patología de base, que condiciona a una placentación anómala e insuficiencia feto-placentaria (10) (20).
- Hipertensión crónica preexistente. Aumenta el riesgo de que aparezca una preeclampsia sobreañadida y que ésta tenga mayor tasa de morbilidad y mortalidad perinatal y de partos prematuros. El daño vascular ya existente por la enfermedad de base contribuye a una insuficiencia en la oxigenación del trofoblasto, placentación insuficiente, y mayor vasoconstricción debido a una mayor sensibilidad a la noradrenalina, sin mencionar que estas pacientes tienen un peor pronóstico (10) (20) (28).
- Enfermedad renal crónica o nefropatías, ya que al afectarse los vasos renales hay aumento de las resistencias vasculares en todo el organismo, afectando también la vasculatura uterina (10) (20) (28).
- Síndrome anti-fosfolipídico. La presencia de los anticuerpos anticardiolipina, y anticoagulante lúpico aumentan el riesgo de

preeclampsia debido al estado pro-trombótico de base. Hay un estado de hipercoagulabilidad propio de la patología, con aumento de la activación plaquetaria y deterioro de la fibrinólisis, trombosis venosas y arteriales y abortos a repetición. Esto conllevaría a una placentación anómala desde el inicio, con riesgo de afectación importante de la vasculatura utero-placentaria e isquemia (10) (20) (30).

- Dislipidemias, debido a que contribuyen al estrés oxidativo y disfunción endotelial y generalmente acompañan a otras patologías de base (27).

## **2) Patogénesis de la preeclampsia:**

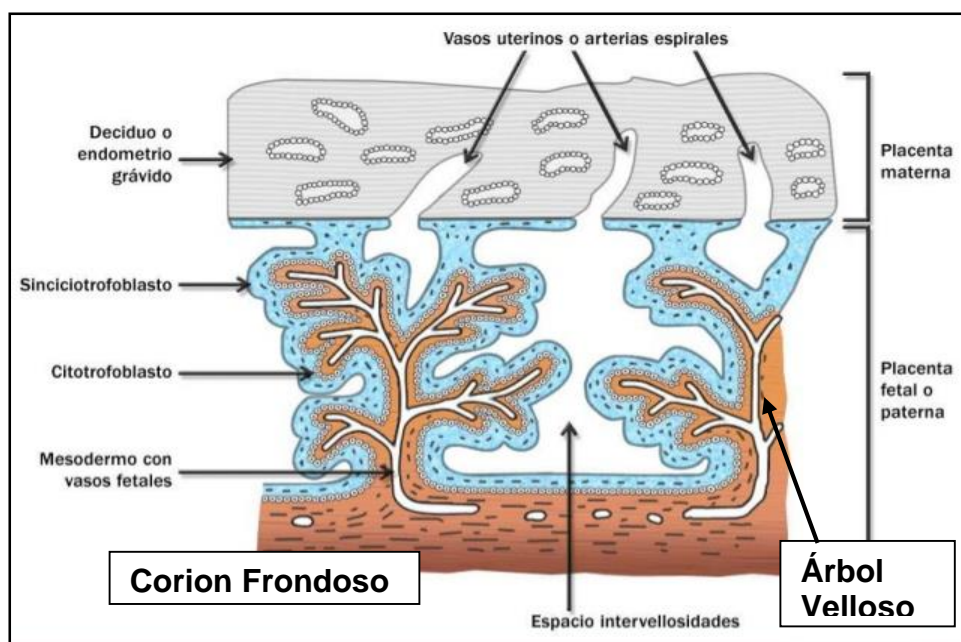
La preeclampsia resulta como un desequilibrio o discordancia entre el aporte útero-placentario y la demanda fetal, lo que conlleva a las manifestaciones sistémicas maternas y fetales (26).

La patología se entiende como un síndrome materno-fetal que se compone de dos estadios. En el primero, que ocurre en el primer trimestre, hay una placentación anómala con alteraciones trofoblásticas. Esto conlleva a un segundo estadio, en donde hay un estrés oxidativo placentario que desencadena un síndrome clínico de retraso en el crecimiento fetal, liberación de factores placentarios, respuesta inflamatoria y activación endotelial; es decir, el síndrome clínico de la preeclampsia (27).

Los factores tanto maternos, como fetales y placentarios que juegan un rol en el desarrollo de la preeclampsia son:

- *Implantación de la placenta con invasión trofoblástica anormal:*

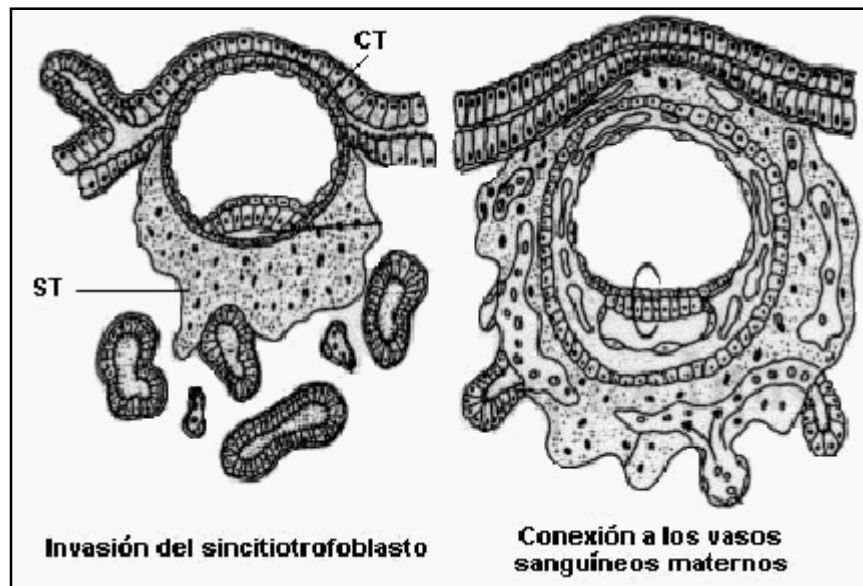
Este factor es a lo que se ha referido como una placentación anómala. La placenta constituye una interfase materno-fetal, la cual representa un sitio de tolerancia activa contra el embrión (31). Ésta tiene dos componentes: uno fetal constituido por el corion frondoso formado por los citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos, y uno materno compuesto por la decidua basal o endometrio materno. El contacto entre ambos ocurre mediante el árbol veloso placentario, ya que de los ápices de éste y de las extravellosidades, provienen los trofoblastos que invadirán las arterias uterinas maternas en la decidua (32), como se observa en la Figura 1.



**Figura 1:** Anatomía de la Placenta Materna y Fetal, adaptada de la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, La Placenta y la Barrera Placentaria (33).

Es importante recordar de dónde provienen estos elementos. Luego de la fecundación, uno de los estadios embrionarios tempranos es el blastocisto. El cual se compone de una cavidad (blastocelo) rodeado por una capa de células (trofoblasto). El trofoblasto es el que permite la

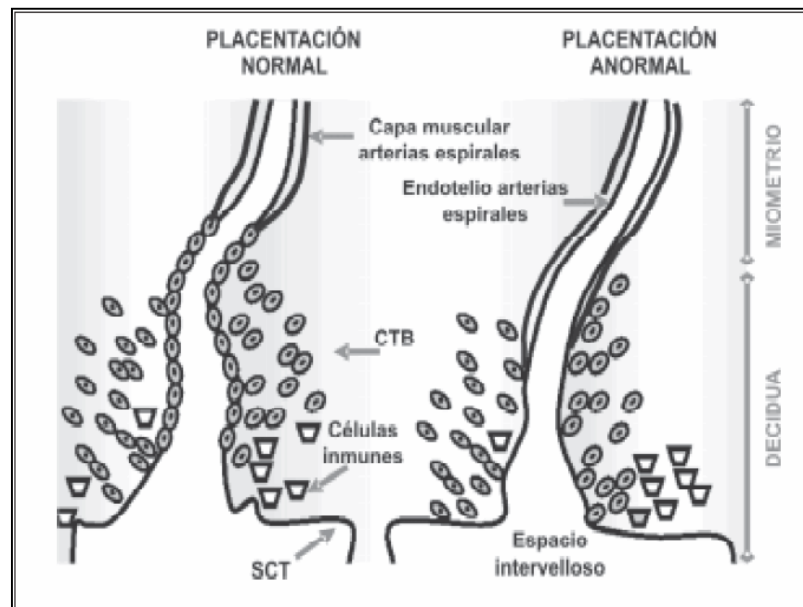
implantación del embrión en el útero, y se divide a su vez en dos capas: el sincitiotrofoblasto (capa externa) y el citotrofoblasto (capa interna). El sincitiotrofoblasto avanza erosionando el endometrio, y el citotrofoblasto forma el árbol velloso placentario o vellosidades coriónicas, ya que da lugar también a un corion liso y uno frondoso, que forma la cara fetal de la placenta (34). Esto se observa en la Figura 2.



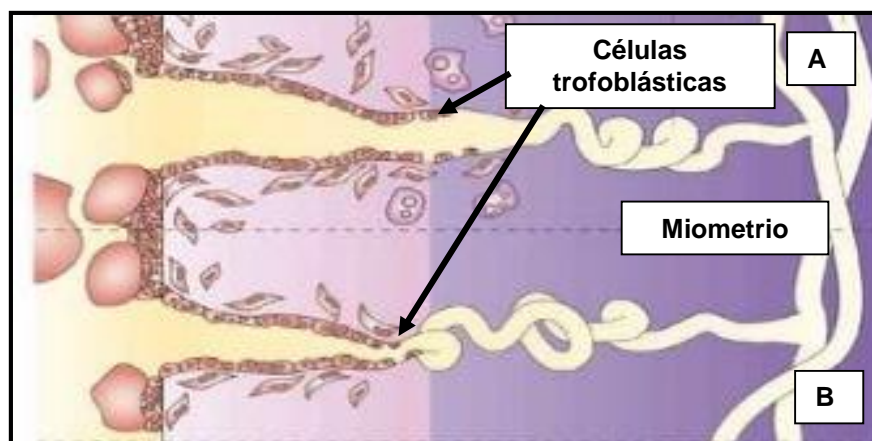
**Figura 2:** Invasión del ST (Sincitiotrofoblasto) hacia los vasos uterinos. CT (Citotrofoblasto) capa interna que dará lugar a las vellosidades coriónicas y corion frondoso. Adaptada de la Universidad Autónoma de Madrid, Estructuras extraembrionarias y Placenta (34).

Bajo condiciones normales, en las primeras etapas de la implantación placentaria ocurre lo que se denomina una remodelación de las arterias espirales uterinas. Es decir, los citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos provenientes de los ápices de las vellosidades coriónicas y los extravelosos, invaden las paredes de las arterias uterinas, reemplazando el endotelio vascular y capa muscular con trofoblastos endovasculares en la decidua, e intersticiales hasta el nivel del miometrio. Este remodelado, tanto endotelial como intersticial, crea vasos con amplio lumen dilatado y baja resistencia vascular. Sin

embargo, en la preeclampsia, ocurre la placentación anómala. Es decir, la invasión trofoblástica es incompleta. Únicamente en la decidua hay invasión y remodelado por los trofoblastos endovasculares, pero no hay remodelado a nivel de los vasos intersticiales y en el miometrio, como se observa en Figura 3 (35). Por ello, su diámetro es menor que en los vasos en una placenta normal, resultando en un vaso de poco calibre y alta resistencia vascular (27) (32). Esto se puede observar en la Figura 4.



**Figura 3:** Placentación normal y anormal. Tomada de: El embarazo humano, paradigma biológico de tolerancia y adaptación (35).



**Figura 4:** Invasión trofoblástica de vasos deciduales; adaptada de Marcadores Bioquímicos Predictores de Preeclampsia (13). Donde en el

lado A, podemos observar un vaso uterino en una placentación normal, con remodelado trofoblástico hasta el miometrio, de amplio calibre y baja resistencia. En el lado B, observamos un vaso uterino en preeclampsia, donde no hay un correcto remodelado, y hay un vaso de poco calibre y alta resistencia.

El lumen estrecho de los vasos resultantes impide un correcto flujo placentario. La perfusión disminuida conlleva a un estado hipóxico permanente, que libera residuos placentarios (debris) propios de la acumulación de proteínas plasmáticas y células espumosas bajo el endotelio vascular, incitando a una respuesta inflamatoria sistémica (27).

- *Mala tolerancia y adaptación inmunológica entre los tejidos maternos, placentarios y fetales:*

Es conocido que desde el momento de la fecundación, ocurre una sensibilización a los antígenos de origen paterno y fetal. Es por eso que en embarazos subsiguientes con la misma pareja, hay ya esa tolerancia antigénica e inmunológica y cierta “protección” contra los antígenos paternos. Sin embargo, cuando hay un embarazo luego de pocos contactos sexuales o con una nueva pareja, hay aumento del riesgo del rechazo inmunológico (27) (29).

Otro aspecto de adaptación inmunológica materno-fetal se da tanto a nivel local como sistémico. La cara materna de la placenta, la decidua, cuenta con células asesinas naturales o células NK (por su denominación “Natural Killer” en inglés) que liberan citoquinas o células que regulan la función del sistema inmune. Específicamente, liberan la interleukina 8 y quimiocinas, tipos de citoquinas, que interactúan con receptores específicos en las células del trofoblasto, los cuales a su vez, estimulan su invasión y remodelación de los vasos. Igualmente, estimulan

la liberación de factores de crecimiento como lo son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y el factor de crecimiento placentario (PIGF, por sus siglas en inglés), los cuales son angiogénicos y permiten que se establezca la circulación placentaria. Sin embargo, éstas células NK no ejercen su actividad citotóxica debido a que expresan receptores inhibitorios KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors, por sus siglas en inglés) que se unen a moléculas parte del sistema de histocompatibilidad (HLA-C, HLA-E y HLA-G) expresadas por células del trofoblasto. Estas moléculas no expresan los antígenos clásicos de histocompatibilidad, sino otros no clásicos que inducen a la tolerancia inmunológica y bloquean la citotoxicidad de las células NK. Por ello, al interactuar los antígenos no clásicos de histocompatibilidad propios del trofoblasto con los receptores inhibitorios de superficie de las células NK, se induce a una adaptación inmunológica. Adicionalmente, a nivel sistémico, hay un aumento de los linfocitos Th2 que contribuyen a una inmunidad humoral, y disminución de los linfocitos Th1, que son los que estimulan la secreción de citoquinas y una respuesta de inmunidad celular y retardada (32) (36).

Sin embargo, en la preeclampsia, ocurre una falla en la adaptación inmunológica tanto a los antígenos paternos, como a los factores locales y sistémicos de inmunidad. Los antígenos de histocompatibilidad HLA-C, HLA-E y HLA-G se encuentran expresados de manera reducida por parte de los trofoblastos, por lo que también contribuyen no solo a la citotoxicidad de las células NK deciduales, sino también a una disminución en la liberación de los factores angiogénicos: quimiocinas, VEGF, PIGF. Además a nivel sistémico, la balanza Th1/Th2 se torna a favor de los Th1, aumentando la respuesta a la inmunidad celular y retardada (27).

- *Mala respuesta adaptativa maternal a los cambios cardiovasculares e*

*inflamatorios del embarazo: Activación Endotelial:*

Luego de que ocurre la placentación insuficiente, se producen una serie de cambios inflamatorios, donde aumenta la producción de factores anti-angiogénicos, metabólicos y mediadores inflamatorios que provocan el daño endotelial. Se produce una leucocitosis a nivel materno y producción de citoquinas como interleuquinas y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés). Estas citoquinas favorecen al estrés oxidativo mediante la producción de radicales libres y peróxidos de lípidos que injurian las células endoteliales originando una alteración en la producción de óxido nítrico y balance de prostaglandinas dando lugar a un aumento en la vasoconstricción. Además, dichos mediadores inflamatorios activan la coagulación microvascular que se manifiesta mediante una disminución en el recuento plaquetario por su consumo y activación y aumentan la permeabilidad capilar, salida de líquido al espacio intersticial y disminución de la presión oncótica que se manifiesta con edema y proteinuria (27) (28). Es por esto que se ha estudiado el posible uso de antioxidantes como forma de prevenir la preeclampsia, por ejemplo la Vitamina E, C, Beta-carotenos. Sin embargo no se ha probado su éxito en la prevención de la patología (28).

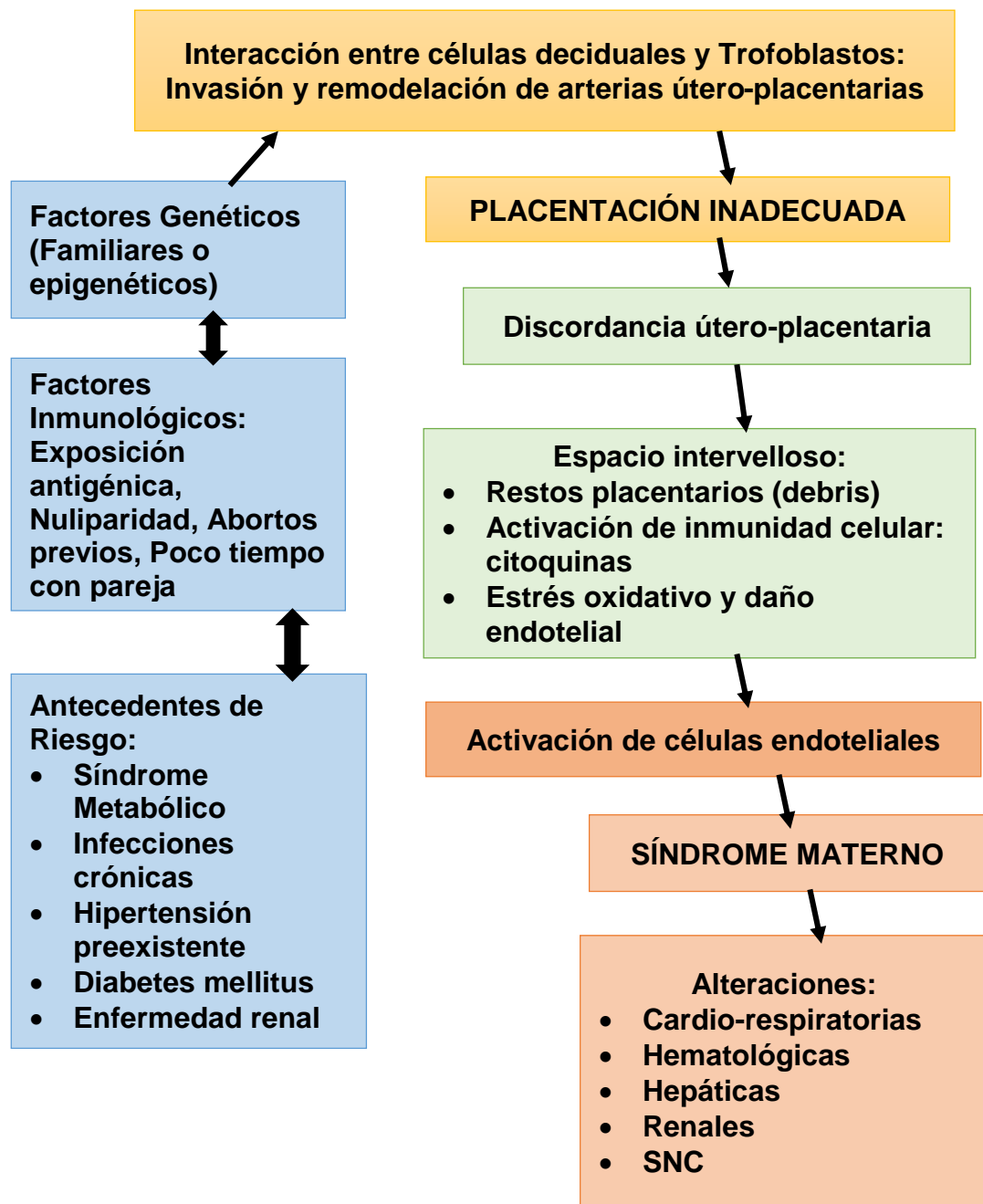
El aumento en la vasoconstricción debido a la disminución de óxido nítrico, desbalance de prostaglandinas y citoquinas y coagulación microvascular, produce un aumento en la resistencia vascular con la consecuente hipertensión. Adicionalmente, debido al daño tisular, existen depósitos de plaquetas y fibrinógeno sub-endoteliales que conducen a las consecuencias características de la preeclampsia: daño estructural de los vasos que conllevan a una disminución del flujo sanguíneo, originando isquemia de tejidos vecinos, hemorragias y daño en órganos blancos (26) (27).

Adicionalmente se ha atribuido la patogénesis de la patología a



predisposición genética o variables genéticas como polimorfismos, interacciones entre genes, y entre genes y el ambiente, entre otros. Pero, no se han encontrado resultados definitivos (27).

Todo lo anteriormente dicho se puede resumir en el siguiente diagrama adaptado de la Guía de Enfermedades Hipertensivas Gestacionales de la Sociedad Canadiense de Ginecólogos y Obstetras (26):



### 3) Condiciones adversas y complicaciones de la preeclampsia:

Las condiciones adversas de la preeclampsia se definen como aquellos signos y síntomas maternos, resultados alterados de laboratorio y condición fetal alterada, que preceden a las complicaciones severas propias de la patología y que advierten una terminación pronta del embarazo (26). Dichas condiciones y complicaciones se resumen la siguiente tabla, adaptada de la Sociedad Canadiense de Ginecología y Obstetricia y del libro de Ginecología de Williams (26) (27):

**Tabla 1: Condiciones adversas y complicaciones de la Preeclampsia**

<b>SISTEMA AFECTADO</b>	<b>CONDICIÓN ADVERSA</b>	<b>COMPLICACIÓN SEVERA</b>
<b>Sistema Nervioso Central</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas visuales</li> <li>• Cefalea</li> </ul> (Pérdida de la capacidad auto-regulatoria cerebral y vasoespasmo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eclampsia</li> <li>• Leucoencefalopatía posterior reversible</li> <li>• Desprendimiento de retina</li> <li>• Accidente isquémico transitorio</li> </ul>
<b>Cardio-Respiratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saturación de oxígeno menor que 97%</li> <li>• Disnea</li> <li>• Dolor torácico</li> <li>• Aumento del gasto cardíaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión severa no controlada</li> <li>• Saturación de oxígeno menor que 90%</li> <li>• Intubación</li> <li>• Edema pulmonar</li> <li>• Necesidad de soporte inotrópico</li> <li>• Infarto de miocardio</li> </ul>
<b>Hematológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoconcentración</li> <li>• Leucocitosis</li> <li>• Recuento plaquetario bajo (menor que 100,000/<math>\mu</math>L)</li> <li>• INR elevado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de transfusión de hemocomponentes</li> <li>• Plaquetas menor a 50,000/<math>\mu</math>L</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signos de hemólisis</li> </ul>	
<b>Renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevación de creatinina sérica</li> <li>• Elevación de ácido úrico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de diálisis</li> <li>• Injuria renal aguda</li> </ul>
<b>Hepático</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos o náuseas</li> <li>• Elevación de transaminasas, LDH, bilirrubina</li> <li>• Albúmina plasmática baja</li> <li>• Dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunción hepática</li> <li>• Hematoma hepático</li> <li>• Ruptura hepática</li> </ul>
<b>Feto-Placentario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligohidramnios</li> <li>• Retardo en el crecimiento intrauterino</li> <li>• Latido cardíaco fetal no tranquilizante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desprendimiento placentario con compromiso materno y/o fetal</li> <li>• Óbito fetal</li> </ul>

Además de las complicaciones nombradas, una que puede presentarse y que constituye un alto riesgo de mortalidad es el Síndrome HELLP, por las siglas de sus características clínicas en inglés (37). Éste se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática (H), elevación de las enzimas hepáticas (EL) y plaquetas bajas (LP). Hasta un 20% de las pacientes con preeclampsia pueden presentar este síndrome en el tercer trimestre de embarazo (70% de los casos) o durante las primeras 48 horas del puerperio (30% de los casos). Dentro de las complicaciones maternas más graves que pueden surgir de este síndrome se encuentran la insuficiencia renal aguda, hemorragia cerebral, ruptura hepática y coagulación intravascular diseminada. Como complicación fetal importante está la muerte perinatal (38).

#### 4) **Predicción de preeclampsia:**

El método predictivo ideal es aquel que permita un diagnóstico oportuno y tratamiento preventivo eficaz de la patología, basándose siempre en la incidencia y prevalencia de la preeclampsia según el medio. Hasta la actualidad, tanto los marcadores predictivos disponibles desde el primer trimestre, como aquellos que se realizan en el segundo y tercer trimestre han dado resultados prometedores, pero necesitan de mayor estudio y confiabilidad para demostrar verdaderamente su beneficio (39). Ninguno por sí solo ha demostrado ser lo suficientemente exacto como para probar su utilidad clínica (26).

- *Medición de la resistencia de la arteria uterina con el uso de la ecografía Doppler como marcador predictivo:*

Ha sido un método ampliamente estudiado, y que ha mostrado resultados favorables en la predicción de preeclampsia en etapas tempranas. Se observa un aumento de la resistencia vascular uni o bilateral en las arterias uterinas, o bien, índices pulsátiles aumentados o la persistencia de un notch u onda diastólica uni o bilateral. Sin embargo, aunque puede llegar a tener una sensibilidad de 87.5% y especificidad de 93.75%, su valor predictivo no es confiable y es dependiente del operador. Debe utilizarse siempre como método de estudio de la circulación materno-fetal, pero en conjunto con otros marcadores predictivos (40).

- *Biomarcadores para la predicción de preeclampsia:*

Posibles biomarcadores utilizados han sido proteínas angiogénicas como el PIGF y VEGF, y proteínas antiangiogénicas como la endoglina soluble y la tirosina kinasa soluble sFlt-1. Han demostrado estar alterados en el suero materno semanas e incluso meses antes de que aparezcan los síntomas de la preeclampsia (28).

La proteína sFlt-1 antiangiogénica ha mostrado su concentración más alta de 4 a 5 semanas antes de que aparezcan los síntomas clínicos de la patología. Debido a esto, no puede usarse únicamente esta proteína como marcador predictivo a inicios del embarazo. Por otro lado, el PIGF comienza a disminuir de 9 a 11 semanas previo a la aparición de los síntomas y llega a una etapa de aceleración en su decremento durante las 5 semanas previas a que inicien los síntomas y signos (28). Adicionalmente, un método que ha probado ser de mayor utilidad es la medición de la razón sFlt-1/PIGF. Estudios han mostrado que dicha razón posee una sensibilidad de 94% en gestaciones menores de 34 semanas y sensibilidad de 89.5% en gestaciones mayores de 34 semanas, junto con una especificidad de 99% para gestaciones tempranas y de 95% para gestaciones tardías (41). Así mismo, la razón PIGF/endoglina soluble ha mostrado en estudios una sensibilidad del 100% y especificidad del 98% en preeclampsia de inicio temprano. Sin embargo, el costo de los marcadores disponibles es alto y no han probado ser del todo útiles como marcadores predictivos o validados como generadores de alto beneficio (28).

Otra de las proteínas usada como marcador predictor ha sido la Proteína Placentaria 13, la cual ha mostrado tener menor concentración en el primer trimestre, en aquellas gestaciones que desarrollarán preeclampsia luego en el embarazo (28). La proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG) también han sido estudiadas como métodos de estudio predictivos para preeclampsia, aunque requieren de mayor investigación. Se ha encontrado que los valores de PAPP-A se encuentran disminuidos durante el primer trimestre de las pacientes que luego desarrollan preeclampsia, en comparación con aquellas que no desarrollan la enfermedad (42).

El ácido úrico y las purinas también han sido estudiados como

marcadores de la preeclampsia durante el primer trimestre. La disfunción endotelial e injuria desencadena la liberación de restos placentarios (debris) y fragmentos celulares que pasan a la circulación y a ser metabolizados por el pulmón e hígado para formar compuestos como las purinas y ácido úrico. Por todo aquello, se han estudiado como posibles marcadores de fácil acceso para la predicción de preeclampsia, pero que sin embargo, necesitan de mayor confiabilidad y estudio (43).

La alteración en la función endotelial, activación plaquetaria y alteración en la coagulación han llevado también al estudio de índices plaquetarios como marcadores predictores de la preeclampsia. Al haber una injuria endotelial, existe una activación plaquetaria que origina su consumo y unión al sitio del daño, por lo que la médula ósea al tratar de compensar dicho suceso, crea plaquetas de manera apresurada resultando en células de tamaño grande y con gran diferencia del mismo entre unas y otras. Esto se mide mediante el Volumen Plaquetario Medio (VPM), el cual aumenta a medida que aumenta el tamaño plaquetario, y el Ancho de Distribución de Plaquetas (PDW, por sus siglas en inglés) el cual indica la heterogeneidad entre los tamaños de las células. El PDW constituye un marcador más confiable debido a que no se altera fácilmente. Ambos índices indican una actividad plaquetaria aumentada y mayor producción de plaquetas por parte de la médula ósea como compensación (44) (45).

Todos estos marcadores requieren de mayor estudio que pruebe una predicción confiable de la preeclampsia y un beneficio tanto materno como fetal.

## **5) Prevención de la preeclampsia**

- *Uso de aspirina a dosis bajas:*

En pacientes con historia de preeclampsia en embarazos

anteriores o historia de partos pretérmino, o bien, algún factor de riesgo importante, se sugiere el uso de aspirina a dosis bajas de 60-80 mg diarios. Ha demostrado tener un efecto protector en ciertos casos al actuar como anti-agregante plaquetario bloqueando al tromboxano A<sub>2</sub>, prostaglandina a favor de la agregación de plaquetas y vasoconstricción, aunque no disminuye la incidencia de la enfermedad (3) (28).

- *Uso de antioxidantes y suplementación con Vitamina C y E:*

Si bien ocurre un aumento en el estrés oxidativo y producción de radicales libre en la preeclampsia, no se recomienda el uso de antioxidantes, Vitamina C y E como prevención de la patología ya que no han mostrado beneficio alguno materno o fetal (26) (28).

- *Suplementación con calcio:*

En pacientes con baja ingesta de calcio (menos que 600 mg/día) se recomienda el uso de suplementos de calcio de al menos 1 gramo al día como prevención de preeclampsia, mostrando casos favorables (3) (26).

- *Dieta y cambios en estilo de vida:*

Tanto la restricción de calorías en pacientes obesas como la disminución de la sal en la dieta no han mostrado mayores beneficios en la prevención de preeclampsia. De la misma manera, no hay evidencia suficiente que demuestre que el reposo o bien, el ejercicio moderado diario, prevengan la aparición de la patología. En pacientes con preeclampsia y amenaza de un parto pre-término el reposo puede mostrar beneficios, aunque no está demostrado del todo su beneficio (28) (46).

## **6) Manejo de la preeclampsia**

El primer objetivo en el manejo de la preeclampsia es el beneficio de la madre y el feto, y el segundo, la terminación del embarazo en el

momento adecuado para el feto, de manera que éste no requiera de cuidado intensivo prolongado (28).

Como manejo inicial en el momento del diagnóstico, se deben realizar pruebas de laboratorio que incluyan un hemograma completo, pruebas de función hepática y renal, la evaluación de proteinuria, e indagar acerca de características severas o condiciones adversas de la preeclampsia. Se debe realizar una monitorización de la presión arterial y se le indica a la paciente que lleve una dieta regular, sin restricción de sal o calorías, y que acuda a emergencias en caso de algún signo de severidad. De la misma manera, realizar una ecografía obstétrica y/o Doppler para evaluar el estado fetal (peso y crecimiento), índice de líquido amniótico, perfil biofísico fetal, pruebas sin estrés, entre otros (28) (46).

Sin embargo, en caso de existir una ruptura prematura de membranas, pérdida severa de líquido amniótico, desprendimiento de placenta, o alguna otra condición agravante tanto fetal como materna, se recomienda terminar el embarazo sea cual fuere la semana de gestación y por la vía más apropiada dependiendo de la condición materno-fetal, posición fetal, semanas de gestación, etc. De manera general, en embarazos menores de 34 semanas siempre se considerará un manejo expectante, debido a que mejora la condición fetal en el momento del nacimiento, siempre y cuando el estado materno-fetal lo permita. Se realiza un monitoreo estricto y maduración pulmonar fetal con el uso de corticoides como Betametasona 12 mg/ día por dos días, o Dexametasona 6 mg/12 horas por dos días (3). Adicionalmente, en caso de existir una preeclampsia con características severas o no en una paciente con 37 semanas de gestación o más, se recomienda no un manejo expectante, sino la terminación del embarazo (3) (28).

Por otro lado, el uso de medicamentos antihipertensivos en pacientes con preeclampsia sin características severas o que mantengan



una presión arterial sistólica menor que 160 mmHg y/o una presión arterial diastólica menor que 110 mmHg no ha demostrado tener resultados beneficiosos en la disminución de la progresión de la patología, por lo que no se recomienda su uso (28). Sin embargo, en pacientes con comorbilidades o factores de riesgo de importancia, sí se recomienda el uso de antihipertensivos para mantener la presión arterial en cifras entre 140-159/100-109 mmHg o menor a estas. Dichos medicamentos son (3) (26):

- *Labetalol*: 100-400 mg dos o tres veces al día por vía oral (máximo 1200 mg/día). Es un bloqueante de los receptores alfa y beta adrenérgicos, por lo que disminuye las resistencias vasculares periféricas, y bloquea el efecto simpático reflejo en el corazón (20).
- *Nifedipino*: es un antagonista de los canales de calcio. Su dosis es de 10-20 mg tres veces al día por vía oral (máximo 60 mg/día) o preparación XL de liberación lenta de 20-60 mg por vía oral (máximo 120 mg/día).
- *α-Metil-Dopa*: 250-500 mg dos o cuatro veces al día por vía oral (máximo 2 gramos/día).

Cuando la presión arterial es igual o superior que 160 mmHg en la presión sistólica y/o 110 mmHg en la presión diastólica es obligatorio el uso de medicamentos antihipertensivos, siendo éstos (26):

- *Nifedipino*: 5-10 mg por vía oral cada 30 minutos
- *Hidralazina*: dosis inicial de 5 mg IV, seguida de 5-10 mg IV cada 30 minutos, o 0.5-10 mg/hora IV hasta un máximo de 20 mg IV. Produce una acción directa sobre el músculo liso de las arteriolas, disminuyendo las resistencias periféricas, con la consecuente vasodilatación (20).
- *Labetalol*: dosis inicial de 20 mg IV, luego 20-80 mg IV cada 30 minutos hasta un máximo de 300 mg IV y luego cambiar a vía oral.

De igual manera, cuando existe una preeclampsia severa con presión arterial igual o mayor que 160/100 mmHg, alteraciones visuales,

cerebrales, dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho, cefaleas, o plaquetas menor que 100,000/ $\mu$ L, se recomienda el uso del Sulfato de Magnesio como profilaxis para la Eclampsia (26) (28). Debido a que disminuye la secreción y sensibilidad a la acetilcolina, posee propiedades como neuroprotector fetal, estabilizador de los potenciales de membrana neuronal, y disminución de la despolarización de las células de músculo liso, por lo que se ha observado que disminuye el riesgo de eclampsia en las pacientes con preeclampsia severa (3).

La dosis del Sulfato de Magnesio debe ser una dosis inicial de 4 gramos IV diluidos en 80 cc de Solución Salina y pasar en 20 a 30 minutos, continuando luego con una dosis de mantenimiento de 1 gramos/hora diluyendo 5 ampollas de sulfato de magnesio en 450 cc de Solución Salina. En caso de que la paciente ya presente eclampsia, la dosis inicial sería de 6 gramos IV diluidos en 70 cc de Solución Salina en 20-30 minutos, continuando con una dosis de 1.5-2 gramos/hora de mantenimiento o 10 ampollas en 400 cc de Solución Salina (3). Se debe estar siempre atento con el uso del Sulfato de Magnesio en caso de que aparezca una disminución de la frecuencia respiratoria, de los reflejos osteo-tendinosos y de la diuresis. El antídoto en caso de intoxicación sería Gluconato de Calcio 1 gramo IV lentamente hasta que comience la respiración autonómica (20).

## **2.2 LA LEY Y LA SALUD**

El presente trabajo de investigación cumple con el marco normativo que rige la organización y vida del país, cumpliendo con la perspectiva de una concepción integral de salud y una visión integradora de todo el marco constitucional, según la Constitución de la República del Ecuador aprobada en el 2008. Los artículos que se relacionan con dicho trabajo se detallan a continuación.

Teniendo en cuenta el antecedente de un Sistema Nacional de Salud fragmentado en el país; junto a los problemas evidentes en la salud sexual y reproductiva en la mujer, y la atención al alto porcentaje de embarazos adolescentes por el impacto en las condiciones de vida y salud en este grupo poblacional, se destaca:

La Constitución de la República, el Plan Nacional de Desarrollo para el Buen Vivir 2009- 2013, la Agenda Social de Desarrollo Social y los Objetivos del Milenio, fueron los principales instrumentos normativos que guiaron la construcción del manual del Modelo de Atención Integral Familiar, Comunitario e Intercultural de Salud – MAIS / MAIS-FCIS, en el año 2012 según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador para la garantía de los derechos de salud.

El MAIS-FCI asume el concepto de salud dado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Constitución de 1948, define salud como el estado de completo bienestar físico, mental, espiritual, emocional y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. La salud implica que todas las necesidades fundamentales de las personas estén cubiertas: afectivas, sanitarias, nutricionales, sociales y culturales (47).

### **2.3.1 Marco legal y Normativo del Sector Salud**

De la Constitución de la República del Ecuador (48),

Cap. II, Sección 7

Art. 32.- “DERECHOS DEL BUEN VIVIR” La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros

que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional”.

El Plan Nacional para el Buen Vivir, en concordancia con los mandatos constitucionales define objetivos, políticas y metas prioritarias que en salud, destacamos (47):

Objetivo 3 “Aumentar la esperanza y calidad de vida de la población”: plantea políticas orientadas al cuidado y promoción de la salud; a garantizar el acceso a servicios integrales de salud: el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica; el reconocimiento e incorporación de las medicinas ancestrales y alternativas.

En la Política 3.1 Promover prácticas de vida saludable en La población.

En la Política 3.2 Fortalecer la prevención, el control y la vigilancia de la enfermedad, y el desarrollo de capacidades para describir, prevenir y controlar la morbilidad.

En la Política 3.4 Brindar atención integral a las mujeres y a los grupos de atención prioritaria, con enfoque de género, generacional, familiar, comunitario e intercultural.

Para cumplir con las siguientes metas del Plan Nacional del Buen Vivir 2009-2013 (47):

- Disminuir en 35% la mortalidad materna al 2013
- Reducir en 25% el embarazo adolescente al 2013

- Aumentar al 70% la cobertura de parto institucional público al 2013
- Reducir en un 35% la mortalidad neonatal precoz al 2013
- Disminuir al 3,9% el bajo peso al nacer en niños y niñas al 2013

### **2.3.2 Grupos de población**

Se establece de los grupos de población a quienes se les entregará la atención (47):

La definición de los grupos poblacionales se sustenta en los siguientes criterios:

- Individuos y familias considerando las necesidades de acuerdo al ciclo vital
- Grupos prioritarios establecidos en la Constitución de la República,
- Grupos expuestos a condiciones específicas de riesgo laboral, ambiental y social.

Ciclos de vida:

Las atenciones en salud, se entrega a las personas y las familias considerando las especificidades y necesidades de cada grupo etario y con enfoque de género, garantizando una atención integral durante todo el ciclo vital:

Grupos de edad:

- Niñez 0 a 9 años: Recién nacido de 0 a 28 días; 1 mes a 11 meses; 1 año a 4 años; 5 años a 9 años
- Adolescencia 10 a 19 años: Primera etapa de la

adolescencia de 10 a 14 años; Segunda etapa de la adolescencia de 15 a 19 años

- Adultos/as 20 a 64 años: Adulto joven: 20 a 39 años; Adulto 40 a 64

### **2.3.3 Ley Orgánica de Salud**

Art. 6.- Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública: 3. Diseñar e implementar programas de atención integral y de calidad a las personas durante todas las etapas de la vida y de acuerdo con sus condiciones particulares (47):

Dentro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, en el mejoramiento de las condiciones de salud:

Objetivo 4: Reducir la mortalidad en los niños menores de cinco años, la meta es la reducción en las dos terceras partes, entre 1990 y 2015, la mortalidad en menores de cinco años.

Objetivo 5: Mejorar la Salud Materna: la meta es reducir un 75% la tasa de mortalidad materna entre 1990 y el 2015 y lograr el acceso universal a la salud reproductiva.

### **2.3.4 Grupos de atención prioritaria, libertad y salud**

De la Constitución de la República del Ecuador (48):

Capítulo III Derechos de las personas y grupos de atención prioritaria:

Art. 35.- Las personas adultas mayores, niñas, niños y adolescentes, mujeres embarazadas, personas con discapacidad,

personas privadas de libertad y quienes adolezcan de enfermedades catastróficas o de alta complejidad, recibirán atención prioritaria y especializada en los ámbitos público y privado. La misma atención prioritaria recibirán las personas en situación de riesgo, las víctimas de violencia doméstica y sexual, maltrato infantil, desastres naturales o antropogénicos. El Estado prestará especial protección a las personas en condición de doble vulnerabilidad.

#### Sección cuarta

##### Mujeres embarazadas

Art. 43.- El Estado garantizará a las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia los derechos a:

1. No ser discriminadas por su embarazo en los ámbitos educativo, social y laboral.
2. La gratuidad de los servicios de salud materna.
3. La protección prioritaria y cuidado de su salud integral y de su vida durante el embarazo, parto y posparto.
4. Disponer de las facilidades necesarias para su recuperación después del embarazo y durante el periodo de lactancia.

#### Sección quinta

##### Niñas, niños y adolescentes

Art. 44.- El Estado, la sociedad y la familia promoverán de forma prioritaria el desarrollo integral de las niñas, niños y adolescentes, y asegurarán el ejercicio pleno de sus derechos; se atenderá al principio de su interés superior y sus derechos prevalecerán sobre los de las demás personas. Las niñas, niños y adolescentes tendrán derecho a su desarrollo integral, entendido como proceso de crecimiento, maduración y despliegue de su intelecto y de sus capacidades, potencialidades y aspiraciones, en un entorno familiar, escolar, social y comunitario de

afectividad y seguridad. Este entorno permitirá la satisfacción de sus necesidades sociales, afectivo-emocionales y culturales, con el apoyo de políticas intersectoriales nacionales y locales.

Art. 45.- Las niñas, niños y adolescentes gozarán de los derechos comunes del ser humano, además de los específicos de su edad. El Estado reconocerá y garantizará la vida, incluido el cuidado y protección desde la concepción. Las niñas, niños y adolescentes tienen derecho a la integridad física y psíquica; a su identidad, nombre y ciudadanía; a la salud integral y nutrición; a la educación y cultura, al deporte y recreación; a la seguridad social; a tener una familia y disfrutar de la convivencia familiar y comunitaria; a la participación social; al respeto de su libertad y dignidad; a ser consultados en los asuntos que les afecten; a educarse de manera prioritaria en su idioma y en los contextos culturales propios de sus pueblos y nacionalidades; y a recibir información acerca de sus progenitores o familiares ausentes, salvo que fuera perjudicial para su bienestar. El Estado garantizará su libertad de expresión y asociación, el funcionamiento libre de los consejos estudiantiles y demás formas asociativas.

#### Capítulo sexto: Derechos de libertad

Art. 66.- Se reconoce y garantizará a las personas: 10. El derecho a tomar decisiones libres, responsables e informadas sobre su salud y vida reproductiva y a decidir cuándo y cuántas hijas e hijos tener.

Art. 69.- Para proteger los derechos de las personas integrantes de la familia: 1. Se promoverá la maternidad y paternidad responsables; la madre y el padre estarán obligados al cuidado, crianza, educación, alimentación, desarrollo integral y protección de los derechos de sus hijas e hijos, en particular cuando se encuentren separados de ellos por cualquier motivo. 4. El Estado protegerá a las madres, a los padres y a



quienes sean jefas y jefes de familia, en el ejercicio de sus obligaciones, y prestará especial atención a las familias disgregadas por cualquier causa.

## TITULO VII (48)

### REGIMEN DEL BUEN VIVIR

#### Capítulo primero: Inclusión y equidad

#### Sección Segunda

#### Salud

Art. 359.- El sistema nacional de salud comprenderá las instituciones, programas, políticas, recursos, acciones y actores en salud; abarcará todas las dimensiones del derecho a la salud; garantizará la promoción, prevención, recuperación y rehabilitación en todos los niveles; y propiciará la participación ciudadana y el control social.

Art. 362.- La atención de salud como servicio público se prestará a través de las entidades estatales, privadas, autónomas, comunitarias y aquellas que ejerzan las medicinas ancestrales alternativas y complementarias. Los servicios de salud serán seguros, de calidad y calidez, y garantizarán el consentimiento informado, el acceso a la información y la confidencialidad de la información de los pacientes. Los servicios públicos estatales de salud serán universales y gratuitos en todos los niveles de atención y comprenderán los procedimientos de diagnóstico, tratamiento, medicamentos y rehabilitación necesarios.

Art. 363.- El Estado será responsable de: 1. Formular políticas públicas que garanticen la promoción, prevención, curación, rehabilitación y atención integral en salud y fomentar prácticas saludables en los ámbitos familiar, laboral y comunitario. 2. Universalizar la atención en salud, mejorar permanentemente la calidad y ampliar la cobertura. 3.

Fortalecer los servicios estatales de salud, incorporar el talento humano y proporcionar la infraestructura física y el equipamiento a las instituciones públicas de salud. 4. Garantizar las prácticas de salud ancestral y alternativa mediante el reconocimiento, respeto y promoción del uso de sus conocimientos, medicinas e instrumentos. 5. Brindar cuidado especializado a los grupos de atención prioritaria establecidos en la Constitución. 6. Asegurar acciones y servicios de salud sexual y de salud reproductiva, y garantizar la salud integral y la vida de las mujeres, en especial durante el embarazo, parto y postparto. 7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales. 8. Promover el desarrollo integral del personal de salud.

### **2.3.5 La Ley y la Confidencialidad**

Cumpliendo con los reglamentos legales, bajo lo establecido en el Art. 18 de la Constitución de la República del Ecuador, todas las personas, en forma individual o colectiva, tienen derecho a (48):

1. Buscar, recibir, intercambiar, producir y difundir información veraz, verificada, oportuna, contextualizada, plural, sin censura previa acerca de los hechos, acontecimientos y procesos de interés general, y con responsabilidad ulterior.

2. Acceder libremente a la información generada en entidades públicas, o en las privadas que manejen fondos del Estado o realicen funciones públicas. No existirá reserva de información excepto en los casos expresamente establecidos en la ley. En caso de violación a los

derechos humanos, ninguna entidad pública negará la información.

Art. 20.- El Estado garantizará la cláusula de conciencia a toda persona, y el secreto profesional y la reserva de la fuente a quienes informen, emitan sus opiniones a través de los medios u otras formas de comunicación, o laboren en cualquier actividad de comunicación.

## **CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA**

### **3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: TIPO DE INVESTIGACIÓN, ALCANCE, LUGAR**

La investigación es de tipo prospectivo y correlacional, en la cual se recolectarán datos de los pacientes a partir de la fecha de inicio del mismo. Adicionalmente, se buscará medir la relación entre las variables de interés a través de estadísticos adecuados para el tipo de variables y datos recolectados. El estudio es también de tipo longitudinal, debido a que se realizarán varias mediciones de las variables a analizar entre Diciembre 2015 a Junio 2016. El alcance de este proyecto está orientado a identificar una relación o asociación entre el Volumen Plaquetario Medio (VPM) y el Ancho de Distribución de Plaquetas (PDW por sus siglas en inglés) con el desarrollo de preeclampsia, en pacientes atendidas en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil, Ecuador.

#### **3.1.1 CONCEPTUALIZACIÓN Y MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

Las variables identificadas que permitirán el alcance correlacional del estudio mediante la medición y vinculación de las mismas, son:

##### **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- Recuento Plaquetario
- VPM
- PDW
- Hemoglobina
- Factores de riesgo asociados con la preeclampsia:
  - Índice de masa corporal (IMC)
  - Presión arterial
  - Gestas previas
  - Menarquia
  - Edad de inicio de vida sexual

**Variable Dependiente:**

- Preeclampsia

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN DENTRO DEL ESTUDIO</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>FUENTE</b>
<i>Variables Independientes</i>				
<b>Recuento Plaquetario</b>	La disminución en el número de plaquetas indica su consumo.	Cuantitativa Discreta	Rangos normales entre 150,000-400,000 Trombocitopenia: <150,000 Grave: <100,000	Determinación de los valores de plaquetas obtenidos en las Biometrías Hemáticas Completas realizadas en los controles a las pacientes, publicadas en el sistema usado por el Laboratorio Clínico del Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor
<b>VPM</b>	Indicador de alta actividad y consumo plaquetario, debido al daño endotelial materno	Cuantitativa Continua	Rangos Normales 8.5-12 fL	Determinación de los valores de VPM obtenidos en las Biometrías Hemáticas Completas realizadas en los

	presente.			controles a las pacientes, y publicadas en el sistema usado por el Laboratorio Clínico del Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor
<b>PDW</b>	Índice Plaquetario que representa una alta actividad plaquetaria y heterogeneidad en el tamaño plaquetario.	Cuantitativa Continua	Rangos Normales 8-14 fL	Determinación de los valores de PDW obtenidos en las Biometrías Hemáticas Completas realizadas en los controles a las pacientes, y publicadas directamente en las máquinas de análisis de muestras de sangre en el Laboratorio Clínico del Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor

<p><b>Hemoglobina</b></p>	<p>Hemoproteína de la sangre encargada de captar el oxígeno y transportarlo. Un valor bajo en el momento en que inicia el embarazo y/o durante el primer trimestre constituye un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia, ya que contribuye a una hipoxia feto-placentaria.</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Rango normal 11-14 g/dL Anemia (Hb baja) en primer trimestre: &lt; 11 g/dL Anemia (Hb baja) en segundo y tercer trimestre: &lt; 10.5 g/dL</p>	<p>Determinación de los valores de hemoglobina en las Biometrías Hemáticas Completas realizadas en los controles a las pacientes, y publicadas en el sistema usado por el Laboratorio Clínico del Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor</p>
<p><b>Factores de riesgo asociados con la</b></p>	<p>Factores de riesgo tradicionalmente considerados en la práctica médica al</p>	<p>IMC: Cuantitativa Continua</p>	<p>Valor del IMC: &lt; 18.5 = Peso Bajo 18.5 – 24.9 = Peso normal</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMC: su cálculo se realiza con base en los datos de la paciente registrados en la historia clínica.</li> </ul>



<b>Preeclampsia</b>	desarrollo de la preeclampsia.	Presión arterial, gestas previas, menarquia y edad de inicio de vida sexual: Cuantitativa Discreta	25 a 29.9 = Sobrepeso 30 – 34.9 = Obesidad Grado 1 35 – 39.9 = Obesidad Grado 2 Igual o mayor a 40 = Obesidad Grado 3  Valor de la presión arterial:  Normal < 140/90 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial: se tomará del registro de la paciente en cada consulta.</li> <li>• Gestas previas, menarquia y edad de inicio de la vida sexual: se medirán mediante las encuestas realizadas a las pacientes.</li> </ul>
---------------------	--------------------------------	--	---	--

<b>Variable Dependiente</b>				
<b>Preeclampsia</b>	Trastorno hipertensivo gestacional de alta morbi-mortalidad materno fetal en el medio, que se caracteriza por aumento de la presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg luego de la semana 20 de gestación, acompañada de proteinuria, edema, y alteraciones hematológicas, hepáticas y/o neurológicas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Diagnóstico mediante los criterios: aumento de la presión arterial > 140/90 mmHg, Proteinuria > 300 mg/24 horas, y/o síntomas clínicos y/o alteraciones metabólicas.

### **3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA, CRITERIOS DE INCLUSIÓN, CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

La población (N) la constituyen todas las pacientes femeninas y en período de gestación, entre las edades de 14 y 40 años.

La muestra (n) la constituyen todas aquellas pacientes gestantes entre las edades de 14 y 40 años que asistan a la atención médica en la consulta externa de adultas y de adolescentes y que pertenezcan al grupo G7C en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor durante los meses de Diciembre 2015 a Junio 2016.

La muestra cumple con los siguientes criterios de selección:

#### **Criterios de inclusión:**

1. Edad entre 14 y 40 años:

##### *Justificación:*

En el país, cada día aumentan los embarazos en pacientes entre 12 y 19 años (primera y segunda etapa de la adolescencia), registrándose también una alta incidencia en pacientes mayores de 35 años (22). Ambos grupos de edades reciben atención en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor. Tanto los grupos de edad menores de 20 años, así como de 35 años y mayores (extremos de vida) presentan un riesgo duplicado de padecer preeclampsia (23).

2. Embarazo con feto único:

*Justificación:*

Todo embarazo con feto único posee menor riesgo de padecer preeclampsia que un embarazo gemelar o con dos o más fetos. El riesgo de padecer preeclampsia se duplica en el embarazo gemelar. Por ello, constituirían una desviación en el tema de investigación (27).

3. Pacientes que asistan a la consulta externa de adultas y adolescentes y que pertenezcan al grupo G7C entre los meses de Diciembre 2015 a Junio 2016 en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor.
4. Pacientes que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado entregado.

**Criterios de exclusión:**

1. Enfermedades sistémicas como Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, y/o Enfermedad renal crónica o nefropatías.

*Justificación:*

Las pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 poseen mayor riesgo de padecer preeclampsia y una forma más severa debido a la disfunción endotelial, microangiopatía y estrés oxidativo que origina la patología de base. De la misma manera, la hipertensión arterial crónica ya existente condiciona un daño vascular previo y aumento de la vasoconstricción periférica, aumentando el riesgo de la preeclampsia y la mortalidad perinatal. La enfermedad renal crónica o nefropatías afectan los vasos renales y la vasculatura de todo el organismo, incluyendo la uterina. Todas estas patologías condicionan por sí mismas una alteración de base para que se desarrolle una placentación anómala e insuficiente. Por ello,

el tema a investigar perdería utilidad y confiabilidad (20) (27).

## 2. Enfermedad convulsiva o epilepsia previa

### *Justificación:*

Las crisis epilépticas en una paciente gestante permanecen sin cambios hasta en un 60%, pero pueden aumentar hasta en un 20%, debido al mayor estrés psíquico y físico y a la disminución en la concentración de los fármacos anti-epilépticos en el organismo por el aumento de volumen de distribución. La enfermedad epiléptica de base determina un embarazo de riesgo debido a que puede haber exacerbación de las crisis o condicionar a una complicación obstétrica como lo es la preeclampsia y eclampsia, desviando el criterio de severidad (49).

## 3. Síndrome HELLP

### *Justificación:*

El Síndrome HELLP se da como complicación de alta mortalidad y morbilidad en pacientes con preeclampsia severa y eclampsia. En ocasiones, estas pacientes debutan con esta complicación y es en dicho momento en donde se realiza el diagnóstico de preeclampsia o eclampsia (37) (38). La alteración sistémica de base condicionada por la preeclampsia, conlleva a una serie mayor de complicaciones que desviarían a las pacientes y al objetivo general del estudio.

## 4. Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

### *Justificación:*

Patología que se define por la tríada de anemia hemolítica microangiopática no autoinmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Ocurre una microangiopatía trombótica sistémica como aquella que ocurre en la preeclampsia, pero de predominio en los vasos intrarrenales. Es una enfermedad extremadamente rara, cuya etiología es una disregulación del complemento debido a mutaciones genéticas o bien, formación de auto-anticuerpos (50). Debido a que la fisiopatología de base es similar a la que ocurre en la preeclampsia por el daño a nivel microvascular, consumo plaquetario, hemólisis, etc. se debe tener siempre en cuenta esta entidad, ya que su manejo y pronóstico es muy diferente de aquellas pacientes que padezcan preeclampsia.

5. Abortos recurrentes, antecedente patológico personal de preeclampsia, o retraso en el crecimiento uterino

*Justificación:*

Tanto los abortos recurrentes como el antecedente de preeclampsia y/o retraso en el crecimiento uterino, hacen referencia a una placentación anómala e insuficiencia placentaria, hipoxia feto-placentaria, y las consecuencias propias de todo ello. Por eso, aumenta el riesgo de preeclampsia y estos antecedentes desviaría la utilidad del tema de estudio.

6. Síndrome antifosfolipídico

*Justificación:*

Las pacientes que padecen de síndrome anti-fosfolipídico poseen una circulación elevada de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Esto condiciona un estado pro-trombótico de base, hipercoagulabilidad, y aumento de la agregación plaquetaria con

deterioro de la fibrinólisis. Esto determina el origen de una placentación anómala con riesgo de isquemia subsecuente. Por todo lo que ocurre en esta patología, hay mayor riesgo de preeclampsia. Sin embargo, el tema de estudio perdería confiabilidad debido al antecedente de base en caso de desarrollarse preeclampsia (30).

## 7. Anomalías cromosómicas o congénitas fetales

### *Justificación:*

Los embarazos con alteraciones cromosómicas o congénitas fetales constituyen embarazos de riesgo desde el inicio, siendo más propensos a complicaciones posteriores. Factores tanto inmunológicos como inflamatorios y proteínas placentarias están circulantes en mayor cantidad, lo que condiciona un riesgo para la aparición de preeclampsia, y marcadores como los que se pretende estudiar no fueran de utilidad (28).

El muestreo realizado es de tipo no probabilístico por conveniencia. Con base en los criterios de selección, la muestra seleccionada para el trabajo de investigación fue de 84 pacientes.

## **4.3 INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN**

Los instrumentos utilizados para la recolección de datos del estudio fueron en primer lugar, las encuestas. Previo a la toma de datos mediante encuestas, se probó la confiabilidad y validez de las mismas mediante un análisis por criterio y la aplicación de una prueba piloto. Se realizaron encuestas a un grupo de pacientes de la población, elegidas

al azar en el día en que se realizó la prueba. Posteriormente se analizaron las dificultades en la interpretación, errores, entre otros, llegando a una versión final evaluada con expertos en el área, validando así el instrumento por contenido.

La encuesta consiste en 7 preguntas en su mayoría de tipo cerradas. Éstas indagan acerca de la edad de la paciente, número de gestaciones previas, menarquia, antecedentes, entre otras cosas, para determinar las variables agrupadas dentro de los factores de riesgo propios de las pacientes del medio local.

Previo a la realización de encuestas por parte de las pacientes, éstas firmaron un consentimiento informado, en el cual se reitera la confiabilidad y anonimidad de las mismas, estableciendo que los datos serán manejados únicamente por el investigador y con fines académicos.

Además de las encuestas, se analizó las historias clínicas de las mismas pacientes en el sistema de registro de datos *Medical Integrated System* (MIS) de IBM, que utiliza el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor. De aquí se extrajeron los datos de las variables de IMC, presión arterial, antecedentes de importancia y resultados de ecografías, así como el desarrollo o no de la preeclampsia o alguna complicación en el embarazo.

Las variables bioquímicas que se miden mediante exámenes de laboratorio: recuento plaquetario, VPM, PDW y hemoglobina, se determinaron mediante el reporte registrado en el MIS y las pruebas realizadas en el laboratorio clínico del hospital.



Todos los datos obtenidos se anotaron en una hoja de cálculo en Microsoft Excel®, para luego ser analizados minuciosamente, tabulados y mostrados en gráficos y tablas. Además, se realizó el análisis del coeficiente de correlación de Pearson, que complementa la estadística descriptiva tradicional. Una vez obtenidos los resultados se validó los mismos mediante una comparación con valores obtenidos en la literatura.

### **3.4 ASPECTOS ÉTICOS**

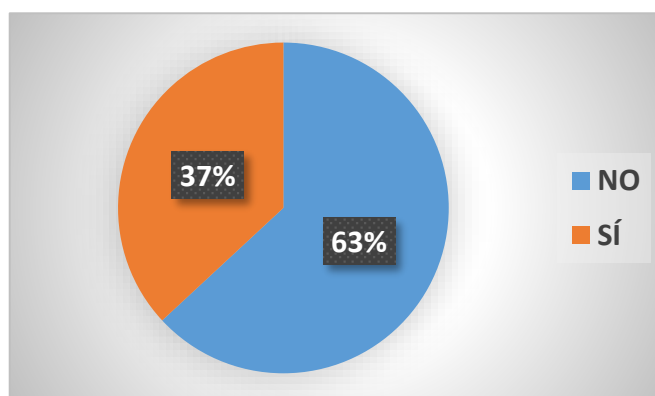
Debido a que el presente estudio es una investigación que trata con personas, previo a la realización del mismo, se otorgó un consentimiento informado a las pacientes en cuestión. Por medio de éste, ellas accedían o no a ser parte del estudio y autorizar el uso de los datos registrados en sus historias clínicas.

El fin principal de la investigación es el beneficio directo de las pacientes en cuestión y brindar un bienestar materno-fetal, ya que pretende dilucidar acerca de nuevos métodos diagnósticos y pronósticos de una patología altamente prevalente en el medio y que conlleva a una alta morbilidad y mortalidad.

## CAPÍTULO 4

### 4.1 RESULTADOS

De las 84 pacientes que participaron en el estudio, 53 no desarrollaron preeclampsia, mientras que 31 pacientes sí desarrollaron la patología. Se definió el diagnóstico de preeclampsia en aquellas pacientes que presentaron un aumento de la presión arterial sistólica igual o mayor que 140 mmHg y/o aumento de la presión diastólica igual o mayor que 90 mmHg, más proteinuria igual o mayor que 300 mg en 24 horas o alguna alteración orgánica. Esto se ve reflejado en el gráfico 1, donde se muestran los porcentajes de las pacientes.



**Gráfico 1. Porcentaje de pacientes que desarrollaron o no preeclampsia.**

En la Tabla 1 se encuentran delimitadas las características generales de las pacientes, tanto con y sin preeclampsia, incluyendo los valores de las variables agrupadas dentro de los factores de riesgo de éstas.

De éstos, se encontró que el sobrepeso u obesidad, determinados por un IMC mayor al normal, constituye un verdadero factor de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia. El IMC promedio al inicio del embarazo en pacientes con preeclampsia fue de 27 (sobrepeso), mientras que en las pacientes sin preeclampsia fue de 24.4 (normal).

**Tabla 2: Características generales de las pacientes en estudio**

CARACTERÍSTICAS GENERALES	PROMEDIO DE PACIENTES CON PREECLAMPSIA	PROMEDIO DE PACIENTES SIN PREECLAMPSIA
Edad materna (años)	27 ± 6.5	20 ± 6.5
IMC al inicio del embarazo	27 ± 5	24.4 ± 5
Kilogramos ganados durante el embarazo	13 ± 4	12 ± 4
Gestas previas	1 ± 1	1 ± 1
Menarquia (en años)	12 ± 1	12 ± 1
Edad de inicio de vida sexual (en años)	16 ± 2	15 ± 2

Las pacientes que desarrollaron preeclampsia debutaron con una presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg hacia el término de su embarazo. En la mayoría, el aumento de presión fue el motivo de ingreso y terminación del embarazo inmediatamente, razón por lo cual, el diagnóstico de preeclampsia se dio luego de las 33-35 semanas de gestación en las pacientes en promedio. Estas pacientes, al ingresar con la presión elevada, mostraron proteinuria mayor de 300 mg en orina y sintomatología neurológica como hiperreflexia, cefalea y fotopsia, entre otras.

Sin embargo, al comparar los valores de presión arterial entre las pacientes con preeclampsia y sin preeclampsia en la Tabla 2, se

encontró que aquellas que desarrollaron preeclampsia, mostraron una presión arterial ligeramente más elevada, en especial la presión arterial diastólica, desde antes de las 20 semanas de gestación, en comparación con que aquellas que nunca desarrollaron la patología.

**Tabla 3: Presión arterial promedio antes y después de las 20 semanas de gestación en las pacientes del estudio**

	VALOR PROMEDIO ANTES DE LAS 20 SG	VALOR PROMEDIO DESPUÉS DE LAS 20 SG
<b>NO PREECLAMPSIA</b>	<b>91 – 111 / 61 – 66 mmHg</b>	<b>101 – 115 / 62 – 76 mmHg</b>
<b>SÍ PREECLAMPSIA</b>	<b>107 – 123 / 69 – 79 mmHg</b>	<b>141 – 155 / 90 – 102 mmHg</b>

Una de las variables bioquímicas analizadas fue la hemoglobina. Ésta se midió en dos ocasiones diferentes durante la gestación. La Tabla 3 muestra las variaciones en los valores de hemoglobina tanto en las pacientes preeclámplicas como en las no preeclámplicas. Si bien en las pacientes que desarrollaron preeclampsia hubo una caída en los valores de hemoglobina, en comparación con aquellas que no desarrollaron, no se encontraron valores significativos para el estudio.

**Tabla 4: Variación en los valores de hemoglobina en los dos grupos de pacientes.**

SEMANA DE GESTACIÓN EN QUE SE REALIZÓ LABORATORIO	PACIENTES SIN PREECLAMPSIA	SEMANA DE GESTACIÓN EN QUE SE REALIZÓ LABORATORIO	PACIENTES CON PREECLAMPSIA
<b>12.6 ± 3.3</b>	<b>11.3 ± 1</b>	<b>13.5 ± 3</b>	<b>11.6 ± 2</b>
<b>33.7 ± 4.6</b>	<b>11.4 ± 1</b>	<b>33.4 ± 4.5</b>	<b>11.3 ± 2</b>

Tanto el recuento plaquetario, VPM y PDW mostraron una

variación significativa al ser comparados entre las pacientes con preeclampsia y sin preeclampsia en dos ocasiones.

Adicionalmente, en comparación con las pacientes sin preeclampsia, las pacientes con preeclampsia mostraron una mayor caída en los niveles de plaquetas en la segunda medición, mientras que el VPM y el PDW mostraron un aumento de una medición a otra. Si bien éstos últimos se encontraban dentro de los intervalos normales, siempre se mantenían en el límite superior normal y en ocasiones, mayor a éste. Todo lo anterior se ve resumido en las Tablas 4 y 5.

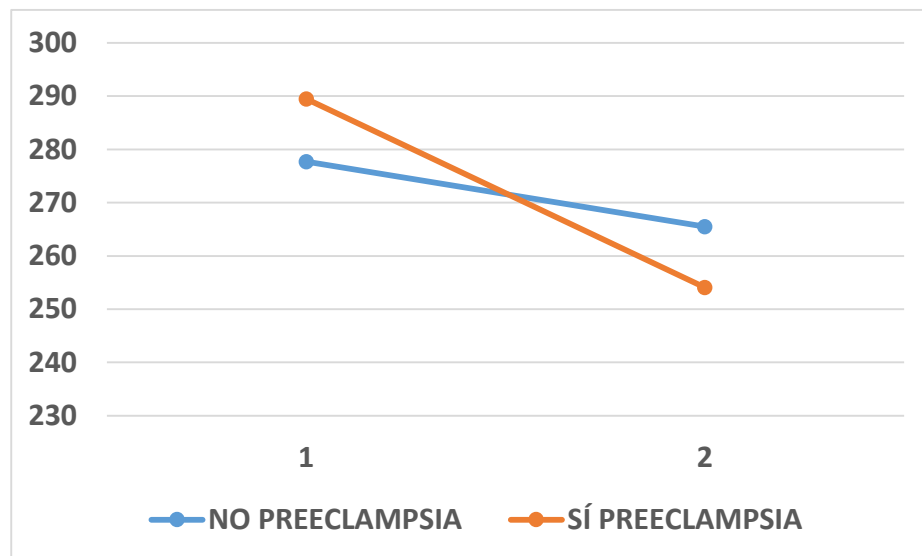
**Tabla 5: Valores de recuento plaquetario, VPM y PDW en pacientes que no desarrollaron preeclampsia.**

VALORES PROMEDIO OBTENIDOS EN PACIENTES SIN PREECLAMPSIA			
SEMANA DE GESTACIÓN EN QUE SE REALIZÓ LABORATORIO	RECuento PLAQUETARIO ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	VPM (fL)	PDW (fL)
12.6 $\pm$ 3.3	277.7 $\pm$ 48.4	10.3 $\pm$ 0.8	12.3 $\pm$ 0.8
33.7 $\pm$ 4.6	265.5 $\pm$ 56.1	10.5 $\pm$ 1	13.2 $\pm$ 0.7
$\uparrow / \downarrow$	<b>11.6</b>	<b>0.2</b>	<b>0.9</b>

**Tabla 6: Valores de recuento plaquetario, VPM y PDW en pacientes que sí desarrollaron preeclampsia.**

VALORES PROMEDIO OBTENIDOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA			
SEMANA DE GESTACIÓN EN QUE SE REALIZÓ LABORATORIO	RECuento PLAQUETARIO ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	VPM (fL)	PDW (fL)
13.5 $\pm$ 3	289.5 $\pm$ 66	10.6 $\pm$ 0.6	13 $\pm$ 0.5
33.4 $\pm$ 4.5	254.1 $\pm$ 70	11.5 $\pm$ 0.9	14.7 $\pm$ 0.9
$\uparrow / \downarrow$	<b>35.4</b>	<b>0.9</b>	<b>1.7</b>

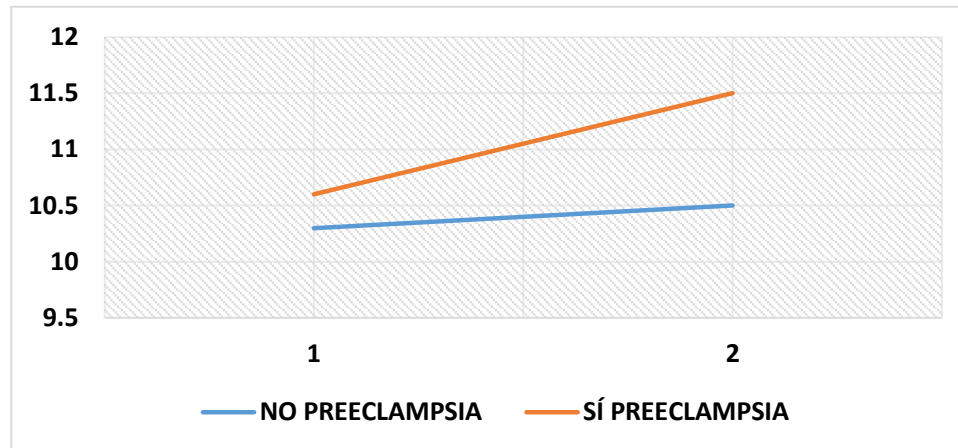
Basados en los valores obtenidos, se encontró que las plaquetas disminuyeron  $35.4 \times 10^3/\text{mm}^3$  entre el primer y segundo laboratorio en las pacientes con preeclampsia, mientras que disminuyeron tan solo  $11.6 \times 10^3/\text{mm}^3$  en las pacientes no preeclámpticas. Si bien siempre se encuentra una disminución en el número de plaquetas en el tercer trimestre del embarazo, éste no debe ser superior al 10% del nivel plaquetario promedio de la paciente. Se encontró que hubo una disminución inferior al 10% en el recuento plaquetario en la segunda medición en aquellas pacientes que no desarrollaron preeclampsia. Pero, en aquellas que sí desarrollaron preeclampsia hubo una disminución superior al 10%. Sin embargo, esta disminución sigue permaneciendo dentro de los intervalos normales para el recuento plaquetario, como puede observarse en el gráfico 3.



**Gráfico 2: Variación lineal en el recuento plaquetario entre ambos grupos de pacientes.**

El VPM en cambio, aumentó 0.9 fL en las pacientes que desarrollaron preeclampsia, en comparación con sólo 0.2 fL que aumentó en las pacientes que no la desarrollaron, entre las dos mediciones. Es decir, aquellas pacientes que no desarrollaron la

patología, el VPM sólo aumentó un 2% de su valor inicial. Mientras que, en las pacientes con preeclampsia, hubo un aumento del 9% del valor original de VPM. Dicha tendencia se muestra en el gráfico 4.

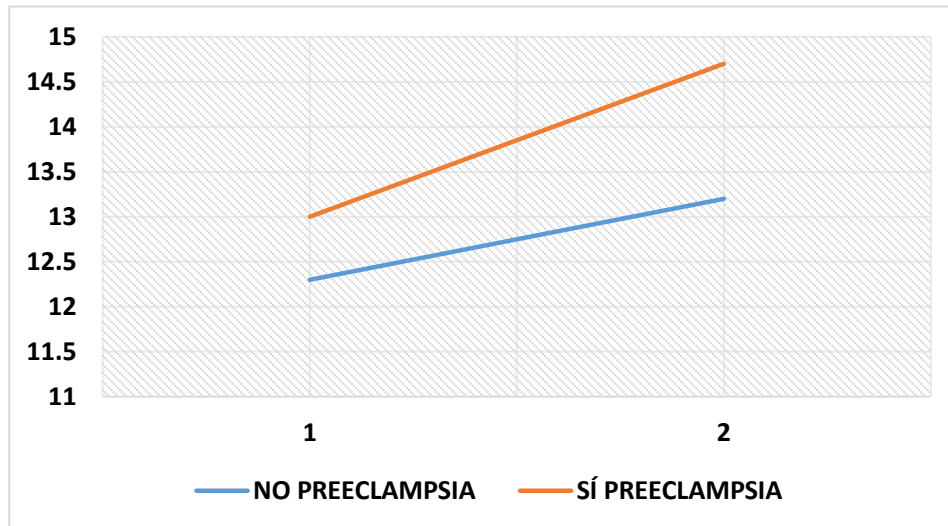


**Gráfico 3: Variación lineal en el VPM entre ambos grupos de pacientes.**

El PDW mostró un aumento de 0.9 fL en los valores entre el primer laboratorio y el segundo, en aquellas pacientes que no desarrollaron preeclampsia. Es decir, hubo un aumento de 7% del valor original. En cambio, en las pacientes que desarrollaron preeclampsia, hubo un incremento de 1.7 fL en los valores del PDW entre las dos mediciones. Es decir, el PDW incrementó un 13% de su valor inicial. Esta tendencia del cambio en los valores se muestra en el gráfico 5.

El VPM y PDW mostraron la tendencia observada en las gráficas. A pesar de estar dentro de valores establecidos entre el límite superior e inferior determinados por la literatura, se mostró que incrementaron significativamente en aquellas pacientes con preeclampsia, en comparación con las gestantes sanas donde el incremento no fue marcado. El recuento plaquetario, por otro lado, mostró una mayor disminución en pacientes preeclámpticas en

comparación con el grupo que no desarrolló.



**Gráfico 4: Variación lineal en el PDW en ambos grupos de pacientes.**

Adicionalmente, se analizó el coeficiente de correlación Pearson, para medir la relación entre las variables delimitadas en el estudio.

Las variables de hemoglobina, presión arterial, IMC, gestas previas, menarquia y edad de inicio de vida sexual, no mostraron relación alguna con el VPM y el PDW, demostrando que el aumento o disminución en los valores de las mismas no es dependiente de ninguna de las variables mencionadas.

Sin embargo, se encontró una relación inversa fuerte entre el recuento plaquetario y el VPM, y entre el recuento plaquetario y el PDW. En las pacientes que no desarrollaron preeclampsia, el valor de Pearson fue de -0.5 para la relación entre el recuento plaquetario y ambos el VPM y PDW; mostrando la relación inversa entre los valores. Mientras menor sea el valor plaquetario, mayor serán el VPM y PDW, y viceversa. Por otro lado, el valor de Pearson entre el recuento plaquetario y el VPM en las pacientes que desarrollaron



preeclampsia fue de -0.7 y el valor de Pearson entre el recuento plaquetario y el PDW en las mismas pacientes fue de -0.6. Esto muestra de igual manera, así como en las gestantes sanas, una relación inversa importante entre ambas variables. Dicha relación se encuentra más marcada en aquellas pacientes que desarrollaron preeclampsia, que en aquellas que no.

La variación significativa encontrada entre ambas mediciones del VPM y el PDW y su relación inversa con el recuento plaquetario, refleja la utilidad de esta estrategia en la búsqueda de un método objetivo de detección temprana de la preeclampsia, la cual a su vez, da pie a futuras investigaciones enmarcadas en la misma línea.

Finalmente, con el fin de validar los resultados obtenidos, se hizo una comparación con resultados publicados por varios autores cuyos estudios se basaron en las variables que se consideraron en la investigación, como se observa en las Tablas 7 y 8. Cabe resaltar como se resaltó previamente, que la mayoría de los autores consideran un valor de corte determinado para las variables, más no un rango de variación entre dos instantes de tiempo. Además, en el estudio de Dadhich et al. (16) a pesar de que se registra un intervalo de valores de clasificación de preeclampsia y no preeclampsia, no registran un valor o porcentaje de variación de los parámetros, lo cual, como se demostró en esta investigación, resulta ser relevante.

**Tabla 7: COMPARACIÓN DE VALORES OBTENIDOS DE VPM EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS Y EL ACTUAL**

VPM	MONDAL ET AL.	DADHICH ET AL.	EZZAT ET AL.	ELSIR MOHAMMED ET AL.	VIJAYA ET AL.	GONCALVES FREITAS ET AL.	ESTUDIO ACTUAL
PREECLAMPSIA	11.55	10.8 - 15.65	10.3	10.6	10.3	9.6	10.6 - 11.5 (↑0.9) (9%)
NO PREECLAMPSIA	10.05	10.6	8.5	9	8.6	9.1	10.3 - 10.5 (↑0.2) (2%)

**Tabla 8: COMPARACIÓN DE VALORES OBTENIDOS DE PDW EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS Y EL ACTUAL**

PDW	MONDAL ET AL.	DADHICH ET AL.	EZZAT ET AL.	ELSIR MOHAMMED ET AL.	VIJAYA ET AL.	GONCALVES FREITAS ET AL.	ESTUDIO ACTUAL
PREECLAMPSIA	14.99	14.8 – 21.8	16.2	14.3	15.5	18.6	13 – 14.7 (↑1.7) (13%)
NO PREECLAMPSIA	11.69	12 - 16	11.09	11.5	11	16.8	12.3 – 13.2 (↑0.9) (7%)

## 4.2 DISCUSIÓN

La preeclampsia, responsable de una gran morbilidad y mortalidad materno-fetal, ha sido motivo de estudio durante varios años debido a que se trata de encontrar un marcador predictor confiable para su diagnóstico y poder así brindar un seguimiento y tratamiento oportuno.

Sin embargo, hasta la fecha no se ha encontrado un marcador que por sí solo constituya un verdadero método predictor. La combinación del uso de biomarcadores como el PIGF, endoglina soluble y sFLt-1, junto al índice de resistencia de la arteria uterina mediante ecografía Doppler, han mostrado ser de utilidad en el diagnóstico temprano de la preeclampsia. Sin embargo, requiere de mayor investigación y aquellos biomarcadores constituyen un método diagnóstico de alto costo y no siempre asequibles (28) (41).

Existen otros marcadores para el estudio de la preeclampsia, los cuales son índices la función plaquetaria: el VPM y el PDW. Sin embargo, aunque se los ha estudiado en conjunto, su medición ha sido únicamente durante un tiempo determinado en la gestación. Y si ha habido un estudio de ambos en más de una ocasión durante la gestación, siempre ha sido a partir de la semana 20 (8) (9) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20). Lo cual determina un obstáculo en el diagnóstico de la patología, y muestran valores de corte específicos que no siempre son reproducibles o aplicables a nuestra población.

En este estudio se encontró como característica general de las pacientes analizadas, que aquellas que desarrollaron preeclampsia tuvieron una edad promedio de 27 años. Lo cual se desvía de los grupos de mayor riesgo que son aquellos en los extremos de edad (menor de 20 años e igual o mayor a 35 años).

Como factor de riesgo para preeclampsia, se evaluó la variable del IMC. Se encontró que aquellas pacientes que desarrollaron preeclampsia, iniciaron su embarazo con un IMC de 27, el cual es igual a sobrepeso. Mientras que aquellas que no desarrollaron, iniciaron su embarazo con IMC de 24.4, dentro del rango de peso normal o adecuado. El 60% de las pacientes que desarrollaron preeclampsia iniciaron su embarazo con un IMC indicativo de sobrepeso u obesidad. Si bien dicha variable no mostró relación directa con el aumento de los valores de VPM y PDW, se demostró que constituye un real factor de riesgo para las pacientes, especialmente en el medio local donde se ven varios casos de sobrepeso y/u obesidad.

Las pacientes que desarrollaron preeclampsia debutaron con una presión arterial de 140/90 mmHg a las 33-35 semanas de gestación, motivo por el cual, debido a que presentaban sintomatología neurológica y/o metabólica, tuvieron que interrumpir su embarazo inmediatamente. Algunas mostraban hipermadurez placentaria, peso fetal bajo para la edad gestacional, y/o restricción del crecimiento intrauterino. Sin embargo, dichos hallazgos no pudieron ser evaluados correctamente debido a que no todas las pacientes presentaban ecografías obstétricas y/o ecografías Doppler.

Los resultados demostraron que aquellas pacientes que desarrollaron preeclampsia luego en su embarazo, desde antes de las 20 semanas de gestación (semana clave para el diagnóstico de preeclampsia) mantuvieron presiones arteriales ligeramente más elevadas que aquellas pacientes que no desarrollaron preeclampsia. Si bien en los dos primeros trimestres del embarazo hay una disminución fisiológica de los niveles de presión arterial, en

aquellas pacientes que luego desarrollaron preeclampsia, ésta disminución fue menos marcada. Manteniéndose en cifras promedio de 114/74 mmHg aquellas pacientes del grupo de preeclampsia, en comparación con aquellas gestantes sanas que se mantuvieron en 100/68 mmHg. El promedio de la cifra de presión arterial con la que debutaron las pacientes con preeclampsia fue de 148/96 mmHg, pero dichas pacientes alcanzaron cifras de hasta 150/100 y 160/110 mmHg (Ver Tabla 3).

La hemoglobina también fue analizada como determinante de la anemia materna, tanto al inicio del embarazo como al final, como posible factor de riesgo para la preeclampsia. Se encontró que en aquellas pacientes que no desarrollaron preeclampsia la hemoglobina se mantuvo prácticamente sin variación en su valor entre ambas mediciones (11.3 g/dL y 11.4 g/dL respectivamente). En cambio, en aquellas pacientes que desarrollaron preeclampsia hubo una caída un poco más notoria en los valores de hemoglobina en la segunda medición: de 11.6 g/dL a 11.3 g/dL. Sin embargo, no se encontraron valores por debajo del límite de la anemia fisiológica materna, como para ser considerado como factor de riesgo verdadero para la preeclampsia en la muestra poblacional analizada.

Los resultados del estudio mostraron que tanto el recuento plaquetario, como el VPM y el PDW varían de manera significativa en aquellas pacientes que desarrollan preeclampsia en comparación con aquellas que no.

Tomando en cuenta primero los resultados del recuento plaquetario, hubo una caída mayor en los niveles de plaquetas en aquellas pacientes que desarrollaron preeclampsia entre un laboratorio y otro. Una caída de más del 10% (que no llega a ser

suficiente como para producir una complicación grave como el Síndrome HELLP, o coagulación intravascular diseminada), si predispone a que aparezca alguna complicación propia de la preeclampsia.

El VPM mostró un aumento de 0.9 fL y el PDW de 1.7 fL entre las 13.5 semanas y 33 semanas de gestación en las pacientes con preeclampsia, en comparación con las que no desarrollaron la patología, en las cuales el VPM sólo aumentó en promedio 0.2 fL y el PDW 0.9 fL entre las semanas 12.6 y 33 de gestación. Es decir, un aumento del 2% y 7% en el VPM y PDW, respectivamente, en las pacientes sin preeclampsia y un aumento de 9% y 13% en el VPM y PDW, respectivamente, en las pacientes que sí desarrollaron preeclampsia.

Analizando la tendencia observada en los gráficos 3 y 4, en los cuales se consideran los valores promedio del VPM y PDW, se encontró que no hay un punto de cruce entre los valores. Sin embargo, existen valores comunes en los intervalos de cada uno, tanto en la primera como en la segunda medición, por lo que no se puede determinar un valor de corte específico para ninguna de las dos variables. A pesar de ello, la variación y el cambio notorio observado, permite a considerar los resultados de esta tesis como prometedores en la búsqueda de un método objetivo para el pronóstico de la preeclampsia.

El incremento en los valores de VPM y PDW en las pacientes con preeclampsia refleja el aumento en el tamaño de las plaquetas y la discrepancia entre unas y otras, es decir, una anisocitosis plaquetaria debido al consumo periférico de las mismas y la respuesta de la médula ósea para tratar de compensarlo. Esto se ve reflejado en la relación inversa que se demostró entre el recuento

plaquetario y el VPM, y del mismo con el PDW. Mientras mayor consumo plaquetario hay, es decir, mayor disminución en el conteo de plaquetas, hay mayor incremento en el tamaño de plaquetas y mayor diferencia entre unas y otras, reflejando un mayor VPM y PDW.

Considerando el estudio de Goncalves Freitas et al. (19), quienes encontraron que el aumento del VPM precede a los síntomas de la preeclampsia por 4.6 semanas antes, se observa cierta similitud con el presente estudio, ya que hubo pacientes que debutaron con preeclampsia a partir de las 35 semanas o recién al término del embarazo a partir de las 37 semanas, demostrando que el aumento en la semana 33 precede a la aparición de la preeclampsia.

Kanat-Pektas et al. (8) también encontraron que las pacientes con preeclampsia presentaron un recuento plaquetario menor a aquellas que no desarrollaron preeclampsia:  $225.5 \pm 87.7$  y  $286.9 \pm 55.4$ , respectivamente y un VPM mayor en las preeclámpicas:  $11.0 \pm 1.2$  en comparación con  $10.2 \pm 0.9$  en las pacientes no preeclámpicas. Esta relación de disminución en el valor plaquetario y aumento en el VPM muestra similitud directa con los resultados del presente estudio. Sin embargo, ellos determinaron un valor de corte del VPM de 10.5 lo cual no es aplicable en este caso.

Dadhich et al. (16) también demostraron un aumento persistente tanto en el VPM como en el PDW entre las semanas 20-24 de gestación hasta el final del embarazo en las pacientes que desarrollaron preeclampsia (10.8 fL hasta 15.6 fL en el VPM y 14.8 fL hasta 21.8 fL en el PDW), en comparación con aquellas que no, que mantuvieron valores similares durante el embarazo (menor de

10.6 fL en VPM y entre 12 y 16 en el PDW). Más que un valor de corte, demostraron un cambio entre las mediciones. Sin embargo, fue recién a partir de la semana 20 de gestación.

Por otro lado, Elsir Mohammed et al. (18) estudiaron a las pacientes con preeclampsia en la semana 35 de gestación, y encontraron valores de 10.6 fL para el VPM y de 14.3 fL para el PDW, en comparación con valores de 9 fL para el VPM y de 11.5 fL para el PDW en las pacientes sin preeclampsia. Estos valores son muy similares a los que se encontraron en la presente investigación en la medición en la semana 33 de gestación de las pacientes. Incluso, Ezzat et al. (17) también encontraron valores mayores de VPM y PDW en las pacientes con preeclampsia en comparación con aquellas que no tuvieron. El VPM fue de 8.5 fL en las pacientes sanas y de 9.8 fL y 11.2 fL en las pacientes con preeclampsia leve y severa, respectivamente. El PDW fue de 11 fL en las pacientes sanas y de 14.2 y 17.3 fL en las pacientes con preeclampsia leve y severa, respectivamente. Sin embargo, en este estudio se encontró diferencia entre los valores en ambos grupos: 11.5 fL de VPM en la semana 33 en las pacientes con preeclampsia, y 14.7 fL de PDW; y 10.5 fL de VPM y 13.2 fL de PDW en las pacientes sin preeclampsia.

Si bien es cierto que existe cierta discrepancia entre los valores encontrados en los estudios citados y aquellos del estudio, o la ausencia de un valor de corte en la presente investigación, se debe tener en cuenta que la población del medio local posee otras características obstétricas y demográficas, propias del medio.

El cambio en el valor tanto del VPM como del PDW entre las dos mediciones, evidenciando un mayor incremento en la segunda medición en las pacientes que desarrollaron preeclampsia, es lo que determina un resultado favorable, ya que propone que dicho cambio



sea útil como estrategia para el pronóstico de la preeclampsia. A su vez, determina una base para estudios futuros y nuevas investigaciones, para poder así, brindar un mejor abordaje para la preeclampsia.

## **CAPÍTULO 5**

### **5.1 CONCLUSIONES**

La Preeclampsia constituye una patología de alta morbilidad y mortalidad materno-feto-neonatal en nuestro medio y a nivel mundial. Es por ello que el presente estudio evaluó dos variables bioquímicas, el Volumen Plaquetario Medio (VPM) y ancho de distribución de plaquetas (PDW), como un posible método pronóstico de dicha patología.

Se demostró que la variación en dichas variables durante el período de gestación, desde el primer trimestre hasta el tercero, sí es un parámetro significativo para el pronóstico de la preeclampsia en las pacientes del medio local, lo cual confirma la hipótesis del estudio. Los valores encontrados concordaron con aquellos de la literatura, donde también se demostró valores incrementados del VPM y PDW durante la gestación en las pacientes preeclámpticas en comparación con aquellas pacientes sanas. Sin embargo, en este estudio no se utilizó un valor de corte, debido a que el mismo no permitía caracterizar a las pacientes, lo cual si fue posible analizando la variación y cambio de los parámetros mencionados. Si bien la variación constituye un parámetro significativo, los valores que se encuentren deben relacionarse con los factores de riesgo propios de las pacientes. Se debe evaluar a las pacientes de una manera integral, con una historia clínica completa, que permita establecer las características y factores de riesgo y asociar de esa forma, las variables bioquímicas estudiadas y los demás métodos diagnósticos y predictivos de la preeclampsia.

Se encontró que a pesar del alto porcentaje de embarazos

adolescentes en el país, la edad promedio de las pacientes con preeclampsia no estuvo dentro de ese grupo. Además, a excepción del IMC, las otras variables estudiadas como factores de riesgo y analizadas en el estudio, no mostraron resultados significativos en la investigación. Los resultados de la ecografía Doppler y obstétrica tampoco pudieron ser usados porque no todas las pacientes se lo realizaron, mostrando un obstáculo en el estudio.

VARIABLES COMO EL IMC, LA CANTIDAD DE KILOGRAMOS QUE GANARON LAS PACIENTES DURANTE EL EMBARAZO, LA FALTA DE ECOGRAFIAS, DEJA EN DESCUBIERTO UN DÉFICIT EN EL CONTROL PRENATAL EN NUESTRO PAÍS, Y REFLEJA UNA FALENCIA EN EL ÁMBITO DE SALUD PÚBLICA Y PREVENTIVA.

El presente estudio determina una base científica para futuros trabajos, tomando como referencia al VPM y al PDW como parámetros útiles en el pronóstico de la preeclampsia. Sin embargo, este tema requiere de mayor investigación, aunque los resultados mostrados en esta tesis, evidencian que esta estrategia es eficaz para el diagnóstico temprano y oportuno de la preeclampsia.

## 5.2 RECOMENDACIONES

- Considerar la variación en el Volumen Plaquetario Medio (VPM) y el Ancho de Distribución de Plauquetas (PDW por sus siglas en inglés) como marcadores útiles en el pronóstico de la preeclampsia, e incluirlos como método de estudio de la paciente durante el control prenatal.
- Tener especial consideración en pacientes cuya variación de VPM es de 0.9 fL ó 9% y de 1.7 fL ó 13% de PDW entre ambas mediciones durante ocasiones diferentes durante el período de gestación.
- Utilizar la ecografía obstétrica y Doppler como método diagnóstico obligatorio en el control prenatal, debido a que se encontró que pocas pacientes fueron evaluadas con la ecografía, y esto aumenta el nivel de riesgo de la no detección de la preeclampsia y otras complicaciones gestacionales.
- Mejorar la instrucción a la paciente acerca de los riesgos y enfermedades asociadas al embarazo en la primera consulta prenatal, haciendo énfasis en la importancia del correcto control durante el mismo.
- Hacer un estudio más amplio que permita realizar una regresión lineal que confirme la utilidad del método en el pronóstico temprano de la preeclampsia, para lo cual sería necesario realizar un estudio con muestreo probabilístico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INEC. Los índices de Mortalidad Materna. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, Salud Materna; 2015.
2. OMS. Mortalidad Materna. Nota Descriptiva 348. Organización Mundial de la Salud, Salud Materna, Centro de Prensa; 2015.
3. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Trastornos hipertensivos del embarazo, Guía de Práctica Clínica. Guía de Práctica Clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública , Sistema Nacional de Salud; 2013. Report No.: 1.
4. Vijaya C, Lekha MB, Archana S, Geethamani V. Evaluation of platelet counts and platelet indices and their significant role in preeclampsia and eclampsia. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2014; 3(12): p. 3216-3219.
5. Suárez González J, Gutiérrez Machado M, Cabrera Delgado M, Corrales Gutiérrez A, Salazar M. Predictores de la preeclampsia/eclampsia en un grupo de gestantes de alto riesgo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2011; 37(2): p. 154-161.
6. Morales Coello G. Prevalencia de Preeclampsia en adolescentes y protocolo para prevención. Guayaquil: Universidad de Guayaquil, Escuela de Obstetricia; 2013.
7. Rodríguez Valarezo A. Trastorno Hipertensivo en embarazadas en edades extremas (14-19 años) (35-45 años) en el Hospital Matilde Hidalgo de Procel de eptiembre del 2012 a Febrero del 2013. Guayaquil: Universidad de Guayaquil, Escuela de Obstetricia; 2013.

8. Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, Arioz D, Nadirgil-Koken G, Yilmazer M. Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014 July; 40(7): p. 1840-1845.
9. Annam V, Srinivasa K, Yatnatti S, Suresh D. Evaluation of platelet indices and platelet counts and their significance in Preeclampsia and eclampsia. *International Journal of Biological and Medical Research*. 2011; 2(1): p. 425-428.
10. Navarro Echeverría L. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Obstetricia y Ginecología; 2010.
11. Noroña Calvachi C. Preeclampsia: la era de los Marcadores Bioquímicos. *Revista Científica de Ciencias Médicas*. 2014; 17(2): p. 32-38.
12. Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *Revista de Obstetricia y Ginecología, Venezuela*. 2010; 70(1): p. 59-66.
13. Martínez Ruíz A. Marcadores Bioquímicos Predictores de Preeclampsia. *AEFA, Análisis Clínicos*; 2014.
14. Mondal B, Debatosh P, Sultana T, Rahman Q, Ahmed S, Fatema K, et al. Assesment of Platelet Count and Platelet Indices in Preeclampsia and Eclampsia. *The American Journal of Innovative Research and Applied Sciences*. 2014.
15. Woo Yang S, Hyun Cho S, Sung Kwon H, Sook Sohn I, Sung Hwang H. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014; 175: p. 107-111.
16. Dadhich S, Agrawal S, Soni M, Choudhary R, Jain R, Sharma S, et al. Predictive value of platelet indices in development of

- preeclampsia. Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology. 2012; 4(1): p. 17-21.
17. Ezzat W, Hasseeb M, Gehad M, Mohamed M. Evaluation of platelet indices and their significance in preeclampsia. Nature and Science. 2014; 12(3).
  18. Elsir Mohammed F, Badreldin Khalil H, Ibrahim Idriss M, Mohammed Abdala T, Elnoman N. Variations of Platelets indices in pregnancy induced hypertension. Journal of Physiobiochemical Metabolism. 2013; 2(1).
  19. Goncalves Freitas L, Nessralla P, Komatsuzaki F, Gracas M, Dusse L. Preeclampsia: are platelet count and indices useful for its prognostic? Journal of Hematology. 2013; 18(6).
  20. Crespo MEH. Aumento del volumen medio plaquetario como marcador para Preeclampsia en el Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca: Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas; 2013.
  21. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en Salud. MSP, Coordinación General de Desarrollo Estratégico en Salud; 2013-2017.
  22. INEC. Embarazo Adolescente. Infografía. Dirección Zona 5 Litoral: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, Departamento de Estudios Analíticos Estadísticos; 2012.
  23. Fernandes de Azevedo W, Baffi M, Borges da Fonseca E, Ricarte de Azevedo L, Braz C. Complications in adolescent pregnancy: systematic review of the literature. Einstein (Sao Paulo). 2015; 13(4).
  24. Andrade R. Preeclampsia y eclampsia, enfermedades que afectan a las mujeres embarazadas. Guayaquil: Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor, Terapia Intensiva; 2012.
  25. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in Pregnancy: the management of hypertensive

- disorders during pregnancy. Guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
26. Magee L, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders in pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2014; 4.
  27. Cunningham F, Levend K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. *Williams Obstetrics*. 23rd ed.: McGraw-Hill Professional; 2010.
  28. ACOG. Hypertension in Pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists , Task Force on Hypertension in Pregnancy; 2014.
  29. Brosens I, Benagiano G, Brosens J. The Potential perinatal origin of placentation disorders in the young primigravida. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015 Mayo.
  30. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología. Síndrome Antifosfolipídico y Embarazo. Protocolos de Medicina Fetal. Hospital Universitario de Barcelona, Servicio de Medicina Materno Fetal; 2014.
  31. Barañao R. Inmunología del Embarazo. *Investigación Clínica*. 2011; 52(2): p. 175-194.
  32. Vásquez-Rodríguez SBVP, González-Jiménez M, Paredes-Vivas L, Calixto-González R, Cébulo-Vázquez A. Mecanismos de Tolerancia Inmunológica en el embarazo. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2011 Enero-Marzo; 25(1): p. 39-45.
  33. Purizaca-Benites M. La Placenta y la Barrera Placentaria. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2013; 54.
  34. Universidad Autónoma de Madrid. Estructuras Extraembrionarias y Placenta. Madrid:, Desarrollo Materno-Fetal; 2014.
  35. Valdés G. El embarazo humano: paradigma biológico de tolerancia y adaptación. *Revista Médica Chilena*. 2011; 139.



36. Sones J, Lob H, Isroff C, Davisson R. Role of decidual natural killer cells, interleukin-15, and interferon gamma in placental development and preeclampsia. *American Journal of Physiology*. 2014; 307.
37. Vigil-De Gracia P. Síndrome HELLP: peor pronóstico en los trastornos hipertensivos del embarazo. *Revista Médica de Panamá*. 2013; 34: p. 48-53.
38. Gutiérrez-Aguirre C, Alatorre-Ricardo J, Cantú-Rodríguez O, Gómez-Almaguer D. Síndrome de HELLP: diagnóstico y tratamiento. *Revista de Hematología*. 2012; 13(4).
39. Carputto R. Fisiopatología de la Preeclampsia: ¿Es posible prevenirla? Granada: Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Ginecología y Obstetricia; 2013.
40. Peñaloza-Valenzuela J, Molina-Maldonado J, Garcia-Flores A, Torrico-Aponte W, Ardaya Guzmán P. Ecografía Doppler como factor de predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal (RCIU). *Revista Médica de Investigación*. 2014.
41. H S, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski W, et al. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PIGF ratio versus PIGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertension in Pregnancy*. 2016.
42. Kirbas A, Ersoy A, Daglar K, Dikici T, Hacer Biberoglu E, Kirbas O, et al. Prediction of Preeclampsia by First Trimester Combined Test and Simple Complete Blood Count Parameters. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015 November; 9(11).
43. Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F, Roberts J. Purinas y ácido úrico en pre-eclampsia: interacciones fisiopatológicas y proyecciones en investigación. *Revista Médica de Chile*. 2013; 141.
44. Amita K, Kumar N, Shobba S, Shankar V. The role of platelet parameters as a biomarker in the diagnosis and in predicting the severity of preeclampsia. *Indian Journal of Pathology and Oncology*. 2015 June; 2(2).

45. Dogan K, Guraslan H, Baki Senturk M, Helvacioğlu C, Idil S, Ekin M. Can platelet count and platelet indices predict the risk and the prognosis of preeclampsia? Hypertension in Pregnancy. 2015.
46. OMS. Prevención y tratamiento de la Preeclampsia y Eclampsia. Organización Mundial de la Salud; 2011.
47. MSP. Manual del Modelo de Atención Integral de Salud-MAIS. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud Pública; 2012.
48. Ecuador. Constitución de la República del Ecuador. Decreto Legislativo. ; 2008.
49. Instituto Clínico de Ginecología OyN. Epilepsia y Gestación, Guía Clínica. Hospital Universitario de Barcelona, Servicio de Medicina Materno Fetal; 2012.
50. Campistol J, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, al e. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento consenso. Revista de la Sociedad Española de Nefrología. 2015; 35(5).

## **ANEXOS I**

### **ENCUESTA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS DE ESTUDIO**

La siguiente encuesta es completamente anónima. Responda libremente las preguntas.

**1. Edad:**

**2. ¿A qué edad menstruó por primera vez?**

**3. ¿A qué edad comenzó su vida sexual?**

**4. ¿Qué número de embarazo es el actual?**

**5. ¿Tiene algún familiar que sufra de la presión alta? Si (    )**

**No (    )**

**¿Quién?**

**6. ¿Ha tenido usted antecedentes de presión alta o preeclampsia?**

**Si (    )      No (    )**

**7. Fecha de su última regla (FUM):**

## ANEXOS II

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título de la Investigación:** “Comparación del cambio del Volumen Plaquetario Medio y el Ancho de Distribución de Plaquetas como estrategia para el pronóstico de Preeclampsia”

**Investigadora:** Mariana Andrea Chang García

### INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

La presión alta durante el embarazo es uno de los principales problemas de salud que afronta nuestro país, debido a que es la causante de muchas complicaciones durante el embarazo tanto para la madre como para el bebé. Dentro de las investigaciones en salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, se encuentra el disminuir la frecuencia de la presión alta en nuestras embarazadas. En el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique Sotomayor C., más conocido como la Maternidad, las últimas cifras reportan más de 2,500 casos de mujeres con presión alta durante el embarazo al año. Esto puede originar no sólo poco crecimiento y bajo peso en el bebé, pero también problemas de salud a futuro en la mamá. Las complicaciones más graves durante el embarazo incluyen convulsiones, hemorragias, y muerte, tanto en la madre como en el bebé.

Por eso, este tema preocupa altamente al Hospital Enrique C. Sotomayor y a mí, como estudiante de medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Por tal motivo me he motivado a realizar una investigación en la cual estudiaré ciertos valores bioquímicos sanguíneos (Volumen Plaquetario Medio y ancho de distribución de plaquetas) y su relación con el aumento de la presión arterial durante el embarazo, para posiblemente encontrar una manera de predecir dicho problema, beneficiando a usted y a muchas más pacientes.

**Estimada paciente:** La hemos escogido a usted para formar parte de este estudio, si es que nos concede su permiso para tomar datos de su historia clínica; como su edad, número de embarazos, edad de su primera regla, antecedentes familiares, valores de laboratorio, presión arterial, peso, entre otros.

Su participación en este estudio es completamente gratis, voluntaria, y puede decidir libremente si desea formar parte de él o retirarse en cualquier momento, sin perder ningún tipo de derecho o atención en el hospital y con los médicos. De la misma manera, es completamente anónimo ya que su nombre nunca será revelado.

Los resultados serán dados a conocer, permitiendo ser de mucha utilidad para el hospital y para usted y las demás pacientes; para poder atenderlas de mejor manera y brindarles formas de cuidar su embarazo y a su bebé, con las menores complicaciones posibles.

Yo,.....con cédula de identidad  
No.:.....doy mi consentimiento voluntario y accedo libremente para participar en esta investigación, luego de haber sido correctamente informada, y bajo el uso de mis facultades mentales, habiendo tenido el derecho y libertad de preguntar lo que haya correspondido.

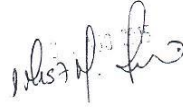
**Firma de la paciente**

**Fecha:**

### ANEXOS III

Guayaquil, Agosto 31 del 2015

Sr.  
**Luis Hidalgo Guerrero**  
**Director Técnico**  
**Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor**



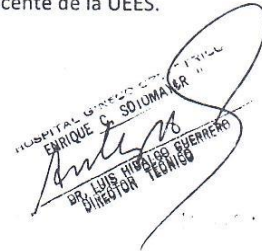
De mis consideraciones,

Yo, Mariana Andrea Chang García, estudiante de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, me encuentro próxima a cursar mi Internado Rotativo en los Hospitales de la Junta de Beneficencia durante el periodo del 1 de Septiembre del 2015 al 15 de Agosto del 2016.


Por tal motivo, para la realización de mi trabajo de titulación (ficha técnica adjuntada) para la obtención de mi título, solicito su autorización para poder revisar y acompañar a la revisión de las pacientes con la Dra. Mariana Murillo en la consulta externa de adolescentes; revisar pacientes del Grupo G7 con el Dr. Iván Altamirano; y también solicito su permiso para poder revisar en el Laboratorio Clínico los valores de Ancho de distribución de Plaquetas (PDW) y el Volumen medio plaquetario (VMP) con la Dra. Jurado.

Mis actividades van a estar supervisadas por el Dr. Marco Echeverría, Coordinador Hospitalario del Internado Hospital Enrique C. Sotomayor-UEES. Adicionalmente, van a estar supervisadas por mi tutor de tesis, el Ldo. Geovanny Alvarado, docente de la UEES.

Gracias de antemano,  
Quedo de usted atentamente,



HOSPITAL ENRIQUE C. SOTOMAYOR  
ENRIQUE C. SOTOMAYOR  
DR. LUIS HIDALGO GUERRERO  
DIRECTOR TÉCNICO

  
Mariana Andrea Chang García  
Interna-Universidad de Especialidades Espíritu Santo  
CI: 0917945321

  
Ldo. Geovanny Alvarado  
Tutor de Tesis

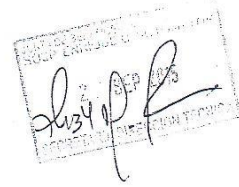
  
Dr. Marco Echeverría  
Coordinador Hospitalario del Internado-UEES

HOSPITAL ENRIQUE C. SOTOMAYOR  
Dr. Marco Echeverría Robalino  
GINECO - OBSTETRA  
Libro 1° A° Folio 5 No. 14

## ANEXOS IV

Guayaquil, Septiembre 25 del 2015

Sr.  
Luis Hidalgo Guerrero  
Director Técnico  
Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor

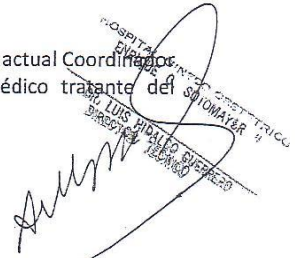


De mis consideraciones,

Yo, Mariana Andrea Chang García, estudiante de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, me encuentro ya actualmente cursando el Internado Rotativo en los hospitales de la Junta de Beneficencia hasta el período de Agosto del 2016.

Por medio de la presente, quisiera notificar el cambio de tutor de mi trabajo de titulación, debido a motivos de regulación en la Universidad. La solicitud de aprobación para la realización de mi trabajo en el hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor sellada y aprobada se encuentra adjunta a la presenta carta.

El tutor de mi trabajo de titulación será el Dr. Marco Echeverría, también actual Coordinador Hospitalario de Internado Hospital Enrique C. Sotomayor-UEES y médico tratante del Hospital.



Gracias de antemano,  
Quedo de usted atentamente,

Mariana Andrea Chang García  
Interna UEES  
C.I.: 0917945321

Hospital Enrique C. Sotomayor  
Dr. Marco Echeverría Robalín  
GINECO OBSTETRA  
LIBRO 1 "A" FOLIO 5 N° 14

Dr. Marco Echeverría  
Coordinador Hospitalario del Internado-UEES

## **ANEXOS V**

Guayaquil, Julio 11 de 2016

**Sr. Dr.  
Pedro Barberán Torres  
Decano Facultad de Medicina  
Universidad de Especialidades Espiritu Santo  
Samborondón**

De mis consideraciones:

Yo, Mariana Andrea Chang García, portadora de la cédula de identidad #09-17945321, actualmente cursando mi internado en los hospitales de la junta de Beneficencia de Guayaquil, y estudiante de la carrera de Medicina de la Facultad Enrique Ortega Moreira de Ciencias Médicas con código #2010100520, entrego este oficio solicitando la aceptación para la modificación de mi tema del trabajo de titulación.

Mi tema actual del trabajo de titulación aprobado por el Consejo de la Facultad es: Comparación del cambio del Volumen Plaquetario Medio y el Ancho de Distribución de Plaquetas en grupos de edad susceptibles a la aparición de Preeclampsia.

El cual tiene como propósito evaluar los cambios que ocurren en dichos parámetros en la Preeclampsia, así como sus valores encontrados y características propias de la muestra que se identifiquen como factores de riesgo asociados. El presente trabajo va a permitir la investigación de nuevos parámetros útiles en el estudio de la Preeclampsia, representando una base de estudio para futuras investigaciones.

Sin embargo, debido a correcciones realizadas luego de la revisión del anteproyecto del trabajo de investigación, he decidido modificar el tema basándome en aquellas correcciones.

El nuevo tema modificado del trabajo de titulación es: Comparación del cambio del Volumen Plaquetario Medio y el Ancho de Distribución de Plaquetas como estrategia para el pronóstico de Preeclampsia.

El propósito y objetivo principal del trabajo de titulación seguirá siendo el mismo. Motivo por el cual solicito a usted se sirva dar trámite a la aprobación y aceptación de esta modificación del tema por el Consejo Directivo de la Facultad Enrique Ortega Moreira de Ciencias Médicas.

Mariana Chang/ Cl.: 0917945321