

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**“RELACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA Y
PREECLAMPSIA. HOSPITAL CARLOS MONGE MEDRANO DE
JULIACA, ENERO 2018 – JUNIO 2019”.**

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. EDGAR DAVID PACHECO TURPO

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MEDICO CIRUJANO

PUNO – PERÚ

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“RELACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA Y
PREECLAMPSIA. HOSPITAL CARLOS MONGE MEDRANO DE
JULIACA, ENERO 2018 – JUNIO 2019”.

TESIS PRESENTADA POR:
Bach. EDGAR DAVID PACHECO TURPO

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MEDICO CIRUJANO



APROBADA POR EL JURADO REVISOR CONFORMADO POR:

PRESIDENTE:


Ms.Cs. JUAN CARLOS CRUZ DE LA CRUZ

PRIMER MIEMBRO:


M.C. LUIS ELOY ENRIQUEZ LENCINAS

SEGUNDO MIEMBRO:


M.C. SIMON CHECA INOFUENTE

DIRECTOR/ASESOR:


M.C. ELIAS ALVARO AYCACHA MANZANEDA

ÁREA: Ciencias clínicas
TEMA: Preeclampsia

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 05 de Agosto del 2019

DEDICATORIA

Dedicado a mis padres, que con su esfuerzo y apoyo constante han determinado la culminación de esta etapa de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional del Altiplano, por haberme brindado mi formación profesional. A los maestros de la Facultad de Medicina Humana que han inculcado sus enseñanzas y agradecer también al Hospital Carlos Monge Medrano por permitirme realizar mis prácticas clínicas.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

RESUMEN	9
ABSTRACT.....	10
I. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	12
1.3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN	12
1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	12
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	13
1.5.1. OBJETIVO GENERAL	13
1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
II. REVISIÓN DE LITERATURA	14
2.1 ANTECEDENTES.....	14
2.1.1 INTERNACIONAL	14
2.1.2. NACIONAL	18
2.1.3. REGIONAL	22
2.2 MARCO TEÓRICO.....	23
2.2.1. PREECLAMPSIA	23
2.2.2. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO.....	23
2.2.3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.....	24
2.2.4. DIAGNÓSTICO.....	27
2.2.5. COMPLICACIONES	28
2.2.6. PRONÓSTICO.....	28
2.3. HEMOGLOBINA, HIERRO Y ESTRÉS OXIDATIVO EN PREECLAMPSIA.....	29
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	33
3.1 TIPO DE ESTUDIO.....	33
3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	33
3.3 ÁMBITO DE ESTUDIO.....	33
3.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN	34
3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	35
3.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS	36
3.7 INSTRUMENTOS	36
3.8 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	37
3.9 ASPECTOS ÉTICOS	38



IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	39
V. CONCLUSIONES.....	50
Primero.....	50
Segundo	50
VI. RECOMENDACIONES	51
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Casos y controles estudiados en el Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.....	39
Tabla 2. Distribución global de niveles de hemoglobina no corregida. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.....	40
Tabla 3. Distribución de niveles de hemoglobina no corregida en la población de estudio. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.....	41
Tabla 4. Distribución de niveles de hemoglobina corregida por la altura en la población de estudio. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 –Junio 2019.	42
Tabla 5. Distribución de las posibles variables confusoras. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.	43
Tabla 6. Frecuencias y porcentajes en casos y controles con hemoglobina no corregida. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 - Junio 2019.	44
Tabla 7. Resultados de análisis multivariado con hemoglobina no corregida por la altura. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.....	44
Tabla 8. Resultados de análisis multivariado con hemoglobina corregida por la altura. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.....	47
Tabla 9. Resultados de análisis multivariado con hemoglobina ≥ 15 g/dl no corregida. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.....	48

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

- OMS: Organización Mundial de la Salud
- ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
- CTUH: Capacidad total de unión al hierro
- DM: Diabetes Mellitus
- DS: Desviación estándar.
- DPP: Desprendimiento prematuro de placenta
- HgF: Hemoglobina fetal
- HCMM: Hospital Carlos Monge Medrano
- HLA-G: Antígeno G leucocítico inmunosupresor humano
- IC: Intervalo de confianza
- MINSA: Ministerio de Salud
- OR: Odds Ratio
- PP: Placenta previa
- PIGF: Factor de crecimiento plaquetario.
- PE: Preeclampsia
- PAD: Presión arterial diastólica
- PAS: Presión arterial sistólica
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
- RR: Riesgo relativo
- sFlt-1: Tirosina cinasa tipo fms 1 soluble.
- VEGF-A: Factor de crecimiento vascular endotelial A.

RESUMEN

Objetivos: Conocer la relación entre los niveles de hemoglobina y preeclampsia en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca. **Metodología:** el presente estudio es de tipo analítico, caso control de corte transversal. El estudio estuvo conformado por 196 casos y 364 controles, quienes ingresaron al departamento de gineco-obstetricia del Hospital Carlos Monge Medrano (3826 m.s.n.m.) en el periodo comprendido entre Enero del 2018 a Junio del 2019. La variable dependiente es la preeclampsia, mientras que la variable independiente son los niveles de hemoglobina que se agruparon de la siguiente forma: < 9.9 g/dl (grupo 1), $10-10.9$ g/dl (grupo 2), $11-14.4$ g/dl (grupo 3) y ≥ 14.5 g/dl (grupo 4). Las posibles variables confusoras son la edad, nuliparidad y obesidad. Se hizo el análisis estadístico para hallar las medidas de frecuencia y de asociación; para el control de las variables confusoras se hizo el análisis multivariado a través de regresión logística binaria. **Resultados:** nuestros resultados demostraron mayor riesgo entre niveles elevados de hemoglobina y preeclampsia. OR ajustado: 1.6; IC 95 %: 1.1 - 2.3; $p < 0.05$ para hemoglobina ≥ 14.5 g/dl y OR ajustado: 2.42; IC 95 %: 1.6 - 3.5; $p < 0.05$ para hemoglobina ≥ 15 g/dl, que fue estadísticamente significativo. Además, hemoglobina entre $11 - 14.4$ g/dl es factor protector con OR ajustado: 0.57; IC 95 %: 0.39 - 0.83; $p < 0.05$. **Conclusión:** las gestantes con niveles de hemoglobina elevada tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y menor riesgo con hemoglobina normal.

Palabras Clave: Preeclampsia, hemoglobina, altitud.

ABSTRACT

Objectives: To know the relationship between hemoglobin and preeclampsia levels at the Carlos Monge Medrano Hospital in Juliaca. **Methodology:** the present study is of analytical type, cross-sectional control case. The study consisted of 196 cases and 364 controls, who entered the gynecology-obstetrics department of the Carlos Monge Medrano Hospital (3826 masl) in the period from January 2018 to June 2019. The dependent variable is preeclampsia, while The independent variable is hemoglobin levels that were grouped as follows: <9.9 g / dl (group 1), $10-10.9$ g / dl (group 2), $11-14.4$ g / dl (group 3) and ≥ 14.5 g / dl (group 4). Possible confusing variables are age, nulliparity and obesity. Statistical analysis was done to find the frequency and association measures; for the control of the confusing variables, the multivariate analysis was done through binary logistic regression. **Results:** Our results showed a higher risk between high levels of hemoglobin and preeclampsia. Adjusted OR: 1.6; 95% CI: 1.1-2.3; $p < 0.05$ for hemoglobin ≥ 14.5 g / dl and adjusted OR: 2.42; 95% CI: 1.6-3.5; $p < 0.05$ for hemoglobin ≥ 15 g / dl, which was statistically significant. In addition, hemoglobin between 11 - 14.4 g / dl is a protective factor with adjusted OR: 0.57; 95% CI: 0.39-0.83; $p < 0.05$. **Conclusion:** pregnant women with high hemoglobin levels have a higher risk of developing preeclampsia and a lower risk with normal hemoglobin.

Keywords: Preeclampsia, hemoglobin, altitude.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trastornos hipertensivos son la segunda causa de muerte materna en el Perú en el año 2017 (1), mientras que en el 2018 se posiciona como la primera causa directa y que ha dejado seria repercusión materna perinatal en las sobrevivientes, a corto, mediano y largo plazo. Los trastornos hipertensivos complican de 5 a 10 % de los embarazos (2), es así que en el Perú representan el 23.1 % de los casos totales de mortalidad materna directa (1). De manera negativa, en general, las muertes maternas han ido en aumento en nuestra región Puno. La Preeclampsia se la ha encontrado con una incidencia de 1,91% (3), 3,3% (4), 4,2% (5) de los embarazos. Ostlund (6), en Suecia, la encontró en 2,4% de los embarazos. En Brasil la incidencia es de 4.6 %, en Ecuador 3.5 % y en Perú 3.5 % (7).

La geografía en donde vive nuestra población es un laboratorio natural de investigación, con un comportamiento aún desconocido, pues habitamos por encima de los 3800 m.s.n.m. Múltiples estudios se han llevado a cabo en gestantes que residen en altitudes bajas, encontrándose factores que se asocian al desarrollo de la preeclampsia y pocos con el factor hemoglobina; aún más disminuidos son los estudios realizados en altitudes elevadas, a pesar de existir una importante población gestante que habitan en ello.

La hemoglobina es utilizada como un marcador indirecto para la medición del adecuado aporte de hierro en nuestro organismo. Este aumenta en los habitantes que residen en la altura por efecto de la hipoxia. No obstante, en las gestantes, estos valores disminuyen en el segundo trimestre e inicios del tercer trimestre del embarazo por efecto de la hemodilución, que es explicado por la fisiología del embarazo, para el aumento del flujo sanguíneo uteroplacentario con un aporte adecuado de nutrientes para el feto (8).

Dentro de la fisiopatología de la preeclampsia una de las causas implicadas es el

estrés oxidativo, caracterizado por la formación de especies reactivas de oxígeno y radicales libres con consecuente génesis de peróxidos lipídicos y daño de las células endoteliales (8) (9). Diversos estudios han demostrado que concentraciones elevadas de hierro en el organismo son generadores de estrés oxidativo (10). El mecanismo por el cual las concentraciones de hemoglobina elevada (por ende de hierro) están relacionadas con preeclampsia es explicado a través de esta vía; estrés oxidativo que potencia el daño endotelial en el organismo.

Diversos son los factores de riesgo de preeclampsia, tales como la nuliparidad, obesidad, edad mayor a 35 años, embarazo gemelar, diabetes mellitus, antecedente de preeclampsia y otros estudiados. Durante el primer control prenatal que idealmente debiera realizarse antes de las 14 semanas de gestación para identificar estos factores de riesgo citados. El dosaje de hemoglobina se realiza con el fin principal de detectar pacientes anémicas, mas no a aquellas que tienen hemoglobina elevada, recibiendo en general todas las gestantes profilaxis o tratamiento con suplementos de hierro.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Existe relación entre niveles de hemoglobina y preeclampsia en pacientes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano durante el periodo Enero 2018 a Junio 2019?

1.3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

Niveles de hemoglobina elevada están asociados a mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano.

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Dado que la preeclampsia representa la patología más importante de la obstetricia, es fundamental conocer el comportamiento de éste, con especial consideración en nuestra

región, cuya situación sociodemográfica es aún desconocido.

Tener concentraciones elevadas de hemoglobina no se le ha brindado la importancia que merece como factor de riesgo de preeclampsia que sumados a los demás factores de riesgo ya conocidos debieran identificar, individualizar y tener un control más estricto de la gestante, para así, si no es prevenir, modificar la ruta de la enfermedad con un diagnóstico más temprano del mismo, de tal modo evitar las complicaciones y llegar a un parto a término (beneficio materno fetal).

1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1. OBJETIVO GENERAL

Establecer la relación entre los niveles de hemoglobina y preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano en el periodo Enero 2018 a Junio 2019.

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los niveles de hemoglobina que se asocian a mayor riesgo de desarrollar preeclampsia.
- Determinar los niveles de hemoglobina que se asocian con menor riesgo de preeclampsia.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1 INTERNACIONAL

Wang y col. realizó un estudio retrospectivo en Hospitales de Peking, China, para determinar si los niveles de hemoglobina al inicio del embarazo fueron factores de riesgo para diabetes gestacional, preeclampsia y parto pretérmino. Se obtuvieron información de 44 002 gestantes de la base de datos quienes tuvieron su parto entre Junio del 2013 y Febrero del 2015, pertenecientes a 21 Hospitales de tres ciudades diferentes. Las pacientes fueron estratificadas según sus niveles de hemoglobina en el primer trimestre así también su índice de masa corporal (IMC) pregestacional. Los niveles de hemoglobina se dividieron en cuatro grupos: <11 g/dl (grupo 1), 11-13 g/dl (grupo 2), 13-15 g/dl (grupo 3) y ≥ 15 g/dl (grupo 4). Mientas que el IMC pregestacional categorizó en dos grupos: $IMC < 24$ mg/m² e $IMC \geq 24$ mg/m². Estos valores fueron comparados con diabetes gestacional, preeclampsia y parto pretérmino. Los criterios de inclusión fueron gestante no fumadora con medida de hemoglobina antes de las 14 semanas de edad gestacional. Los criterios de exclusión son: diagnóstico de hipertensión crónica, diabetes mellitus, desordenes tiroideas, enfermedades respiratorias, placenta previa, malformación fetal o antecedente de resultados adversos del embarazo. El tamaño de la muestra final fue de 21577 gestantes, de quienes se obtuvo una media de hemoglobina de 12.99 g/dl y 584 (2.7 %) tuvieron anemia durante el primer trimestre. Se diagnosticó diabetes gestacional y preeclampsia en 4337 y 284, con una incidencia de 20.1% y 1.3 %, respectivamente. Hubo 1027 partos pretérmino con una incidencia de 4.8%. Las pacientes con diabetes gestacional y preeclampsia tuvieron un aumento significativo del nivel de hemoglobina durante el embarazo temprano comparado con los controles. Después de ajustar los

confusores, el riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia aumentó con hemoglobina elevada (OR: 1.27 para Hb 13–14.9 g/dl; OR: 2.06 para Hb \geq 15 g/dL). El autor concluye que los hallazgos del estudio sugieren que los niveles de hemoglobina durante el primer trimestre de gestación juegan un papel en la predicción de diabetes gestacional, preeclampsia y parto pretérmino **(11)**.

Liu y col. en el año 2018 realizaron un metaanálisis de estudios observacionales para investigar si los niveles de hierro sérico en gestantes con preeclampsia fueron altos que en aquellas embarazadas saludables. Buscaron estudios publicados en Pubmed, Medline, Web of Science y Enbase hasta el 2016. Utilizaron los términos de “Iron” o “Fe” combinado con “preeclampsia”. Los criterios de inclusión fueron: un prospectivo, caso control o diseño transversal; estudios que informan donde la exposición de interés fue el nivel de hierro y el resultado de interés fue la preeclampsia; datos disponibles de la media y desviación estándar (DS) del nivel de hierro; grupos expuestos y no expuestos, en un estudio de cohorte y que el estudio esté redactado en inglés. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: información tipo artículo de revisión o carta al editor, publicaciones repetidas o superpuestas y ausencia de desviación estándar (DS) o insuficiente información para calcular la DS. El metaanálisis incluyó 10 publicaciones (7 en Asia, 2 en Europa y 1 en Sudamérica) con 363 pacientes con preeclampsia y 370 gestantes saludables. Los resultados concluyen que niveles de hierro sérico están elevados en gestantes con preeclampsia que en gestantes sanas, diferencia de medias estandarizada =0.28 (IC al 95%, 0.11–0.44). También los valores de hierro sérico están elevados en las gestantes con preeclampsia de Asia y Europa **(12)**.

Ferdous y col. en el año 2013 publica un estudio cuyo objetivo es determinar la asociación entre hemoglobina elevada con diabetes gestacional y preeclampsia en embarazadas en el primer trimestre. Diseña un estudio de cohorte prospectivo entre 2011-2012 con embarazadas que son referidas para ser examinadas con menos de 14 semanas de edad gestacional. Los criterios de inclusión son: no tener antecedente de diabetes gestacional, preeclampsia, hydrops fetal, hipertensión crónica, talasemia ni ser fumador, llenar el consentimiento informado. Criterios de exclusión: el paciente que decide retirarse del estudio en cada etapa, hemoglobina elevada mayor de 11 g/dl debido a otras enfermedades (hipertensión crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal, etc), malformación neonatal en la ecografía. Fueron enroladas 973 gestantes, 29 se excluyeron por falta de información. Finalmente quedaron 944 gestantes a quienes se dividieron en dos grupos después de la toma de muestra de sangre a todas las gestantes. El punto de corte de hemoglobina fue de ≥ 12.5 g/dl. El primer grupo incluyó 458 mujeres embarazadas con hemoglobina mayor a 12.5 g/dl. El segundo grupo incluyó 486 gestantes con hemoglobina < 12.5 g/dl. La edad media de los participantes fue de 28 años. 61 (6.5%) pacientes presentaron preeclampsia, de los cuales 51 pertenecían al grupo de hemoglobina elevada y 10 al grupo de hemoglobina normal. 72 (7.6%) gestantes fueron diagnosticadas de diabetes gestacional (56 pertenecientes al grupo de hemoglobina elevada y 16 en el grupo del hemoglobina normal). El riesgo relativo para preeclampsia en gestantes con hemoglobina elevada fue 4.5 veces más que en el grupo de hemoglobina normal. El autor concluye que niveles de hemoglobina elevada ≥ 12.5 g/dl fue asociado con mayor riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia. Por lo tanto recomienda que las gestantes con hemoglobina elevada en el primer trimestre sean consideradas en gran riesgo de desarrollar preeclampsia y diabetes gestacional (13).

Chadakarn en el 2008 publica "Impact of high maternal hemoglobin at first

antenatal visit on pregnancy outcomes: a cohort study”, estudio cuyo objetivo fue determinar que niveles de hemoglobina elevada en el primer control prenatal está asociado con resultados adversos del embarazo. El estudio fue realizado en el Hospital de Vajira, Bangkok, Tailandia. Diseñó un estudio de cohorte retrospectivo con una muestra de 920 gestantes quienes iniciaron su control prenatal en el primer trimestre (≤ 14 semanas de edad gestacional). Las gestantes que en su primera visita prenatal tuvieron un nivel de hemoglobina elevado (≥ 12.5 g/dl) fueron emparejados con aquellas con hemoglobina normal (11-12.4 g/dl) de acuerdo al grupo de edad y paridad. Entre los resultados adversos del embarazo se incluyó a preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional. Fueron estudiados 426 gestantes con hemoglobina elevada y 448 con hemoglobina normal. Del análisis multivariado se obtiene que las gestantes con niveles de hemoglobina elevada tuvieron significativamente altas tasas de preeclampsia y diabetes gestacional con RR de 3.8 (IC; 2.0- 7.1) y 3.3 (IC; 1.8- 6.0), respectivamente. El autor sugiere que niveles altos de hemoglobina en el primer trimestre está asociado con preeclampsia y diabetes gestacional **(14)**.

Ghimire realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el Departamento de ginecología y obstetricia del Hospital Nobel Medical College Biratnagar, Nepal para explorar la asociación entre anemia y complicaciones materno perinatales. Entre el 15 de abril de 2011 al 14 de Abril del 2012, 100 gestantes fueron admitidos en el Hospital para la atención del parto quienes tuvieron anemia severa (<7 g/dl), comparados con otras 100 gestantes con hemoglobina normal (≥ 11 g/dl) apareados por edad, paridad y edad gestacional. Los resultados adversos analizados fueron: Hipertensión inducida por el embarazo, hemorragia postparto, abrupcio placentae, infección, mortalidad materna, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal. Comparando el grupo expuesto con el grupo no

expuesto (hemoglobina normal), los resultados mostraron un riesgo incrementado de hipertensión inducida por el embarazo. La incidencia de anemia severa fue de 7%. El promedio de la hemoglobina de los casos fue de 6.2 g/dl. El estudio encontró que la hipertensión inducida por el embarazo es cinco veces más común en anemia severa (15).

2.1.2. NACIONAL

Gonzales y col. en el año 2012 publica un estudio que asocia valores de hemoglobina con efectos maternos adversos en poblaciones que viven en diferentes altitudes. Realizó un estudio de cohorte retrospectivo usando el sistema de informático perinatal (SIP) peruano obteniendo datos de 446 397 embarazos y sus partos en 43 Hospitales públicos de 37 provincias del Perú que corresponden al periodo comprendido entre 2000 y 2010. Agrupa los datos según la altitud: bajo (0-1999), moderada (2000-2999) y alto (3000-4500). Las variables de estudio fueron Preeclampsia, ruptura prematura de membrana, hemorragia posparto y muerte materna. Mientras que los valores de hemoglobina fueron clasificados de la siguiente manera: menor a 7 (anemia severa), 7-9 (anemia moderada), 9-11 (anemia leve), 11-14.5 (normal) y mayor a 14.5 (alto). Los criterios de exclusión fueron embarazo múltiple, parto en domicilio, malformaciones congénitas, niveles de hemoglobina debajo de 4 g/dL y falta de datos de hemoglobina materna. Al final el tamaño de la muestra estuvo conformado por 379 816 embarazos. De los datos se obtiene que 285 484 tienen valores de hemoglobina normal (75.2%; 95% CI, 75.0%–75.3%); 68 882 mujeres tuvieron anemia (18.1%; 95% CI, 18.0%–18.3%) de los cuales 63 202 (91.8%) con anemia leve, 5128 casos (7.4%) con anemia moderada y 552 (0.8%) con anemia severa. Niveles altos de hemoglobina fueron detectados en 25 450 mujeres (6.7%; 95% CI, 6.6%–6.8%). La incidencia de preeclampsia fue baja en altitudes

por encima de los 2000 msnm ($P < 0.05$). Altas tasas de preeclampsia fueron observados en los casos de anemia moderada a severa ($P < 0.05$). La tasa más baja de preeclampsia fue observada en el grupo de anemia leve ($P < 0.05$). En el análisis multivariado se observó un bajo riesgo de preeclampsia en el grupo de anemia leve mientras que el riesgo de preeclampsia fue significativamente alto en aquellas que tuvieron hemoglobina por encima de 14.5 mg/dl. En lo que respecta a nuestro estudio de interés, el autor concluye su investigación que la tasa de preeclampsia aumenta con niveles de hemoglobina alta independientemente de la altitud (16).

Apaza y col. en el año 2016 realiza un estudio en la ciudad de Arequipa cuyo objetivo es determinar la utilidad de un puntaje para la valoración del riesgo y detección de gestantes con y sin preeclampsia. El estudio es realizado en el departamento de gineco obstetricia del Hospital Honorio Delgado, de diseño analítico, transversal de caso control. Revisó las historias clínicas del periodo comprendido entre junio del 2015 a junio del 2016; se incluyó a 121 gestantes con preeclampsia (casos) y 132 gestantes del grupo control (gestantes sin preeclampsia). Elaboró una tabla con los factores de riesgo de preeclampsia: edad materna, antecedente de preeclampsia, índice de masa corporal mayor a 24.9, edema pretibial, ganancia de peso anormal, presión arterial media (PAM) mayor al punto de corte y hemoglobina mayor al punto de corte por trimestre de gestación (13.3 g/dl para el II trimestre y 13 g/dl para el III trimestre; asignándoles un puntaje de 1 y 0 si estuvo o no el factor de riesgo respectivamente. Los resultados del análisis bivariado mostraron un odds ratio (OR) mayor a 2 (todos los factores de riesgo); siendo 8.8 para la PAM (el mayor) y 2.74 para factor de riesgo de hemoglobina (el menor). El análisis de la curva ROC mostro un puntaje de corte ≥ 4 con una sensibilidad de 94.21% y una especificidad de 87.88%, VPP de 87.69% y VPN de 94.31 %. Concluye que el la PAM

es el mejor predictor de preeclampsia y niveles altos de hemoglobina deben ser considerados como indicadores de gestación de alto riesgo (17).

Salinas en el año 2016 en su trabajo de tesis busca determinar si los niveles altos de hemoglobina y presión arterial media (PAM) en el segundo y tercer trimestre de gestación son factores de riesgo de hipertensión inducida por el embarazo (HIE). Realiza un estudio de casos y controles en el Hospital Honorio Delgado de Arequipa entre en enero a diciembre del 2015. Dentro de los criterios de exclusión fueron considerados: embarazo gemelar, hipertensión crónica, diabetes gestacional, enfermedad autoinmune, malformación congénita y gestantes con hemoglobina <11 g/dl. De los 6642 seleccionó a 104 casos y 110 controles para el estudio. Los resultados muestran que pacientes con una PAM > 83 mmHg en el segundo trimestre tienen 4.79 veces más riesgo de presentar HIE; los niveles de hemoglobina > 12.6 g/dl (percentil 90) en el III trimestre de gestación, tienen una sensibilidad de 87 % y una especificidad de 93%, con VPP de 92% y VPN de 88%; así como 11.26 veces de riesgo de presentar hipertensión inducida del embarazo (18).

Gonzales y col. en el año 2009 publica un estudio, “Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes”, de análisis multicéntrico retrospectivo utilizando datos del sistema de información perinatal (SIP) de 7 hospitales pertenecientes al Ministerio de Salud del Perú; estos están localizados uno en Lima a 150 msnm (baja altitud) y los restantes 6 en Huaraz, Huancayo, Cusco, Huancavelica, Puno y Cerro de Pasco por encima de los 3000 msnm (gran altitud). En el periodo comprendido entre el año 2003 a 2006 fueron reclutados un total de 37377 datos de los 7 Hospitales comprendiendo hemoglobina materna, resultados reproductivos y características

socioeconómicas maternas. Se consideró la información de aquellos partos con edad gestacional igual o mayor a 22 semanas. Fueron removidos del estudio 320 partos con edad gestacional menor de 22 semanas, 321 gestaciones múltiples y 1287 embarazos con información incompleta quedando así una población de 35449 partos (8409 fueron de Lima y el resto de las 6 ciudades). Las variables dependientes fueron: óbito fetal, parto pretérmino y pequeño para la edad gestacional. Mientras que la variable independiente fue el primer valor de hemoglobina materna tomado ya sea en el primer, segundo o tercer trimestre. También se incluyó otras variables independientes tales como la edad materna, educación materna, estado civil, cuidados prenatales, paridad, IMC, DPP e Hipertensión gestacional del embarazo. Para el análisis combinado de partos en baja y gran altitud, la hemoglobina se dividió en categorías: <9 , 9-10.9, 11-12.9 y >13 g/dl. Hemoglobina elevada fue definido aquello >14.5 g/dl. Se agregaron más categorías para las ciudades en gran altitud: <7 g/dl; 7 to <9 g/dl; 9 to <11 g/dl; 11 to <13 g/dl; 13 to <14.5 g/dl; 14.5 to <15.5 g/dl, and ≥ 15.5 g/dl. Los resultados muestran que todas las mujeres, ya sea vivan en baja o gran altitud, con hemoglobina <9 g/dl tienen riesgo de óbito fetal, parto pretermo y PEG con OR de 4.4 (CI: 2.8–6.7), 2.5 (CI: 1.9 –3.2) y 1.4 (CI: 1.1–1.9) respectivamente. Las mujeres que viven en gran altitud con hemoglobina ≥ 15.5 g/dl tuvieron alto riesgo de óbito fetal (OR: 1.3; CI: 1.05–1.3), parto pretérmino (OR: 1.5; CI 1.3–1.8), y PEG (OR: 2.1, CI 1.8 –2.3); de modo que niveles de hemoglobina materna bajo y alto se relacionan con resultados adversos. El nivel de hemoglobina que se relaciona con el más bajo riesgo, fue entre 11 y 13 g/dl. Algunos autores encuentran altas tasas de preeclampsia en gran altitud, sin embargo en el estudio no se encontró diferencia de hipertensión gestacional entre madres que viven en baja y gran altitud (19).

Céliz L. en 2016 su tesis realizado en el Hospital Belén de Trujillo busca determinar si la anemia es un factor de riesgo asociado de preeclampsia. En su estudio observacional de casos y controles incluyó a 168 gestantes con preeclampsia (casos) y 168 sin preeclampsia (controles) entre el 2013 al 2015, todas ellas comprendidas entre 20 y 35 años. Los criterios de exclusión fueron: gestantes con control prenatal inadecuado, eclampsia, síndrome de Hellp, gestación múltiple, obesidad y pielonefritis. Consideró anemia una hemoglobina <11 g/dl. De los resultados concluye que la anemia es factor de riesgo para desarrollar preeclampsia con un OR de 1.9 (20).

2.1.3. REGIONAL

Condori A. en el año 2017 realizó un estudio cuyo objetivo fue determinar los niveles de hemoglobina como factor de riesgo asociado a los trastornos hipertensivos de la gestación; de diseño transversal, correlacional retrospectivo. El trabajo lo realiza en el Centro de Salud José Antonio Encinas de la ciudad de Puno entre Julio del 2016 y Marzo del 2017 que incluyó a 120 gestantes. La variable dependiente fue los “trastornos hipertensivos”, mientras que la variable independiente fue los niveles de hemoglobina. Para el análisis estadístico utilizó test de ANOVA, correlación de Pearson, sensibilidad, especificidad y tasa de riesgo. Los resultados mostraron una media de hemoglobina de 15.47 g/dl, 14.49 g/dl, 14.16 g/dl para el I, II, III trimestre de gestación, que corresponde a 32,30 y 58 gestantes, respectivamente. Valores de hemoglobina ≥ 14.5 g/dl se asociaron con una probabilidad de 5,5 veces más que aquellas con hemoglobina < 14.5 g/dl, de tener trastornos hipertensivos de la gestación (21).

2.2 MARCO TEÓRICO

2.2.1. PREECLAMPSIA

La preeclampsia (PE) es un desorden multisistémico que se describe mejor como un síndrome específico del embarazo que puede afectar a todos los sistemas del organismo. Es la principal causa de mortalidad materna y perinatal en el mundo, al igual que en nuestro país, llegó a ser como la primera causa en el 2018, que junto a la hemorragia y la infección forman la triada mortal de la obstetricia.

En esta sección abordaremos los conceptos actuales sobre el conocimiento de la PE, que aun habiendo ya transcurrido un decenio desde su descubrimiento no se ha llegado a comprender con exactitud su mecanismo con fines de prevenir el desarrollo de la enfermedad.

2.2.2. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

Los trastornos hipertensivos del embarazo complican del 2 al 8% de los embarazos. Según reportado por la OMS, la PE es la tercera causa de muerte materna en el mundo (22). En el Perú constituyó como la primera causa con 21.9% de las muertes maternas directas en el 2018 (trastorno hipertensivo del embarazo) (23).

En una revisión sistemática, 4.6% de las gestaciones en todo el mundo se complicaron por presentar PE (7). La incidencia oscila entre 2% a 5% para Estados Unidos, Canadá y Europa Occidental (7,8). En Brasil la incidencia es de 4.6 %, en Ecuador 3.5 % y en Perú 3.5 % (7).

Se han estudiado factores de riesgo (2) (24) (25), dentro de los cuales tenemos aquellos factores no modificables tales como la nuliparidad, con una incidencia de PE 3

a 10%, mayor que en multíparas. La raza negra tuvo una mayor incidencia de 3%. La edad se relacionó con un riesgo de 1.84 y 2.39 veces con edades de 30-39 y mayores de 40 años, respectivamente. Se han reportado un riesgo de 3.68 veces con embarazo múltiple.

En antecedente de PE aumento el riesgo en 6.3 veces de desarrollar la patología en su segunda gestación. Tener diabetes gestacional se asoció un riesgo de 1.9 veces en población latinoamericana y caribeña, y 2.4 veces el riesgo en población China. Mientras que con el antecedente de hipertensión arterial crónica se asoció de 1.99 hasta 8.22 veces el riesgo de desarrollar PE, siendo la más alta. Tener historia familiar de diabetes mellitus e hipertensión arterial también aumentó el riesgo hasta 3.1 veces

Dentro de los factores de riesgo modificables tenemos a la obesidad, anemia y otros datos sociodemográficos, incluso estacionales. Contrariamente, en fumadoras hubo un menor riesgo de desarrollar PE (26).

2.2.3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Aunque la causa de la PE es incierta, se reconocen algunos mecanismos patogénicos: una placentación deficiente, factores inmunológicos y antiangiogénicos, la inflamación y el estrés oxidativo.

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad se pueden distinguir dos etapas. Una primera etapa en la que se instaura una disfunción placentaria (entre primer y segundo trimestre) y la segunda etapa caracterizado por la inducción de un estado antiangiogénico (tercer trimestre) (27).

En la PE hay invasión incompleta del trofoblasto (28). Con una invasión tan superficial queda reducida la perfusión útero placentaria. Mientras que las arteriolas

miométriales más profundas no pierden su recubrimiento endotelial ni tejido muscular elástico por lo tanto su diámetro promedio es sólo la mitad del de los vasos de las placentas normales generando isquemia placentaria (29) (30). La invasión trofoblástica defectuosa de las arterias espirales se correlacionó con la gravedad del trastorno hipertensivo.

Las fluctuaciones de hipoxia y reperfusión placentaria ocasionan alteraciones en la liberación de marcadores placentarios, tales como los factores angiogénicos, disminuyendo la liberación de VEGF-A (factor de crecimiento vascular endotelial A) y PlGF (factor de crecimiento plaquetario) y contrariamente, aumentado las concentraciones de sFlt-1 (tirosina cinasa tipo fms 1 soluble) y endoglin soluble, induciendo un estado antiangiogénico del organismo la gestante (30) (31) (32) (33). Especial atención han dado las investigaciones a PlGF y sFlt-1 como predictor de diagnóstico de PE temprana (<34 semanas) (34) (29).

La pérdida de la tolerancia inmunitaria materna podría explicar un mayor riesgo cuando aumenta la carga antigénica paterna, es decir, con dos conjuntos de cromosomas paternos, una “dosis doble, como se observa en el embarazo molar. En fecha reciente, se revisaron la posible función de la mala adaptación inmunitaria en la fisiopatología de la PE. Al principio de un embarazo destinado a presentar PE, el trofoblasto extraveloso expresa cantidades bajas de antígeno G leucocítico inmunosupresor humano (HLA-G). Esto podría contribuir a la vascularización placentaria defectuosa (8).

Durante las últimas dos décadas, la activación de las células endoteliales se ha convertido en la parte más importante del entendimiento contemporáneo de la patología de la PE (28) (29) (30). En este sistema, uno o varios factores, que tal vez se originan en la placenta, se secretan hacia la circulación materna y desencadenan activación y disfunción del endotelio vascular, especialmente en PE que se desarrolla menor a las 34 semanas de gestación (35).

Se presupone que factores antiangiogénicos y metabólicos, así como otros mediadores inflamatorios, producen lesión de las células endoteliales. Se ha propuesto que la disfunción celular endotelial se debe a un estado activado extremo de los leucocitos en la circulación materna. Dicho tipo de estrés se caracteriza por especies de reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres que conducen a la formación de peróxidos lípidos que se propagan por sí mismos (36) (28). Éstos a su vez generan radicales muy tóxicos que lesionan a las células endoteliales (29), modifican su producción de óxido nítrico e interfieren con el equilibrio de prostaglandinas (30). Recientemente, un estudio encontró marcadores de estrés oxidativo y de daño endotelial elevados (metiltiazoltetrazolio y trombomodulina, respectivamente) en gestantes que desarrollaron PE temprana (<34 semanas) (37).

La constricción vascular causa resistencia e hipertensión subsiguiente. Al mismo tiempo, el daño de células endoteliales produce escape intersticial a través del cual componentes de la sangre, incluidos plaquetas y fibrinógeno, se depositan en el subendotelio. Un ejemplo de ello es la lesión renal característica conocida como endoteliosis glomerular, responsable de la proteinuria (38).

Las células endoteliales dañadas o activadas podrían producir menos óxido nítrico y secretar sustancias que promueven la coagulación y aumentan la sensibilidad a los vasopresores (28). Es probable que múltiples factores en el plasma de pacientes PE interactúen para ejercer estos efectos vasoactivos. Las embarazadas desarrollan por lo regular resistencia a los vasopresores, sin embargo, las pacientes con PE temprana experimentan un incremento de la reactividad vascular a vasopresores sin necesidad de un aumento de éstos tales como la norepinefrina y angiotensina II (30).

Al margen de la causa precipitante, la cascada de fenómenos que activa a la PE, se caracteriza por muchísimas anormalidades que tienen como resultado daño del

endotelio vascular y vasoespasmo subsiguiente, trasudación de plasma y secuelas isquémicas y trombóticas.

2.2.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los criterios de la ACOG (39) que está vigente en la guía del Instituto Nacional Materno Perinatal (40), caracterizado por hipertensión arterial que se presenta después de las 20 semanas, asociado a proteinuria. La ACOG ha eliminado la dependencia de la proteinuria para el diagnóstico de PE, de modo que en ausencia de proteinuria puede ser diagnosticada en asociación con trombocitopenia, insuficiencia renal progresiva, edema pulmonar, disturbios cerebrales o visuales. Los criterios diagnósticos se muestran de la siguiente manera:

Preeclampsia sin criterios de severidad

- Presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, en dos mediciones con una diferencia de 4 horas.
- Tira reactiva 2+, ácido sulfosalicílico 1+ ó proteinuria en orina de 24 horas ≥ 300 mg.

Preeclampsia con criterios de severidad:

- PAS ≥ 160 mmHg o PAD ≥ 110 mmHg
- Trombocitopenia $< 100\,000$ /mm³
- Creatinina >1.1 mg/dl.
- Transaminasas hepáticas dos veces de la concentración normal en sangre.
- Edema pulmonar.
- Síntomas cerebrales o visuales.

2.2.5. COMPLICACIONES

Habiendo explicado los mecanismos fisiopatológicos de esta entidad y producto de ello, la perfusión uteroplacentaria se ve disminuida por el vasoespasmo, aumentando así la tasa de morbimortalidad. De forma continuada, se ve una serie de eventos como la alteración de la función renal, hemólisis, trombocitopenia, insuficiencia hepática e infarto cerebral, estos dos últimos excepcionalmente. Especial repercusión tiene el síndrome de HELLP y la eclampsia.

El síndrome de HELLP está caracterizado por hemólisis, trombocitopenia, y elevación de transaminasas. Ocurre en el 20 % de las gestantes con PE severa (41).

La preeclampsia complicada por convulsiones tónico-clónicas generalizadas se conoce como eclampsia. Se pueden presentar anteparto, intraparto o posparto con riesgo mortal para la madre y el feto.

2.2.6. PRONÓSTICO

La recurrencia de la enfermedad en aquellas que tuvieron PE en su primera gestación fue de 15 % en un estudio en Finlandia (42). Otro estudio encontró un riesgo de 9.2 veces de recurrencia de PE en comparación con gestantes no tuvieron PE (43).

Las mujeres que tuvieron PE tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, tales como enfermedad coronaria e hipertensión arterial; igualmente el riesgo de muerte en estas pacientes aumentó 8,12 veces más (IC95%: 4,31 a 15,33) (44).

Un estudio en Canadá encontró después de un seguimiento de 16.5 años, 2 veces la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus en mujeres que tuvieron PE (45).

Se ha visto un riesgo de 2.17 veces de desarrollar enfermedad renal terminal en aquellas pacientes que tuvieron PE, además tienes un riesgo de 4.31 veces de presentar microalbuminuria (46).

Los efectos del daño cerebral no sólo son a corto plazo, tal y como lo demuestra un estudio reciente, en donde hicieron un seguimiento a los 5 a 15 años con resonancia magnética en pacientes que presentaron PE. Apreciaron cambios en la sustancia blanca del lóbulo temporal y reducción del volumen cortical en mujeres jóvenes (47). Ello incrementa el riesgo de enfermedad cerebrovascular.

2.3. HEMOGLOBINA, HIERRO Y ESTRÉS OXIDATIVO EN PREECLAMPSIA

Las determinaciones de las concentraciones de hemoglobina son la práctica común en las gestantes para el seguimiento del adecuado aporte nutricional del hierro. Esta forma indirecta de medición de hierro ha sido estandarizada a nivel nacional, recurriendo de forma excepcional al dosaje de ferritina sérica o directamente de la concentración de hierro sérico.

Nuestra ubicación geográfica tiene una consideración especial, puesto que los niveles de hemoglobina se encuentran en una concentración mayor. Durante el embarazo, los suplementos de hierro se usan independientemente de los niveles de hemoglobina, especialmente en países en vías de desarrollo.

Se estudiaron la expresión de genes en placentas de pacientes normales y pacientes con PE, encontrando aumento significativo de estos genes relacionados con inflamación, apoptosis y el estrés oxidativo. Especialmente se evidenció un aumento de la expresión de hemoglobina fetal (HbF). Por técnicas de inmunohistoquímica identificaron a células madre hematopoyéticas ubicadas en el lumen vascular de la placenta como el lugar de expresión. Este aumento en la circulación de HgF libre genera estrés oxidativo que podría

desempeñar un papel clave en los mecanismos patológicos tanto en la placenta como en el endotelio materno producto de la transgresión de la barrera placentaria (48).

Debido a la complejidad de la PE, varios otros factores se han investigado que podrían desempeñar un papel en la patogénesis. Entre ellas se encuentran alteraciones en la homeostasis del hierro. Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de hierro, ferritina y la saturación de la transferrina aumentan, mientras que la capacidad total de unión al hierro (CTUH), la capacidad de unión al hierro insaturado y la apotransferrina disminuyen en la PE en comparación con las mujeres embarazadas sanas (49). Dado que el hierro puede inducir la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de la reacción de Fenton (50) (51), se ha sugerido que las concentraciones de hierro más altas de lo normal contribuyen a la patogénesis y exacerban la peroxidación lipídica y la lesión de las células endoteliales en PE con consecuente aumento del estado de estrés oxidativo (36) (52) (53). Cuando un embarazo se complica con la PE, estos marcadores séricos están más elevados que en los embarazos sanos.

Este hallazgo puede ser explicado por una serie de datos preclínicos de la vía de hemoglobina. Varios estudios in vitro mostraron que la hemoglobina circulante, cuando se oxida, podría proporcionar una deposición de la fracción hemo derivada de metahemoglobina en el endotelio vascular. Esta fracción hemo podría, a su vez, empeorar directamente el daño endotelial vascular y la consiguiente formación de aterosclerosis. Estos vasos sanguíneos ateróticos fueron vistos comúnmente en el lecho placentario de embarazos preeclámpticos. Además, el hemo puede actuar como un catalizador para la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, generando productos tóxicos para endotelio vascular.

Sin embargo, el aumento de las concentraciones plasmáticas de hierro es contrario a la inflamación en curso en la PE. Varios hallazgos y la experiencia clínica general apoyan la idea de que la inflamación crónica disminuye la disponibilidad de hierro, lo que incluso podría resultar en anemia inducida por inflamación. Con estas observaciones, uno esperaría una disminución de las concentraciones de hierro en plasma, en lugar de las concentraciones aumentadas que se han informado.

El vínculo entre la homeostasis del hierro y la inflamación es la hepcidina, un péptido de fase aguda recientemente descrito. Actúa regulando hacia abajo la absorción intestinal de hierro y la liberación de hierro de los enterocitos y macrófagos a través de la internalización y degradación de la ferroportina (54). La expresión de la hepcidina está regulada por varios factores. Sus principales desencadenantes incluyen señales inflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6) y altas concentraciones de hierro (55). La IL-6 induce alteración estructural y funcional del endotelio en pacientes susceptibles (56).

Los receptores de transferrina en la placenta son responsables de la transferencia de hierro de la circulación materna a la fetal. La expresión del receptor de transferrina en la placenta disminuye en la PE, y esto podría explicar la experiencia clínica de que las reservas de hierro disminuyen en los recién nacidos de madres con PE.

Un estudio encuentra que las concentraciones de hierro en el plasma aumentan a pesar de las altas concentraciones de hepcidina en la PE. Esto podría indicar una resistencia a la acción de la hepcidina que disminuye el hierro (53). En otro estudio de caso control prospectivo encontraron hierro sérico, ferritina sérica, hepcidina e IL-6 aumentados ($p < 0.05$) en preclámpticas comparados con gestantes sanas, sugiriendo resistencia del hierro a la acción inhibitoria de la hepcidina (49). Sin embargo y aunque en otra investigación más reciente, de igual manera encuentran aumentados a la IL-6, hierro y ferritina sérica en gestantes con PE, los niveles de hepcidina estuvieron

disminuidos (57). Estas diferencias puedan deberse a la diferente realidad sociodemográfica; aún se requieren de estudios para terminar de completar el entendimiento de los mecanismos reguladores de la hemoglobina, hierro y hepcidina en la preeclampsia.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es observacional (no se manipulará ninguna variable), analítico, caso control (58) de corte transversal.

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Estará conformado por todas las gestantes con preeclampsia que ingresaron al departamento de gineco-obstetricia del Hospital Carlos Monge Medrano para el término de su gestación, en el periodo de estudio comprendido entre Enero del 2018 a Junio del 2019.

El tamaño de la población de estudio para los casos estará constituido por la totalidad de pacientes al alta hospitalaria con diagnóstico de preeclampsia dentro del periodo de estudio. A cada caso se le asignará dos controles, definido como gestantes que desarrollaron un embarazo normal sin preeclampsia (relación caso: control de 1:2), quienes serán seleccionados por muestreo aleatorio sistemático, en el mismo periodo de estudio.

Unidad de análisis: gestante con preeclampsia.

3.3 ÁMBITO DE ESTUDIO

El presente estudio se realizó en el hospital Carlos Monge Medrano de la ciudad de Juliaca ubicado a 3826 msnm, región Puno, con una población de 228 726 habitantes. El hospital es de nivel II-2 que pertenece al Ministerio de Salud del Perú. El departamento de gineco-obstetricia se divide en hospitalización, centro obstétrico, alto riesgo obstétrico, consultorio externo y emergencia materna; cuenta con 16 especialistas en ginecología y

obstetricia. El Hospital es centro de referencia de 8 provincias de la zona norte de la región de Puno.

3.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- **Casos**

Gestantes que cumplan con criterios diagnósticos de preeclampsia (39) , que hayan terminado su parto en el Hospital Carlos Monge Medrano, entre Enero del 2018 a Junio del 2019.

- **Controles**

Gestantes sin preeclampsia que hayan culminado su parto en el Hospital Carlos Monge Medrano, entre Enero del 2018 a Junio del 2019.

Criterios de exclusión

- **Casos**

- Antecedente de diversas causas de hemorragia obstétrica durante su gestación actual (DPP, PP y otros).
- Antecedente de preeclampsia.
- Enfermedad renal crónica.
- Diabetes Mellitus.
- Gestación múltiple.
- Gestante que habita en una altitud menor a 3800 m.s.n.m.
- Historias clínicas con datos incompletos de las variables en estudio.

- **Controles**

- Infecciones parasitarias.
- Gestación múltiple.

- Hemorragia obstétrica de diversas causas.
- Hemoglobinopatías.
- Gestante que habita en una altitud menor a 3800 m.s.n.m.
- Historias clínicas con datos incompletos de las variables en estudio.

3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable Dependiente

Variable	Definición conceptual	Indicadores	unidad/categoría	tipo de variable	Escala de medición
Preclampsia	Trastorno de la gestación que se presenta después de las 20 semanas, caracterizado por hipertensión arterial asociado a proteinuria. En ausencia de proteinuria puede ser diagnosticada en asociación con trombocitopenia, insuficiencia renal progresiva, edema pulmonar, disturbios cerebrales o visuales (12).	- PAS \geq 140mmHg ó PAD \geq 90 mmHg Más uno de los siguientes: - Proteinuria: en orina de 24 horas \geq 300 mg ó ácido sulfosalisilico 1+ - Trombocitopenia: < 100 000 /mm ³ - Creatinina: >1.1 mg/dl - Transaminasas*: TGO > 76 U/L, TGP > 82 U/L - Edema pulmonar. - Síntomas cerebrales o visuales.	SI NO	Cualitativa nominal	nominal

* son en doble del valor referencial de TGO (\leq 38 U/L) y TGP (\leq 41 U/L) en el Hospital Carlos Monge Medrano.

Variable independiente

Variable	Definición conceptual	Indicadores	unidad/categoría	Tipo de variable	escala de medición
Nivel de hemoglobina	Valores de cantidad de hemoglobina presente en un volumen fijo de sangre.	hemoglobina	- \geq 14.5 g/dl - 11-14.4 g/dl - 10-10.9 g/dl - \leq 9.9 g/dl	Cualitativa	ordinal

Posibles variables confusoras

Variable	Definición conceptual	Indicadores	unidad/categoría	Tipo de variable	Escala de medición
Nuliparidad	Gestante que aún no ha parido por primera vez.	Partos	Sí No	Cualitativa nominal	Nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Años	- < 20 y \geq 35 años - Entre 20 y 34 años	cualitativa nominal	Nominal
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, con un índice de masa corporal (IMC) \geq 30.	peso talla	Sí No	Cualitativa nominal	Nominal

3.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Se coordinó con la oficina de docencia e investigación del HCMM teniendo así la autorización de este último y del jefe de departamento de Gineco-obstetricia para la revisión de las historias clínicas.

Se registró el número de historia clínica (del libro de registro de ingresos y altas del servicio de Obstetricia) de los casos para la revisión de los mismos en la unidad de Archivo. Sólo fueron considerados aquellos que cumplieron con criterios diagnósticos de preeclampsia (ver Anexo A). Posteriormente se asignó dos controles a cada caso, procediendo el registro en la ficha de recolección de datos.

3.7 INSTRUMENTOS

La información de los pacientes fue extraída de las historias clínicas a través de una ficha de recolección de datos (Anexo A) el cual fue validado en una prueba piloto

(con 20 historias clínicas) y juicio de expertos del departamento de gineco-obstetricia del Hospital Carlos Monge Medrano.

3.8 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Durante la recolección de datos, se revisó cuidadosamente la permanencia de las pacientes en no menos de 3800 m.s.n.m determinado por sus controles en establecimientos de salud de la región. Además diferenciar, que se considera nativo de altura aquella que ha nacido y vive actualmente en la sierra puneña.

Luego, la información registrada en las fichas de recolección de datos fue subida y sistematizada en la hoja de cálculo de Excel. Se hizo uso de la estadística descriptiva para la formación de gráficos y hallar las medidas de frecuencia de las variables en estudio de los casos y controles.

Se consideró el resultado de concentración de hemoglobina tomado en el tercer trimestre de gestación que generalmente fue a su ingreso. En nuestro estudio agrupamos la hemoglobina de la siguiente manera: < 9.9 g/dl (grupo 1), 10-10.9 g/dl (grupo 2) (59), 11-14.4 g/dl (grupo 3) y ≥ 14.5 g/dl (grupo 4) (60) que corresponden a anemia moderada severa, anemia leve, normal y elevado, respectivamente; los dos primeros determinados por la OMS y los dos últimos por un estudio publicado. Además en nuestro estudio incluimos un punto de corte de 15 g/dl (hemoglobina elevada), valor hallado como el percentil 75 de la hemoglobina de los controles, el cual se analizó independientemente. Se consideró un análisis con el factor de ajuste por la altura propuesto por la OMS y vigente en la guía del Ministerio de Salud con fines comparativos.

Se crearon las tablas de contingencia para estimar la medida de asociación Odds Ratio (OR) (< 1 como factor protector, 1 sin asociación y > 1 como factor de riesgo) e intervalos de confianza al 95 % para ambos resultados; la significancia estadística se definió con un p valor < 0.05 .

Por último, las variables potencialmente confusoras que se incluyeron en el modelo fueron analizadas a través de regresión logística binaria, obteniendo un OR ajustado como resultado final de la investigación. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Para el presente estudio no se requirió el consentimiento informado por ser un estudio que utilizó información pasada registrada en historias clínicas, salvaguardándose la identidad del paciente de acuerdo al capítulo 6 del código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú y la declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica.

Limitaciones: Durante la recolección de datos no se pudo obtener las historias clínicas correspondiente al año 2017 que estaba incluido inicialmente en el proyecto.

La hemoglobina del primer trimestre no fue tomada en varios casos; en otros solo existía la del segundo y tercer trimestre; mientras que algunas solo registraban al ingreso hospitalario, motivo por el cual no se utilizó para el análisis.

Varios números de historias clínicas registrados no correspondían a historia clínica obstétrica.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 1. Casos y controles estudiados en el Hospital Carlos Monge Medrano,
Enero 2018 – Junio 2019**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Controles	364	65.0	65.0	65.0
	Casos	196	35.0	35.0	100.0
	Total	560	100.0	100.0	

Fuente: Historias clínicas.

Durante el periodo de estudio (Enero 2018 –Junio 2019) ingresaron 4 953 gestantes para el término de su gestación en el Hospital Carlos Monge Medrano. Se recolectaron 335 números de historias clínicas del libro de registro del departamento de ginecología y obstetricia con diagnósticos de PE (con y sin criterios de severidad). Posterior a la revisión de historias clínicas en la unidad de Archivo, sólo 219 cumplieron con criterios diagnósticos de PE. El número de casos y controles que entraron al estudio fueron 196 (35 %) y 364 (65 %), respectivamente, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 2. Distribución global de niveles de hemoglobina no corregida. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.

Niveles de Hemoglobina	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
≥ 14.5 g/dl	306	54.60%	54.60%	54.60%
11-14.4 g/dl	247	44.10%	44.10%	98.70%
10-10.9 g/dl	5	0.90%	0.90%	99.60%
≤ 9.9 g/dl	2	0.40%	0.40%	100.00%
Total	560	100	100	

Fuente: Historias clínicas.

La tabla 2 nos muestra los resultados de los niveles de hemoglobina en las gestantes estudiadas (casos y controles), esta distribución corresponde a hemoglobina no corregida por la altura. Hay un 0.4 % de gestantes con anemia moderada severa (9.9 g/dl) y 0.9 % con anemia leve (10 -10.9 g/dl), sumados ambos corresponden a 7 gestantes del total de los casos y controles. Por otro lado, encontramos gestantes con hemoglobina normal en un 44.1 %, mientras que el 54.6 % tiene niveles elevados de hemoglobina (≥ 14.5 g/dl).

Gonzales (16) encuentra una tasa de 6.7 % con niveles de hemoglobina elevada, 75.2 % con hemoglobina normal y 18.1 % con anemia (91.8 % con anemia leve, 7.4 % con anemia moderada y 0.8 % con anemia severa), valores distintos especialmente en el grupo de hemoglobina elevada y anemia.

Tabla 3. Distribución de niveles de hemoglobina no corregida en la población de estudio. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.

		Casos	controles	Total
Niveles de Hemoglobina	≥ 14.5 g/dl	22.32 %	32.32 %	54.64 %
	11-14.4 g/dl	11.79 %	32.32 %	44.11 %
	10-10.9 g/dl	0.71 %	0.18 %	0.89 %
	≤ 9.9 g/dl	0.18 %	0.18 %	0.36 %
Total		35 %	65 %	100 %

Fuente: Historias clínicas.

La tabla 3 resume en buena medida, por separado, a los casos de los controles sobre la distribución de los niveles de hemoglobina sin ajuste por la altura. No hay una variación significativa en los grupos con niveles de hemoglobina baja, correspondiendo un 0.71% a los casos y un 0.18 % a los controles con anemia leve; un 0.18 % tanto para los casos y controles con anemia severa. En relación al grupo con hemoglobina normal, 11.79 % representan los casos, mientras que los controles 32.32 %. Las gestantes con hemoglobina elevada representan más del 50 % de la muestra, con 32.32 % para los casos y 22.32 % para los controles.

Pakniat (61) en Irán (1800 m.s.n.m) encuentra un 10.9 % con hemoglobina elevada en gestantes preclámpticas, sin embargo su punto de corte es con hemoglobina ≥ 12.5 g/dl. Sotelo (62) en Arequipa (2335 m.s.n.m.) encontró elevación de la hemoglobina en 84.11 % de las gestantes con trastornos hipertensivos del embarazo (THE), mientras que en aquellas sin THE solo en el 3.23 %. Teniendo una media de hemoglobina en el tercer trimestre de 13.46 g/dl como referencia.

Por otro lado, un estudio realizado por Huamán (63) en Cusco (3399 m.s.n.m) encontró anemia (< 11 g/dl) en 8.3 % de las gestantes con PE, valor superior que el hallado en nuestro estudio (1.25 %).

Tabla 4. Distribución de niveles de hemoglobina corregida por la altura en la población de estudio. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 –Junio 2019.

	Casos	controles	Total
Niveles de Hemoglobina ≥ 14.5 g/dl	1.43 %	0.18 %	1.61 %
11-14.4 g/dl	23.93 %	39.64 %	63.57 %
10-10.9 g/dl	6.61 %	15.71 %	21.81 %
≤ 9.9 g/dl	3.04 %	9.46 %	12.5 %
Total	35 %	65 %	100 %

Fuente: Historias clínicas.

La distribución de los niveles de hemoglobina cambia con la hemoglobina corregida por la altura. La tabla 4 nos muestra los porcentajes por separado para los casos y controles, es así que hay un incremento para los controles en los grupos de anemia moderada severa, anemia leve y normal con 9.46 % (53), 15.71 % (88) y 39.6% (222) respectivamente. Sucede lo opuesto en el grupo de hemoglobina elevada, con disminución significativa de 32.32 % a 0.18 % (1) para los controles y de 22.32 % a 1.43 % (8) para los casos.

En un trabajo de tesis realizado por Vergara (64) en Huaraz (3052 m.s.n.m) en donde corrigió la hemoglobina por la altura, encontró una proporción aumentada con hemoglobina elevada (10.4 %) y valores inferiores con hemoglobina normal (16.2 %) en gestantes con PE. Los dos últimos grupos de anemia tuvieron gran diferencia con 11.7 % para cada uno, los cuales son valores muy superiores. Mientras que en los controles no hubo gestantes con hemoglobina elevada, similar al nuestro.

Tabla 5. Distribución de las posibles variables confusoras. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Nuliparidad	SI	269	48.0	48.0	48.0
	NO	291	52.0	52.0	100.0
Obesidad	SI	85	15.2	15.2	15.2
	NO	475	84.8	84.8	100.0
Edad	< 20 y ≥ 35 años	160	28.6	28.6	28.6
	Entre 20 y 34 años	400	71.4	71.4	100.0

Fuente: Historias clínicas.

La tabla 5 nos muestra la distribución de porcentajes de las variables potencialmente confusoras, estos valores representan en forma global a los casos y controles, es así que las nulíparas representan el 48 % y las no nulíparas el 53 % del total de gestantes estudiadas. Son obesas el 15.2 % y 84.8 % no obesas. En relación a la variable edad se agrupó en dos categorías, estando las menores de 20 años y mayores de 35 años en el grupo base con 28.6 % y aquellas que no, con 71.4 %.

Tabla 6. Frecuencias y porcentajes en casos y controles con hemoglobina no corregida. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 - Junio 2019.

Niveles de Hemoglobina	Casos		Controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
≥ 14.5 g/dl	125	63.78 %	181	49.73 %
11-14.4 g/dl	66	33.67 %	181	49.73 %
10-10.9 g/dl	4	2.04 %	1	0.27 %
≤ 9.9 g/dl	1	0.51 %	1	0.27 %
Total	196	100 %	364	100 %

Fuente: Historias clínicas.

En la tabla 6 se muestra las frecuencias y porcentajes tanto en los casos como en controles, siendo llamativo el porcentaje aumentado, en los casos, con hemoglobina ≥ 14.5 g/dl. Los dos últimos grupos de anemia en cambio, ambos no superan el 3 %. Mientras que en los controles, la distribución se da por igual en los grupos de hemoglobina elevada y normal.

Tabla 7. Resultados de análisis multivariado con hemoglobina no corregida por la altura. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.

Nivel de hemoglobina	Modelo crudo			Modelo ajustado*		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
≥ 14.5 g/dl	1.7	1.2 - 2.5	0.001	1.6	1.1 - 2.3	0.012
11-14.4	0.5	0.3 - 0.7	0.000	0.5	0.3 - 0.8	0.003
10-10.9	7.5	0.8 - 68.1	0.34	5.9	0.64 - 55.2	0.117
≤ 9.9	1.8	0.1 - 29.9	0.65	2.3	0.14 - 37.4	0.555

* Modelo multivariado ajustado por edad, nuliparidad y obesidad.

Fuente: Historias clínicas.

Los resultados de la tabla 3 fueron considerados tanto los casos como los controles como el 100 %, sin embargo en la tabla 6, ello fue distribuido a los casos por separado de los controles, teniendo resultados más fidedignos.

En la tabla 7 observamos los resultados de niveles de hemoglobina sin factor de corrección por la altura del análisis bivariado y multivariado, utilizando un modelo crudo y un modelo ajustado por regresión logística para ver la relación de los niveles de hemoglobina con la PE. Hallamos un riesgo de 1.7 veces de presentar PE con niveles de hemoglobina ≥ 14.5 g/dl (OR: 1.7; IC 95 %: 1.2 – 2.5; $p < 0.05$) mientras que niveles de hemoglobina entre 11- 14.4 g/dl son factor protector para preeclampsia (OR: 0.5; IC 95%: 0.3 – 0.7; $p < 0.05$).

Luego de ajustar en nuestro modelo por las variables potencialmente confusoras como la edad, nuliparidad y obesidad, los resultados no difieren sustancialmente. Comprobamos que niveles elevados de hemoglobina (≥ 14.5 g/dl) están asociados 1.6 veces el riesgo de desarrollar preeclampsia (OR ajustado: 1.6; IC 95 %: 1.1 - 2.3; $p < 0.05$) y niveles de hemoglobina entre 11 – 14.4 g/dl son factor protector de preeclampsia (OR ajustado: 0.5; IC 95 %: 0.3 - 0.8 $p < 0.05$), ambos resultados son estadísticamente significativos.

Un estudio realizado por Condori (21) en la ciudad de Puno (3826m.s.n.m) encuentra un riesgo de 5.5 veces de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo con hemoglobina ≥ 14.5 g/dl del tercer trimestre, valor superior al nuestro, quizá explicable porque en nuestro estudio sólo consideramos el espectro de preeclampsia.

Apaza (17) en el Hospital Honorio Delgado de Arequipa (2335 m.s.n.m.) en su estudio de caso control encontró asociación entre niveles altos de hemoglobina y preeclampsia (OR: 2.74; IC 95 % 1.6 – 4.5; $p < 0.05$) donde usó un punto de corte de hemoglobina de 13.3 g/dl y 13 g/dl para el II y III trimestre de gestación. Mientras que

Salinas (18) (Arequipa) encuentra un OR de 11.26, valor predictivo positivo de 92 % y valor predictivo negativo de 88 %; con niveles de hemoglobina > 12.6 g/dl que corresponde al percentil 90. En el análisis multivariado de Gonzales (16) el riesgo de preeclampsia con hemoglobina ≥ 14.5 g/dl tuvo un OR ajustado: 1.27, IC 95%: 1.18 – 1.36 y un $p=0.002$, independientemente de la altitud en que se encuentre la gestante. En comparación con los nuestros, encontramos mayor asociación.

Ferdous (13) en Irán (1590 m.s.n.m) encuentra un riesgo de 4.5 veces de desarrollar PE con hemoglobina del primer trimestre ≥ 12.5 g/dl (RR: 4.5; IC 95 % 2.8 – 10.5) al igual que Pakniat (61) en Irán (1800 m.s.n.m) con RR: 5.82; IC: 3.14 – 10.18. Resultados similares obtiene Chadakarn (14) en Tailandia (1.5 m.s.n.m), con un RR ajustado: 3.8, IC 95%: 2.0 – 7.1 con hemoglobina ≥ 12.5 g/dl (percentil 50); las variables por el cual ajusta son diabetes gestacional, parto pretérmino, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional.

Céliz (20) en su tesis realizado en el Hospital de Trujillo (34 m.s.n.m) encuentra que la anemia es un factor de riesgo para desarrollar preeclampsia (OR: 1.9; IC 95 %: 1.34 – 3.68; $p < 0.01$), al igual que Ghimire (15) en Nepal (80 m.s.n.m) encuentra asociación entre anemia y preeclampsia con un OR de 5.06 y un $p < 0.05$ que son estadísticamente significativo. Sin embargo, Gonzales (16) encuentra la más baja tasa de preeclampsia en el grupo de anemia leve ($p < 0.05$). En cambio en nuestros resultados no encontramos asociación con hemoglobina menor a 11 g/dl, incluso la proporción de gestantes anémicas de nuestro estudio apenas supera el 1%.

Tabla 8. Resultados de análisis multivariado con hemoglobina corregida por la altura. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.

Nivel de hemoglobina	Modelo crudo			Modelo ajustado*		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
≥ 14.5 g/dl	15.4	1.9 - 124.4	0.001	17.2	2.11 - 140.2	0.008
11-14.4	1.3	0.9 - 1.9	0.84	1.2	0.83 - 1.78	0.307
10-10.9	0.7	0.4 - 1.1	0.151	0.8	0.52 - 1.26	0.352
≤ 9.9	0.5	0.3 - 0.9	0.45	0.6	0.34 - 1.09	0.100

*modelo ajustado por la edad, nuliparidad y obesidad.

Fuente: Historias clínicas.

Los resultados mostrados en la tabla 8, fueron analizados previa corrección de la hemoglobina por la altura. Del análisis, persiste la asociación entre niveles elevados de hemoglobina (≥ 14.5) y preeclampsia con OR crudo: 15.4; IC 95 %: 1.9 – 124.4; $p < 0.05$ y OR ajustado: 17.2, IC 95 %: 2.1 – 140.2, $p < 0.05$ los cuales son estadísticamente significativo. Por otro lado, en los grupos de hemoglobina normal y anemia, los resultados no muestran asociación con un p valor > 0.05 tanto en el modelo crudo y ajustado. Perdiéndose además, el efecto protector de la hemoglobina normal. Se explica ello porque muchas preeclámpticas con hemoglobina elevada al corregirla pasan al grupo con hemoglobina normal.

En los estudios realizados en Arequipa y Puno, los autores no especifican si hicieron la corrección de hemoglobina por altitud. Hicimos el análisis con hemoglobina

corregida con fines comparativos, pero nuestros resultados finales concluyentes son con hemoglobina no corregida.

Tabla 9. Resultados de análisis multivariado con hemoglobina ≥ 15 g/dl no corregida. Hospital Carlos Monge Medrano, Enero 2018 – Junio 2019.

nivel de hemoglobina	OR crudo			OR ajustado*		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
≥ 15 g/dl	2.64	1.8 - 3.8	0.001	2.42	1.6 - 3.5	0.001

* Modelo ajustado por la edad, nuliparidad y obesidad.

Fuente: Historias clínicas.

Los resultados con el punto de corte que introducimos, hemoglobina ≥ 15 g/dl (percentil 75), corroboran los valores hallados anteriormente, es así que gestantes con niveles de hemoglobina ≥ 15 g/dl tienen 2.4 veces el riesgo para desarrollar preeclampsia (OR ajustado: 2.42; IC 95 % 1.6 – 3.5; $p < 0.05$).

Similares resultados son hallados por Wang (11) en Pekín (44 m.s.n.m.). En su estudio de caso control utilizó regresión logística multivariado obteniendo un OR ajustado de 1.3 para hemoglobina entre 13 – 14.9 g/dl y OR ajustado de 2.38 para hemoglobina ≥ 15 g/dl; utilizó los valores de la primera hemoglobina antes de las 14 semanas. Éstos resultados son similares a los nuestros, el riesgo se incrementa con niveles elevados de hemoglobina.

El mecanismo subyacente a la contribución de la hemoglobina a la PE puede implicar principalmente una alta viscosidad de la sangre que agregado a una invasión

trofoblástica incompleta y aterosclerosis, causan afección al flujo sanguíneo uteroplacentario. Pero cuantificar la concentración de la hemoglobina en gestantes no manifiesta el valor real del hierro presente. Estudios con evidencia acumulada han demostrado que el hierro es un fuerte prooxidante (al igual que la hemoglobina fetal y otros marcadores) capaz de generar especies reactivas de oxígeno (50) (51), que al aumentar la concentración de éstos, exacerbaban la peroxidación lipídica, potenciando así el estrés oxidativo, con consecuente daño de las células endoteliales (36) (52) (53), el cual está implicado como uno de los mecanismos fisiopatológicos principales de la PE.

Liu (10) en China realizó un metaanálisis de 10 estudios en 3 diferentes continentes (Europa, Asia y América) en el cual las gestantes que desarrollaron preeclampsia tuvieron niveles de hierro sérico elevado en relación con gestantes sin PE, con una media de desviación estándar de 0.28, IC 95 % 0.11-0.44 y un p para prueba Z de 0.001. En otro estudio (53) realizado en México, la ferritina sérica y el hierro sérico fueron mayores que en aquellas gestantes sin PE. Valores de ferritina sérica $> 40 \mu\text{g/l}$ se correlacionaron con PE ($r = 0.281$; $p = 0.032$).

La suplementación con hierro para mujeres embarazadas ha sido una intervención de salud pública durante mucho tiempo y hay muchos estudios que respaldan el beneficio de esta práctica, sin embargo, en gestantes con factores de riesgo de PE, incrementar sus concentraciones de hierro podría ponerlos en riesgo de efectos tóxicos innecesarios (36) (53).

V. CONCLUSIONES

Primero

Del análisis de los datos en el Hospital Carlos Monge Medrano en el periodo de Enero 2018 a Junio del 2019, encontramos que los niveles elevados de hemoglobina están asociados a mayor riesgo de desarrollar preeclampsia.

Segundo

Por otro lado, el rango de hemoglobina normal está asociado con menor riesgo de preeclampsia.

VI. RECOMENDACIONES

- Para el personal de salud, considerar a la hemoglobina elevada como factor de riesgo de PE durante el control prenatal, así mismo al identificar otros factores de riesgo, derivar al especialista gineco-obstetra para un seguimiento apropiado y oportuno.
- Se recomienda dosar la hemoglobina dentro de las primeras 14 semanas de gestación (I trimestre) y hacer un seguimiento del mismo.
- A la gestante, educar sobre el conocimiento actual de la hemoglobina y hierro en relación con PE.
- A los investigadores, realizar estudios prospectivos de cohorte o experimentales para un conocimiento apropiado de los factores de riesgo de PE en nuestra región, los cuales incluyan ferritina sérica y hierro.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Boletín Epidemiológico del Perú. 2017 Noviembre; 26.
2. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion Number 638. Septiembre. 2015.
3. Xiao J, Shen F, Xue Q, Chen G, Zeng K, Ston. Is ethnicity a risk factor for developing preeclampsia? An analysis of the prevalence of preeclampsia in China. *J Hum Hypertens*. 2014 febrero.
4. Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 junio.
5. Taebi M, Sadat Z, Saberi F, Kalahroudi M. Early pregnancy waist-to-hip ratio and risk of preeclampsia: a prospective cohort study. *Hypertens Res*. 2014 septiembre.
6. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Marzo.
7. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014; 121(1:14–24.).
8. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams Obstetricia. 23rd ed. Mexico,D. F.: Mc Graw Hill; 2011.

9. Jirakittidul , Sirichotiyakul , Ruengorn C, Techatraisak , Wiriyasirivaj B. Effect of iron supplementation during early pregnancy on the development of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Materna-Fetal Medicine*. 2018 Junio.
10. Liu JX, Chen , Li MX, Hua Y. Increased serum iron levels in pregnant. *Journal of Obstetrics and Gynaecology women with preeclampsia: a meta-analysis of observational studies*. 2018.
11. Wang C, Lin L, Su R, Zhu W, Wei Y, Yan J, et al. Hemoglobin levels during the first trimester of pregnancy are associated with the risk of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia and preterm birth in Chinese women: a retrospective study. *Biomedcentral*. 2018 Junio.
12. Liua JX, Chenb , Lib MX, Huac Y. Increased serum iron levels in pregnant women with preeclampsia:a meta-analysis of observational studies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018 Junio.
13. Mehrabian F, Mohammad Hosseini S. Comparison of gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia in women with high hemoglobin in the first trimester of pregnancy: A longitudinal study. *Pak J Med Sci*. 2013 Junio; 29(4).
14. Phaloprakarn C, Tangjitgamol. Impact of high maternal hemoglobin at first antenatal visit on pregnancy outcomes: a cohort study. *J. Perinat. Med*. 2008.
15. Ghimire R, Ghimire S. Maternal and fetal outcome following severe anemia in pregnancy: results from nobel medical college teaching hospital, Biratnagar, Nepal. *Journal of Nobel Medical College*. 2013 Febrero; 2(1).

16. Gonzales GF, Tapia , Gasco M, Carrillo CE, Fort AL. Association of hemoglobin values at booking with adverse maternal outcomes among Peruvian populations living at different altitudes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2012 Febrero.
17. Apaza J, Sotelo M, Tejada M. Propuesta de un puntaje de riesgo para detectar gestantes preeclámpticas. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2016 Octubre.
18. Salinas M. Niveles de hemoglobina y presión arterial media elevados como factor de riesgo en la hipertensión inducida por el embarazo, Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa 2015. Tesis Universidad Católica Santa María. 2016.
19. Gonzales GF, Steenland K, Tapia. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2009 septiembre.
20. Celiz A. Anemia materna como factor de riesgo asociado a preeclampsia en gestantes del Hospital Belén de Trujillo. Tesis de Universidad Privada Antenor Orrego. 2016.
21. Condori J. Niveles de hemoglobina como factor de riesgo, asociado a los trastornos hipertensivos en gestantes atendidas en el centro de salud José Antonio Encinas - Puno. Julio 2016 – Marzo 2017. Tesis UNA Puno. 2017 julio.
22. August P, Sibai B. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. *Post TW, UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. 2017.
23. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. *Boletín Epidemiológico del Perú*. 2018 Noviembre; 27.

24. Sánchez S. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia. Rev. peru. ginecol. obstet.. 2014 Diciembre; 60(4).
25. Pacheco J. Introduction to the Preeclampsia Symposium. Rev Peru Ginecol Obstet. 2017 Marzo; 63(2).
26. Hammoud A, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2005 Junio; 192(6).
27. Álvarez I, Prieto B, Francisco A. Preeclampsia. Rev Lab Clin. 2016 Abril; 9(2).
28. Gómez L. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. Rev. peru. ginecol. obstet. 2014 Diciembre; 60(4).
29. Alcaine Villarroya M, et al. Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. Rev Lab Clin. 2018 Junio.
30. Lapidus A, Lopez N, Malamud J, Nores J, Papa S. Estados hipertensivos y embarazo. Consenso de Obstetricia FASGO. 2017.
31. Levine R, Maynard S, Qian C, Lim K, England L, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004; 350.
32. Levine R, Lam C, Qian C, Yu K, Maynard S, Sachs B, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med. 2006; 355.
33. Lee E, Oh M, Jung J, Lim J, Seol H, Lee K, et al. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble Flt-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. J Korean Med Sci. 2007; 22.

34. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl M, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *AmJ Obstet Gynecol.* 2010; 202.
35. Caniggia I, Winter J, Lye S, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 21. 2000.
36. Calderón JC. La suplementacion con hierro y el aumento de estrés oxidativo en el embarazo: una paradoja poco discutida. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2007 Noviembre; 58(4).
37. Nessralla P, Oliveira L, Carvalho L, Otávio C, Goulart L, Dusse L. Oxidative stress markers and thrombomodulin plasma levels in women with early and late severe preeclampsia. *Clinica Chimica Acta* 483 (2018) 234–238. 2018 Abril.
38. Stillman I, Karumanchi S. The glomerular injury of pree-clampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. 2013.
40. Instituto Nacional Materno Perinatal. Guía de Práctica Clínica Para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia y Eclampsia. 2018.
41. Sibai B, Ramadan M, Usta I, Salama M, Mercer B, Friedman S. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome).. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169.

42. Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. Obstetric prognosis in second pregnancy after preeclampsia in first pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2000; 19(2).
43. Mahande M, Daltveit A, Mmbaga B, Masenga G, Obure J, Manongi R, et al. Recurrence of preeclampsia in northern Tanzania: a registry-based cohort study. *PLoS One*. 2013 Noviembre; 8(11).
44. Drost J, Maas A, van Eyck J, Van der Schouw Y. Preeclampsia as a female-specific risk factor for chronic hypertension. *Maturitas*. 2010 December; 67(4).
45. Feig D, Shah B, Lipscombe L, Wu C, Ray J, Lowe J, et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2013; 10(4).
46. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertension Research*. 2016 August.
47. Siepmann T, Boardman H, Bilderbeck A, Griffanti L, Kenworthy Y, Zwager C, et al. Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. *Neurology*. 2017 Marzo; 88(13).
48. Hansson S, Nääv A, Erlandsson L. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Frontiers in Physiology*. 2015 Enero; 5(516).
49. Toldi G, Stenczer B, Molv A, Takats Z, Beko G, Rigo J, et al. Hepcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Julio; 48(10):1423–1426.

50. Toxqui L, De Piero A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz F, Vaquero P. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp.* 2010; 25(3).
51. Orhan H, Onderoglu L, Yucel A, Sahin G. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2003; 267(4).
52. Conde S, Cuevas R, Conde E. Estado actual del metabolismo del hierro: implicaciones clínicas y terapéuticas. *Med Clin.* 2017 Enero; 148(5).
53. gutierrez C, García J, Treviño O, Iglesias-Benavides J, Cantú O. Comparative analysis of iron status and other hematological parameters in preeclampsia. *Hematology.* 2016 septiembre.
54. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.* 2009.
55. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of iron homeostasis hormone hepcidin. *Adv. Nutrition..* 2017.
56. Camacho K, Ventura E, Záratea A, Hernández M. Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. *Perinatol Reprod Hum.* 2018 Mayo; 32(1).
57. Brunacci F, Rocha V, De Carli E, Espósito B, Ruano R, Colli C. Increased serum iron in preeclamptic women is likely due to low hepcidin levels. *Nutrition Research.* 2018 Marzo.
58. Villa A, Moreno L, Garcia de la Torre G. *Epidemiología y estadística en salud pública México: Mc Graw Hill; 2012.*

59. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra. 2011.
60. Scanlon KS, yip , Schieve LA, Cogswell ME. High and Low Hemoglobin Levels During Pregnancy: Differential Risks for Preterm Birth and Small for Gestational Age. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2000 November; 96(5).
61. Pakniak H, Movahed F, Bahman A, Azoor M. The prediction of preeclampsia and its association with hemoglobin and hematocrit in the first trimester of pregnancy. Biotech Health Sci. 2016 Junio.
62. Sotelo M. Asociació de los niveles de hemoglobina como factor de riesgo en los trastornos hipertensivos del embarazo. Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, 2012-2014. Tesis UNSA. 2015.
63. Huamán W. Nivel de hemoglobina en complicaciones obstétricas más frecuentes, Hospital Regional del Cusco, 2016. Tesis UNSAC. 2017.
64. Vergara MF. Relacion de los niveles de hemoglobina con la preeclampsia, Hospital Victor Ramos Guardia, Huaráz, 2013-2016. Tesis UNASAM. 2018.
65. Soto osorio ee. factores asociados a preeclampsia hospital maría auxiliadora lima, Perú 2010-2015. Tesis Universidad San Martin de Porrres. 2018.
66. Gómez L. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. Rev. peru. ginecol. obstet. 2014 Diciembre; 60(4).

ANEXOS

A Ficha de Recolección de Datos

“Relación entre niveles de hemoglobina y preeclampsia. Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca, Enero 2018- Junio 2019.”

Caso () control ()

- a) N° de historia clínica: b) Edad:.....
- c) lugar de nacimiento:
 Lugar de residencia durante su gestación:
 Centro de Salud donde acudió a controles prenatales:.....
- d) Diagnóstico de preeclampsia: Sí () No ()
 diagnostico = un ítem de A + un ítem de B o C

Criterios diagnósticos de preeclampsia (39)		marcar con una "x" si está presente
A. Presión arterial	sistólica: ≥ 140 mmHg	
	diastólica: ≥ 90 mmHg	
B. Proteinuria:	tira reactiva: 2+	
	ácido sulfosalisílico: 1+	
	en orina de 24 horas: ≥ 300 mg	
C. en ausencia de proteinuria, uno de los siguientes		
Trombocitopenia	$< 100\ 000$ /mm ³	
Creatinina	>1.1 mg/dl	
Transaminasas	TGO: > 76 U/L*	
	TGP: > 82 U/L*	
edema pulmonar		
síntomas cerebrales o visuales	cefalea, escotomas, tinitus	

* son en doble del valor referencial de TGO (≤ 38 U/L) y TGP (≤ 41 U/L) en el Hospital Carlos Monge Medrano.

e) Concentración de Hemoglobina del I y III trimestre de gestación.

(I): g/dl (III): g/dl

- f) Edad gestacional: semanas
- f) Diagnóstico de parto eutócico: Sí () No ()
- g) Otros:
 Nuliparidad: Sí () No ()
 Obesidad: Sí () No ()
 Peso:..... Talla:..... IMC=.....

h) Antecedentes

Antecedente	SÍ	No
hemorragia obstétrica		
Enfermedad renal crónica.		
Infecciones parasitarias.		
Hemoglobinopatías		
Gestación múltiple		
Preeclampsia		