

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**CORRELACIÓN DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA CON LA
PREECLAMPSIA Y PREECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD EN
PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL "DR. JOSÉ MARÍA RODRIGUEZ".
AGOSTO 2019 A AGOSTO 2020**

**INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL "DR. JOSÉ MARÍA RODRIGUEZ"**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:
M.C. JAIME EDGAR MARTÍNEZ NIÑO**

**DIRECTOR DE TESIS
E. EN G.O RUBEN RAZO SOLANO**

**REVISORES
E. EN G.O RUBEN CHAVEZ DELGADO
E. EN G.O FELIPE DE JESUS OLMEDO TEJADA
E EN G.O JOSE GUADALUPE SORIANO CRUZ
E. EN G.O ISIDRO ROBERTO CAMACHO BEIZA**

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021



TÍTULO

CORRELACIÓN DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA CON LA PREECLAMPSIA Y PREECLAMPSIA CON DATOS DE SEVERIDAD EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL "DR. JOSÉ MARÍA RODRIGUEZ". AGOSTO 2019 A AGOSTO 2020.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACION	13
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVO GENERAL	15
METODOLOGÍA	16
IMPLICACIONES ÉTICAS	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	33
RECOMENDACIONES	34
REFERENCIA	35

RESUMEN

Introducción: De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la incidencia de preeclampsia es entre el 2 y el 10% del total de embarazos, siendo mayor en países subdesarrollados y en vías de desarrollo. En México representa la principal causa de muerte materna. El ancho de distribución eritrocitaria es un marcador económico y accesible que se ha estudiado en los últimos años y se ha relacionado con hipertensión arterial, cardiopatías, enfermedades cerebro vasculares entre otras enfermedades. No existen estudios suficientes que relacionen el ADE con la preeclampsia. Es necesario buscar marcadores bioquímicos de bajo costo y accesibles que nos apoyen con la prevención, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la preeclampsia.

Objetivos: Determinar cuál es la correlación del ancho de distribución eritrocitaria con la preeclampsia y preeclampsia con datos de severidad en pacientes del Hospital General “Dr. José María Rodríguez” en el período agosto 2019 a agosto 2020.

Material y métodos: Se realizó un estudio tipo transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional. La población de estudio fue formada por embarazadas con edad gestacional mayor o igual a 20 semanas de gestación que cumplieron los criterios para diagnóstico de preeclampsia con y sin datos de severidad, que se atendieron en el Hospital General “Dr. José María Rodríguez” en el período de agosto 2019 a agosto 2020. Se realizó análisis estadístico con el programa Excel 2010, utilizando prueba t de student para comparar medias de ADE de dos grupos y correlación de Spearman para ver correlación entre ADE y las variables estudiadas.

Resultados: Se registraron datos de 39 pacientes, de las cuales 9 fueron diagnosticadas con preeclampsia sin datos de severidad y 30 se diagnosticaron con preeclampsia con datos de severidad. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar la media de ADE de pacientes con preeclampsia sin datos de severidad (14.86 ± 0.92) con la media de ADE de pacientes con preeclampsia con datos de severidad (14.31 ± 1.23) ($p = 0.226$). Comparando la media de ADE en pacientes con cifras tensionales sistólicas como criterio de severidad ($TAS \geq 160$ mmHg), con la media de ADE de las pacientes que no presentaron aumento de cifras tensionales sistólicas, encontramos un aumento en niveles de ADE en el grupo con cifras tensionales sistólicas ≥ 160 mmHg estadísticamente significativo ($p = 0.042$).

Conclusiones: En el estudio realizado no se encontró que existe diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de ADE de las pacientes con preeclampsia sin datos de severidad y pacientes con preeclampsia con datos de severidad. Se encontró que existe una relación significativa entre aumento de ADE y cifras tensionales sistólicas elevadas (≥ 160 mmHg).

ABSTRACT

Introduction: According to the World Health Organization, the incidence of preeclampsia is between 2% and 10% of all pregnancies, being higher in underdeveloped and developing countries. In México it represents the main cause of maternal death. The red cell distribution width is an inexpensive and accessible marker that has been studied in recent years and has been related to high blood pressure, heart disease, cerebrovascular disease, among other diseases. There are insufficient studies linking RDW with preeclampsia. It is necessary to look for low-cost and accessible biochemical markers that support us with the prevention, diagnosis, treatment and prognosis of preeclampsia.

Objectives: To determine what is the correlation of the red cell distribution width with de preeclampsia and severe preeclampsia in patients of the General Hospital "Dr. José María Rodríguez" in the period August 2019 to August 2020.

Material and methods: a cross-sectional, descriptive, retrospective and observational study was carried out. The study population consisted of pregnant women with a gestational age greater than or equal to 20 weeks who met the criteria for diagnosis of preeclampsia or severe preeclampsia, who were treated at the General Hospital "Dr. José María Rodríguez" in the period from August 2019 to August 2020. Statistical analysis was performed with Excel 2010 program, using student's t test to compare means of ADE of two groups and Spearman's correlation to see correlation between ADE and the variables studied.

Results: Data from 39 patients were recorded, of which 9 were diagnosed with preeclampsia and 30 were diagnosed with severe preeclampsia. No statistically significant difference was found when comparing the mean RDW of patients with preeclampsia (14.86 ± 0.92) with the mean RDW of patients with severe preeclampsia (14.31 ± 1.23) ($p = 0.226$). Comparing the mean RDW in patients with systolic blood pressure as a severity criterion (≥ 160 mmHg), with the mean RDW of the patients who did not present an increase in systolic blood pressure, we found an increase in RDW levels in the group with high systolic blood pressure (≥ 160 mmHg) statistically significant ($p=0.042$).

Conclusions: In the study carried out, it was not found that there is a statistically significant difference between the levels of RDW in patients with preeclampsia and patients with severe preeclampsia. It was found that there is a significant relationship between an increase in RDW and high systolic blood pressure (≥ 160 mmHg).

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

La preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y de las más importantes de mortalidad materna y perinatal a nivel mundial. Los trastornos hipertensivos del embarazo afectan aproximadamente el 15% de los embarazos y representan el 18% de muertes maternas en el mundo. ¹ En países de América Latina y el Caribe constituye la principal causa de muerte materna, siendo la causa en más de 25% de los casos. Se calcula que mueren alrededor del mundo 50,000 mujeres por preeclampsia al año. En México, de acuerdo a la Secretaría de Salud, la preeclampsia representa hasta 34% del total de muertes maternas. ²

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

La preeclampsia es un trastorno multisistémico que se caracteriza por hipertensión y proteinuria, que se presentan por primera vez posterior a las 20 semanas de gestación. ¹

Para hacer el diagnóstico de hipertensión arterial en el embarazo, la presión arterial sistólica debe ser igual o mayor a 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg. Estas cifras tensionales deben presentarse en 2 ocasiones con una diferencia de 4 a 6 horas. En el caso de presentar una presión arterial sistólica mayor o igual 160 mmHg y/o una presión arterial diastólica mayor o igual a 110 mmHg, es necesario confirmar cifras tensionales en un lapso de 15 minutos. ³

La proteinuria puede diagnosticarse con una muestra de orina al azar a través de una relación proteína: creatinina o con una tira reactiva. Si el cociente proteína: creatinina es mayor a 0.28 la paciente presenta una proteinuria significativa, al igual que si en la tira reactiva presenta 1+ de proteínas o más. El gold standard para el diagnóstico de proteinuria se realiza con una recolección de orina de 24 horas, haciendo el diagnóstico de proteinuria si encontramos 300 mg de proteínas. ¹

Los desórdenes hipertensivos del embarazo se dividen en la SOGC Clinical Practice Guideline en hipertensión pre-existente (crónica), hipertensión gestacional, preeclampsia y otros efectos hipertensivos.

Hipertensión pre-existente (crónica): esta se define como la hipertensión que se desarrolla antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación.

Se considera con evidencia de preeclampsia o también conocida como con preeclampsia sobre agregada cuando se desarrolla una o más de las siguientes después de las 20 semanas de gestación:

- Hipertensión resistente o,
- Proteinuria de nueva aparición o empeoramiento de la proteinuria o,
- Una o más condiciones adversas o,
- Una o más complicaciones severas. (ver tabla 1)

Hipertensión gestacional: Se define como la hipertensión que se presenta por primera vez después de las 20 semanas de gestación.

Evidencia de preeclampsia puede aparecer semanas después de la aparición de hipertensión gestacional.

Preeclampsia: preeclampsia puede aparecer de novo. Se define como hipertensión gestacional con una o más de las siguientes:

- Aparición de proteinuria o,
- Una o más condiciones adversas o,
- Una o más complicaciones severas (ver tabla 1)

Preeclampsia severa se define como preeclampsia con una o más complicaciones severas.

Otros efectos hipertensivos

Efecto hipertensivo transitorio: la elevación de la presión arterial puede ser debido a un estímulo ambiental.

Efecto hipertensivo de bata blanca: esta se define como elevación de presión arterial en el consultorio, pero consistentemente normal fuera de él. Se realiza monitoreo ambulatorio o en domicilio para confirmar cifras tensionales.

Efecto hipertensivo enmascarado: se define como una presión arterial normal dentro del consultorio, pero presión arterial elevada fuera del consultorio tomada de forma ambulatorias o en domicilio de manera repetida. ³

TABLA 1 CONDICIONES ADVERSAS Y COMPLICACIONES SEVERAS DE LA PREECLAMPSIA

Órgano o sistema afectado	Condición adversa	Condición severa
Sistema nervioso central	Cefalea/síntomas visuales	Eclampsia PRES Ceguera cortical o desprendimiento de retina Glasgow menor a 13 EVC, ataque isquémico transitorio, déficit neurológico isquémico reversible
Cardiorrespiratorio	Dolor torácico/ disnea Saturación de oxígeno menor a 97%	Hipertensión severa descontrolada (sobre periodo de 12 horas a pesar de 3 antihipertensivos) Saturación de oxígeno menor al 90%, necesidad mayor al 50% de oxígeno en 1 hora, intubación, edema pulmonar Uso de inotrópicos positivos Infarto al miocardio o isquemia
Hematológico	Elevación de leucocitos Elevación de INR o TTPa Plaquetopenia	Plaquetas menores a 50,000 Transfusión de cualquier hemoderivado
Renal	Elevación de creatinina sérica Elevación de ácido úrico sérico	Daño renal agudo Nueva indicación por diálisis
Hepático	Nausea o vomito Dolor en cuadrante superior derecho o epigastalgia Elevación de AST (TGO), ALT (TGP), LDH o bilirrubinas Albumina plasmático bajo	Disfunción hepática (INR mayor a 2 en ausencia de coagulación intravascular diseminada o uso de warfarina) Hematoma o ruptura hepática
Feto-placentario	Frecuencia cardiaca fetal anormal Restricción de crecimiento intrauterino Oligohidramnios Ausencia o flujo reverso en fin de la diástole en velocimetría doppler	Desprendimiento de placenta con evidencia de compromiso fetal o materno Onda A reversa en ducto venoso Óbito
<p>Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszcn P, SOGC Clinical Practice Guideline, Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome EVC: evento vascular cerebral INR: international normalized ratio TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado ALT: alanino aminotransferasa AST: aspartato aminotransferasa LDH: lactato deshidrogenasa</p>		

FACTORES DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA

- Nuliparidad
- Gestación múltiple
- Preeclampsia en embarazo previo
- Hipertensión crónica
- Diabetes pregestacional
- Diabetes gestacional
- Trombofilia
- Lupus eritematoso sistémico
- Índice de masa corporal previo al embarazo mayor a 30
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- Edad materna de 35 años o mayor
- Enfermedad renal
- Tecnología de asistencia reproductiva
- Apnea obstructiva del sueño ⁴

FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

El citotrofoblasto extraveloso invasor expresa moléculas de MHC clase I a través del gen polimórfico HLA-C (antígeno leucocitario humano). El HLA-C es el ligando dominante para receptores de inmunoglobulinas asesinas (KIR) que son expresadas por células naturales asesinas uterinas (uNK). El sistema polimórfico de genes KIR contiene dos diferentes haplotipos A y B. Algunas combinaciones KIR/HLA-C son más favorables para la invasión de las células del trofoblasto. Cada embarazo tiene diferente combinación de derivados fetales paternos del HLA-C sobre el trofoblasto y KIR materno sobre las células uNK, la capacidad de invasión de las células del trofoblasto puede variar de acuerdo a estas combinaciones, haciendo algunos casos más propensos a una invasión deficiente.

Las células NK cooperan con el trofoblasto extraveloso para remodelar las arterias espirales, sufriendo éstas una transición epitelial a endotelio a través de la liberación de citocinas que están involucradas en la angiogénesis y estabilidad cardiovascular, tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), TGF-beta y endoglina soluble. El receptor VEGFR1 también conocido como FLT1 (Fms-like tyrosine kinase 1) es un tipo receptor tirosina quinasa con múltiples ligandos tales como el factor de crecimiento placentario (PlGF), VEGF-A y VEGF-B (factores proangiogénicos). La forma soluble no transmembrana de sFLT1 se encuentra marcadamente elevada en la circulación de mujeres con preeclampsia; el concepto actual es que la sFLT1 en la preeclampsia es que atrapa a sus ligandos VEGF y PlGF reduciendo el nivel de estos, es decir el sFLT1 es un factor antiangiogénico.

En la preeclampsia la hipoperfusión placentaria genera especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias, las cuales pueden producir estrés oxidativo y daño endotelial materno y fetal. Las vellosidades placentarias sufren fluctuaciones en las concentraciones de oxígeno, presentando estrés oxidativo secundario a hipoxia/reoxigenación generando daño en lípidos y proteínas placentarias que son proinflamatorias ⁵

DIAGNOSTICO

La preeclampsia se subdivide en preeclampsia y preeclampsia con datos de severidad. Se diferencian entre ellas por la hipertensión severa y por los datos de fallo de órgano blanco que se presenta en la preeclampsia con datos de severidad.
1

El diagnóstico de preeclampsia se realiza cuando en un embarazo mayor o igual a 20 semanas de gestación se presenta hipertensión y proteinuria. ^{1,4}

La hipertensión se define como una presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg en 2 tomas con un intervalo de 4 horas. ⁵

La proteinuria se define como una excreción de 300mg o más de proteínas en una recolección de orina de 24 horas. Una alternativa es la relación proteína: creatinina de al menos 0.3 o encontrar en una tira reactiva 1+ de proteínas.

En el caso que se encuentre hipertensión de nueva aparición, en la ausencia de proteinuria, se clasifica como preeclampsia si es que aparece una de las siguientes: trombocitopenia, con plaquetas menor a 100,000; insuficiencia renal: creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dl o una duplicación de la concentración sérica de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal; insuficiencia hepática: elevación de nivel de las transaminasas al doble del valor normal; edema pulmonar; cefalea de nueva aparición que no responde a medicación y no atribuible a otra causa o síntomas visuales.⁴

ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA

Los glóbulos rojos, también conocidos como eritrocitos, son la célula sanguínea más común. La principal función de los eritrocitos es transportar el oxígeno a través del sistema circulatorio desde los pulmones hacia los tejidos periféricos. Los eritrocitos tienen un diámetro de 6 a 8 μm y un grosor de 2 μm . El volumen de los eritrocitos se encuentra entre los 80 y 120 fl.

En ciertas circunstancias, el volumen de los eritrocitos puede aumentar (macrocitosis) o puede disminuir (microcitosis). El grado de heterogeneidad del volumen de los glóbulos rojos, que se conoce tradicionalmente como anisocitosis, se cuantifica convencionalmente por medio de una simple ecuación, en la cual la derivación estándar del volumen de los glóbulos rojos se divide por el volumen corpuscular medio de los eritrocitos y posteriormente se multiplica por 100 para expresar la información como porcentaje. El resultado de esta ecuación se conoce como ancho de distribución eritrocitaria (ADE).⁶

Por definición, el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) describe la variación porcentual (siendo estadísticamente un coeficiente de variación) del tamaño de los glóbulos rojos, donde su fórmula es: $[\text{desviación estándar/volumen corpuscular medio}] \times 100$. Generalmente se consideran normales valores entre 11% y 15%, puede variar entre laboratorios.

Un valor encima de este rango indica una población heterogénea de glóbulos rojos, es decir glóbulos rojos grandes y glóbulos rojos pequeños. Se encuentran valores del ADE aumentados cuando hay una destrucción excesiva de hematíes o un déficit en su producción. Este parámetro es de utilidad en el diagnóstico diferencial de anemias hipocrómicas. En cuanto al valor disminuido de ADE no se ha encontrado relación con proceso fisiopatológico o enfermedad.⁷

La hormona eritropoyetina, que regula la producción de la médula ósea, la maduración y la sobrevivencia de los eritrocitos es uno de los mayores determinantes de ADE. Determinantes fisiológicos de aumento del ADE son deficiencia de eritropoyetina o baja respuesta a esta, la edad, etnia negra, ejercicio físico y embarazo.

Cheng et al. describieron que el ADE tiende a incrementarse paralelo a la edad en el estudio US National Health and Nutrition Examination Survey III. Saxena y Wong encontraron valores aumentados del ADE en la etnia negra comparado con otros grupos étnicos. Un incremento modesto del ADE se ha encontrado después del ejercicio físico, más específicamente después de correr largas distancias. Shehata et al. reportaron en su estudio que el ADE se mantuvo sin cambios entre la semana 16 y 34 de embarazo, sin embargo, con un incremento del ADE a partir de las 34 semanas de gestación. Lurie, en contraste con el estudio previo encontró un aumento de ADE entre las 20 y 32 semanas de embarazo.⁶

ANCHO DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo se presenta una expansión plasmática con respecto a la masa globular. El recuento de eritrocitos, la concentración de hemoglobina y el hematocrito presentan un descenso en el primer y tercer trimestre. En un estudio realizado en 435 embarazadas sanas, los índices hematimétricos volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media y ancho de distribución eritrocitaria no tuvieron variación significativa del primero al tercer trimestre de gesta.⁸

Valores promedio de referencia en cada trimestre del embarazo

	Primer Trimestre	Segundo Trimestre	Tercer Trimestre
Parámetros	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
RBC [$\times 10^{12}/L$] (a)	4,18 ± 0,27	4,09 ± 0,31	4,09 ± 0,26
Hb (g/dL) (b, c)	12,3 ± 0,66	12,1 ± 0,70	11,9 ± 0,65
Hto (L/L) (a)	0,37 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0,36 ± 0,02
VCM (fL)	89,4 ± 3,2	90,0 ± 3,6	89,7 ± 4,2
HCM (pg)	29,5 ± 1,3	29,6 ± 1,4	29,1 ± 1,6
ADE (%)	15,0 ± 1,1	15,2 ± 1,0	15,2 ± 1,2
Pla _q [$\times 10^6/L$]	244 ± 50	245 ± 47	244 ± 50

FUENTE: Canalejo, Katia; Tentoni, Juan; Aixalá, Mónica; Jelen, Ana María Valores de referencia del hemograma en embarazadas, con tecnología actual Bioquímica y Patología Clínica, vol. 71, núm. 2, 2007, pp. 52-54 Asociación Bioquímica Argentina Argentina

ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO BIOMARCADOR DE ENFERMEDAD CARVIOVASCULAR

En los últimos años se ha estudiado al ADE como potencial biomarcador de riesgo cardiovascular. Felker y cols, reportaron que el ADE es un predictor robusto e independiente de morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardiaca. Una serie de estudios han demostrado que el ADE predice de forma significativa la presencia y severidad de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con insuficiencia cardiaca, infarto agudo al miocardio previo y fibrilación auricular.

Hasta la fecha no se conoce el mecanismo fisiopatológico y molecular subyacente de como el ADE puede afectar las enfermedades cardiovasculares. Se desconoce como una mayor heterogeneidad de los glóbulos rojos (ADE aumentado) puede provocar directamente ECV o si esta mayor heterogeneidad, es un epifenómeno, secundario a otros procesos deletéreos de la patología.

Existen estudios que muestran una estrecha asociación entre el aumento de ADE y biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, desnutrición y disfunción renal. El estrés oxidativo y la inflamación han sido estudiados con mayor profundidad como determinantes de la variación del ADE, sugiriendo que estos procesos pueden generar anisocitosis.

Las micropartículas (pequeñas vesículas de 0.1 a 1 μ m) y exosomas (vesículas ≤ 100 nm) son estructuras celulares liberadas de la membrana plasmática de diferentes tipos de células, principalmente plaquetas, aunque también de glóbulos rojos,

monocitos, neutrófilos y células endoteliales, durante los procesos de activación celular y apoptosis. Las micropartículas se han reconocido como estructuras subcelulares funcionalmente activas con diversos receptores, permitiendo activar procesos principalmente negativos en otros grupos celulares como el endotelio y plaquetas. En pacientes con ECV se han encontrado niveles elevados de micropartículas. Estudios han propuesto que la participación deletérea de las micropartículas y exosomas se relacionarían principalmente con su alto potencial proinflamatorio, prooxidante y protrombótico.⁷

ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA EN OTRAS ENFERMEDADES

Diversos estudios han encontrado aumento del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes oncológicos. Spell y colaboradores encontraron que el promedio de ADE se encuentra aumentado en pacientes con cáncer colorrectal comparado con pacientes no oncológicos. Ozkalemkas et al. encontró en pacientes con cáncer no hematológico (estómago, tracto gastrointestinal, próstata, pulmón, músculo y de origen desconocido) valores aumentados de ADE. Seretis et al. encontraron en un estudio de cáncer de mama, que los valores medios de ADE eran significativamente más altos en pacientes con malignidad comparado con aquellos con fibroadenoma.

Se han realizado varios estudios para investigar si hay una asociación directa o indirecta con el ADE y la diabetes y sus complicaciones. Veerana et al. encontraron una asociación entre el ADE y los niveles de hemoglobina glucosilada. Se encontraron niveles de ADE más altos en sujetos con hemoglobina glucosilada > 5.8% comparado con sujetos con valores < 4.8%. En otro estudio el aumento de los niveles de ADE también se asoció con complicaciones asociadas a la diabetes. Después de estratificar a la población de estudio en cuartiles, sujetos en el cuartil más alto tenían más probabilidad de presentar al menos una complicación secundaria a diabetes, comparado con sujetos del cuartil más bajo. Sujetos en el cuartil más alto presentaron mayor probabilidad que los sujetos en el cuartil más bajo de padecer infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca, falla cardiaca, evento cerebral vascular y nefropatía.

Otras enfermedades en las que se ha encontrado aumento de los niveles de ADE son las hepatopatías y la enfermedad renal. Estudios encontraron niveles de ADE significativamente aumentados del estadio 1 al 5 de la enfermedad renal crónica, también exhibiéndose una importante correlación inversa entre los niveles de ADE y la tasa de filtración glomerular estimada. En cuanto a las hepatopatías, se encontraron niveles aumentados de ADE en pacientes con ictericia obstructiva. Luo et al. estudiaron a pacientes con hepatitis B, hepatitis B crónica y hepatitis B crónica severa encontrando que el ADE es un parámetro pronóstico independiente de mortalidad a 3 meses en pacientes con enfermedad hepática.⁶

ADE: ¿CAUSA O EFECTO?

Se desconoce si la anisocitosis es un factor de riesgo o un simple epifenómeno de un proceso biológico subyacente o un desbalance metabólico.

El acortamiento de los telómeros es una marca de envejecimiento celular y se asocia con varias enfermedades asociadas al envejecimiento como enfermedades cardíacas, diabetes, cáncer, infecciones y mortalidad en general. Kozlitina y García encontraron que longitudes más cortas de telómeros, eran significativamente e independientemente asociadas con niveles mayores de ADE.

El estrés oxidativo es una condición que se caracteriza por un desbalance entre oxidantes y defensas antioxidantes y se asocia con un aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno. Estas especies reactivas de oxígeno generan daño en los ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Esta condición es común en muchas enfermedades crónicas como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, falla hepática y enfermedad renal crónica. El estrés oxidativo tiene una influencia profunda en la homeostasis de los eritrocitos y en su supervivencia. Niveles bajos de antioxidantes se han relacionado con niveles altos de ADE.

Inflamación es algo común la mayoría de enfermedades del ser humano y también es uno de los mecanismos responsables de anisocitosis en pacientes con enfermedad cardiovascular, debido a que varias citosinas proinflamatorias inhiben o estimulan la síntesis de eritropoyetina. La inflamación también puede generar anisocitosis al alterar el metabolismo de hierro y alterar la respuesta de la eritropoyetina así afectando la maduración de los eritrocitos y causando que eritrocitos inmaduros entren a la circulación sanguínea.

En cuanto a la diabetes, varias estructuras y funciones de los glóbulos rojos se alteran por la hiperglucemia. Estas alteraciones incluyen glucosilación de las proteínas de la superficie celular, disminución de la viscosidad de la membrana plasmática y disminución de la capacidad del eritrocito para deformarse, lo que afectaría las propiedades dinámicas del eritrocito, complicándose su paso a través de la microcirculación y aumentando su vulnerabilidad a las lesiones. La nefropatía diabética se asocia con la fragmentación del eritrocito y es causa conocida de anisocitosis.

En la enfermedad renal crónica, la disminución gradual de la síntesis de eritropoyetina, especialmente acompañada con una disminución a la respuesta de la eritropoyetina, causa una disminución en la síntesis de eritrocitos y formación de eritrocitos de diferentes tamaños, incrementando el grado de anisocitosis.

En pacientes con enfermedades hepáticas se puede generar una disminución en la expresión de los receptores de eritropoyetina, pueden existir deficiencias de nutrientes, acompañados de inflamación crónica y aumento en la destrucción de los eritrocitos.

En cuanto al ADE como causa de enfermedad, Tziakas et al. demostró una asociación entre el grado de anisocitosis y el contenido de colesterol en la membrana de los eritrocitos. Evidencia reciente sugiere que la cantidad de colesterol libre en la

capa necrótica de la placa aterosclerótica avanzada aparenta ser mucho mayor que la esperada de la muerte apoptótica de las células inflamatorias. Se puede concebir que el exceso de colesterol libre en la lesión aterosclerótica puede ser originada en otras células, incluso los glóbulos rojos y que la anisocitosis puede participar de manera activa en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares.

Patel et al. demostraron que el aumento de ADE es significativamente y positivamente asociado con disminución de la deformidad de los eritrocitos. Es plausible que, una mayor variación en el tamaño de los glóbulos rojos, aumentaría la viscosidad sanguínea, y concomitantemente alterar el flujo sanguíneo a través de la microcirculación, así desencadenando o amplificando consecuencias adversas de una oclusión vascular preexistente, en enfermedad cardiovascular o trombosis venosa.⁶

ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y PREECLAMPSIA

Se ha establecido una fuerte asociación entre hipertensión arterial sistémica en pacientes no embarazadas y el ancho de distribución eritrocitaria, sin embargo, se han realizado pocos estudios en pacientes con preeclampsia y con resultados inconsistentes.

En el estudio “Severidad de la preeclampsia y su relación con volumen plaquetario y ancho de distribución eritrocitaria” realizado por Viana Rojas y colaboradores, un estudio transversal y analítico de casos y controles incluyendo a pacientes con preeclampsia y pacientes normotensas sanas se encontraron niveles más altos de ADE en pacientes con preeclampsia en comparación con las pacientes normotensas. Siendo esta diferencia mayor en el subgrupo de pacientes con preeclampsia severa.

Resultados similares se encontraron en el estudio realizado por Raziye Keskin Kurt y sus colaboradores, donde al igual se encontraron niveles más altos de ADE en pacientes con preeclampsia en comparación con el grupo control, y siendo el ADE aún más alto en pacientes con preeclampsia con datos de severidad.⁹

El mecanismo de la relación entre el ancho de distribución eritrocitaria y la hipertensión aún no está clara. La teoría más probable pone a un proceso de inflamación como causa. La razón exacta por la que se produce preeclampsia aún no es conocida, sin embargo, se ponen como responsables una invasión trofoblástica inadecuada, tolerancia inmunitaria alterada y una respuesta inflamatoria vascular materna de su fisiopatología.

En la preeclampsia, material fibrinoide y células espumosas almacenadas alrededor de las arterias espirales causan deterioro del flujo sanguíneo, llevando a la hipoxia. En su estudio, Troeger et al observo un aumento en la estimulación de eritropoyética asociada a la hipoxia placentaria en pacientes con preeclampsia. El proceso inflamatorio en la preeclampsia lleva a la destrucción de los glóbulos rojos actuando como radicales de oxígeno y enzimas proteolíticas. La hipoxia en los tejidos induce la liberación de eritropoyetina que estimula a la médula ósea. Se presenta un

aumento de eritrocitos inmaduros en la circulación sanguínea y se presenta reticulocitosis.¹⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cada día mueren en el mundo unas 830 mujeres por complicaciones relacionadas con el embarazo, el parto o puerperio. Prácticamente todas estas muertes se producen en países de ingresos bajos y la mayoría podrían evitarse. En todo el mundo la preeclampsia causa hasta el 15% de muertes maternas ^{11,12}

En México, la preeclampsia constituye la principal causa de muerte materna en las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud. Se presentan 2.1 millones de embarazos cada año y cerca de 250,000 a 300,000 tienen complicaciones. La presencia de complicaciones durante el embarazo como edema, proteinuria y trastornos hipertensivos, son la segunda complicación más frecuente, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística, Geografía e informática. ¹²

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la incidencia de preeclampsia es entre el 2 y el 10% del total de embarazos, y su prevalencia es 7 veces mayor en países en vías de desarrollo (2.4%) que en los países desarrollados (0.4%). (12) La tasa de preeclampsia tiene un rango de 2% a 7% en mujeres nulíparas sanas. La tasa es substancialmente más alta en mujeres con embarazos gemelares (14%), y en aquellas con preeclampsia previa (18%). ¹³

La preeclampsia se asocia con complicaciones maternas y fetales tanto a corto como a largo plazo, por lo tanto, estrategias para identificar a las mujeres en riesgo temprano en el embarazo y para prevención de las complicaciones asociadas a la preeclampsia pueden tener implicaciones importantes en la salud a nivel mundial. ¹⁴

Numerosos exámenes clínicos, biofísicos y bioquímicos se han propuesto para predicción o diagnóstico temprano de la preeclampsia. Desafortunadamente, la mayoría de estos estudios sufren de pobre sensibilidad y pobre valor predictivo positivo y la mayoría no son adecuados para el uso rutinario en la práctica clínica. Al momento no existe ninguna prueba de tamizaje considerada confiable y costo-efectiva para la predicción de preeclampsia. ¹³

El ancho de distribución eritrocitaria se ha relacionado con la morbi-mortalidad y el pronóstico en múltiples patologías como la insuficiencia cardiaca, infarto agudo al miocardio, hipertensión arterial sistémica, enfermedades cardiovasculares, así como en enfermedades cerebrovasculares. Existen escasos estudios del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes embarazadas con estados hipertensivos. Es necesario identificar si existe relación entre el ancho de distribución eritrocitaria y la preeclampsia en busca de nuevas estrategias de predicción, diagnóstico y pronóstico de la preeclampsia.

Dentro de la fisiopatología de la preeclampsia encontramos el estrés oxidativo y un proceso inflamatorio, tanto la inflamación como el estrés oxidativo se han relacionado con aumento de los niveles de ancho de distribución eritrocitaria. De encontrar relación del ancho de distribución eritrocitaria y la preeclampsia entenderíamos mejor la fisiopatología de la preeclampsia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Por lo antes mencionado surge la pregunta:

¿Existe correlación del ancho de distribución eritrocitaria con la preeclampsia y preeclampsia con datos de severidad en pacientes del Hospital General “Dr. José María Rodríguez” de agosto 2019 a agosto 2020?

JUSTIFICACIÓN

Vivimos en un país en vías de desarrollo, donde la mortalidad materna es un problema de salud. Dentro de las principales causas de muerte materna se encuentran la preeclampsia-eclampsia. A nivel hospitalario carecemos en ocasiones de los recursos necesarios para brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno, en estos casos la preeclampsia no es la excepción. Uno de los problemas que enfrentamos a nivel intrahospitalaria es la falta de recursos en laboratorio necesarios para el diagnóstico de preeclampsia y el seguimiento de sus complicaciones, por esta razón es necesario encontrar nuevas herramientas económicas y accesibles para el diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia.

Encontrar nuevos métodos que nos apoyen con la detección temprana de las pacientes con preeclampsia o pacientes que estén en riesgo de desarrollarla nos ayudaría a disminuir la morbimortalidad materna, nos ayudaría a brindar un mejor control prenatal y sería muy útil en la prevención y vigilancia de las posibles complicaciones del binomio.

El ADE se ha estudiado recientemente y se ha relacionado a numerosas patologías como la hipertensión arterial, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca, eventos cerebrovasculares, nefropatías y hepatopatías entre otras enfermedades. Se ha encontrado una asociación entre la hipertensión arterial sistémica y elevación de los niveles de ADE. Estos estudios se han realizado en la población general, con pocos estudios realizados en pacientes embarazadas. Los estudios realizados en pacientes con preeclampsia presentan resultados inconsistentes, por lo que considero que es de valor continuar con estudios para confirmar relación entre ADE y preeclampsia.

En la biometría hemática se reporta de manera rutinaria el ADE. El ADE es una herramienta económica y accesible. De encontrarse asociación entre el ADE y la preeclampsia ayudará a un diagnóstico temprano, un tratamiento oportuno, una vigilancia y seguimiento de sus complicaciones y pronóstico y de esta manera disminuir la morbimortalidad materna.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe correlación entre el ancho de distribución eritrocitaria y la preeclampsia y preeclampsia con datos de severidad.

Objetivos específicos

- Identificar si existe diferencia significativa entre el ancho de distribución eritrocitaria de pacientes con preeclampsia sin datos de severidad y el ancho de distribución eritrocitaria de pacientes con preeclampsia con datos de severidad.
- Determinar si existe diferencia significativa del ancho de distribución eritrocitaria entre las pacientes con preeclampsia con y sin datos de severidad y los niveles referidos en la literatura.
- Determinar la correlación entre el aumento de los niveles del ADE y los datos de severidad en la preeclampsia (cifras tensionales sistólicas ≥ 160 mmHg, cifras tensionales diastólicas ≥ 110 mmHg, plaquetas $< 100 \times 10^9/L$, Creatinina ≥ 1.1 mg/dl, TGO y TGP ≥ 70 mg/dl, sintomatología: epigastralgia, cefalea persistente)
- Identificar si existe diferencia significativa del ancho de distribución eritrocitaria entre pacientes con proteinuria y pacientes sin proteinuria.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional. La población fue formada por pacientes del Hospital General “Dr. José María Rodríguez” con embarazo igual o mayor a 20 semanas de gestación con diagnóstico de preeclampsia sin datos de severidad o preeclampsia con datos de severidad, con registro de biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea, con toma de presión arterial sistólica y diastólica a su ingreso hospitalario. Se tomaron 39 pacientes que representaron el total del universo estudiado (30 pacientes con preeclampsia con datos de severidad y 9 pacientes con preeclampsia). Se utilizó un aparato automatizado Coulter LH 780 Hematology Analyzer y mediante la fórmula (desviación estándar del VCM ÷ volumen corpuscular medio) x 100 se calculó el ancho de distribución eritrocitaria. De acuerdo a la literatura encontrada, se reportan valores de ADE normales entre 11-15%, por lo que se tomó un valor de ADE mayor a 15% como anormal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres con embarazo mayor a 20 semanas de gestación
- Con diagnóstico de preeclampsia sin datos de severidad o preeclampsia con datos de severidad
- Que cuenten con laboratorios: BH (ADE, plaquetas), PFH (TGO, TGP, bilirrubinas, DHL), creatinina sérica, cuantificación de proteínas en orina

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes con enfermedades concomitantes (diabetes, hipertensión crónica, hipertiroidismo, lupus, síndrome antifosfolípidos, anemia, cardiopatías, enfermedades hemolíticas)
- Embarazo gemelar
- Enfermedad trofoblástica gestacional
- Pacientes sin control prenatal

IMPLICACIONES ÉTICAS

Al tratarse de un estudio tipo transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional, donde no se realizará ninguna intervención y sólo se obtendrá información a través de los laboratorios y del expediente clínico, no contraponen las normas éticas las cuales proveen los principios orientadores de la conducta humana en el campo biomédico.

Este estudio se basa en las leyes y principios éticos internacionales y nacionales establecidos en:

- Leyes y códigos de México establecidos en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos: artículo 4º. “Toda persona tiene derecho a la protección de la salud”.
- Ley General de Salud (capítulo 1, artículo 13, 15, 17, 18 y 20).
- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud: establece los lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud, correspondientes a la secretaría de Salud en orientar su desarrollo. La investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud y para incrementar su productividad, conforme a las bases establecidas de en dicha ley.
- El desarrollo de la investigación para la salud debe atenderse a aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación.
- Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del Expediente Clínico.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 39 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 9 (23.07%) tuvieron preeclampsia sin datos de severidad y 30 (76.92%) preeclampsia con datos de severidad.



Parámetro	Preeclampsia sin datos de severidad (n=9)	Preeclampsia con datos de severidad (n=30)
TAS (mmHg)	145.5 ± 7.2	165.13 ± 17.98
TAD (mmHg)	94.8 ± 5.2	106.26 ± 10.58
ADE (%)	14.86 ± 0.92	14.31 ± 1.23
plaquetas	193,444 ± 68,003	185,5533.33 ± 72, 971
creatinina	0.76 ± 0.21	0.75 ± 0.22
TGO	30.2 ± 17.1	50.86 ± 64.9
TGP	23.4 ± 8.3	57.3 ± 82.82
DHL	262.4 ± 88.88	246.1 ± 103.46
Proteínas en orina (EGO)	244.4 ± 296.27	128 ± 198.16

TAS: tensión arterial sistólica

TAD: tensión arterial diastólica

MmHg: milímetros de mercurio

ADE: ancho de distribución eritrocitaria

TGO: transaminasa glutámica oxalacética

TGP: transaminasa glutámico pirúvica

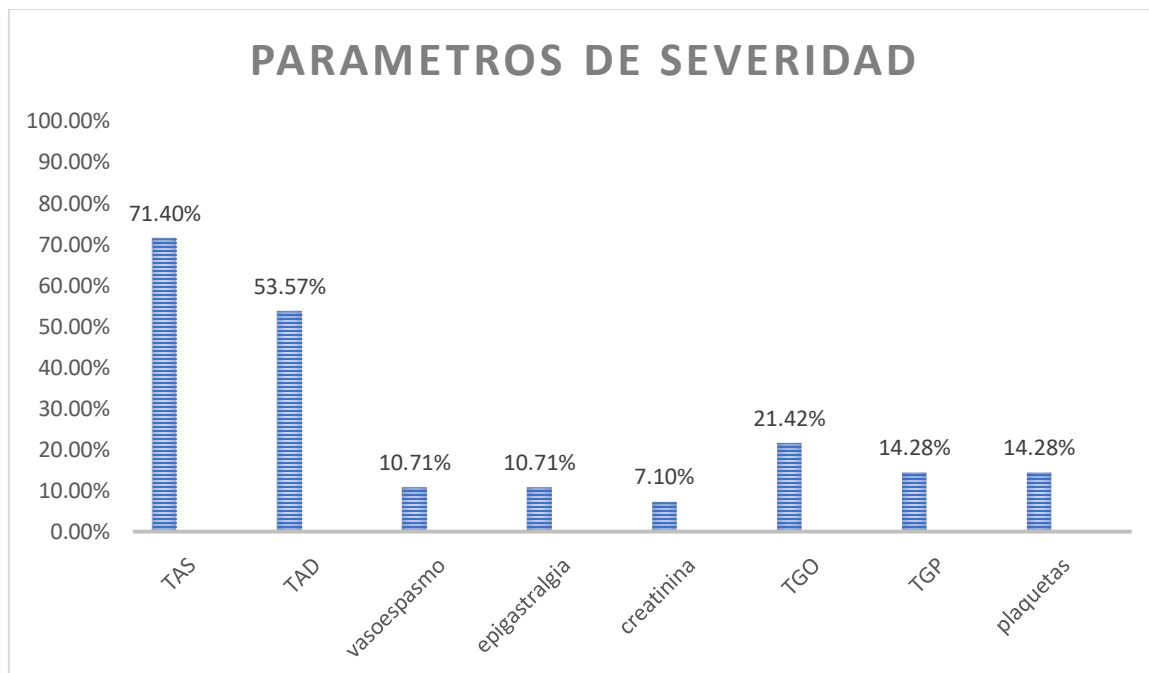
DHL: deshidrogenasa láctica

EGO: examen general de orina

El dato de severidad más frecuente fue por cifras tensionales (TAS \geq 160 mmHg y/o TAD \geq 110 mmHg), encontrando este dato de severidad en 24 pacientes de los 30 que se clasificaron como preeclampsia con datos de severidad, es decir en el 80 %. Se encontró aumento de enzimas hepáticas (TGO y/o TGP \geq 70 U/L) en el 23.33%, sintomatología (epigastralgia y/o datos de vasoespasmo) en el 23.33%, plaquetas $<$ 100,000 x mL en el 13.33% y creatinina \geq 1.1 mg/dl en el 6.66%.

Frecuencia de pacientes que presentaron datos clínicos o bioquímicos de severidad

Variable	Frecuencia	Porcentaje
TAS \geq 160 mmHg	22	73.33%
TAD \geq 110 mmHg	17	56.66%
Datos de vasoespasmo	4	13.33%
Epigastralgia	3	10%
Creatinina \geq 1.1 mg/ dl	2	6.66%
TGO $>$ 70 U/L	7	23.33%
TGP $>$ 70 U/L	5	16.66%
Plaquetas $<$ 100,000 x mL	4	13.33%



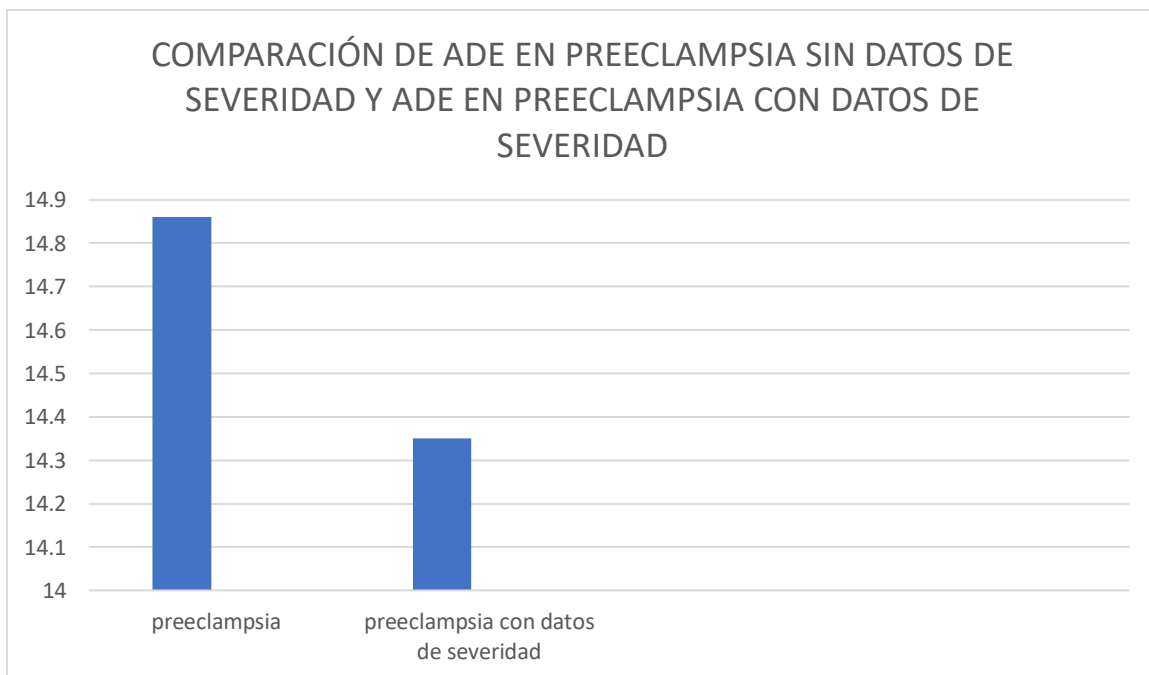
La media del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes con preeclampsia sin datos de severidad fue de 14.86 ± 0.92 y de 14.31 ± 1.23 en pacientes con preeclampsia con datos de severidad.

De los 9 pacientes con diagnóstico de preeclampsia sin datos de severidad, 5 tuvieron aumento en los niveles de ADE, es decir en el 55.55%. En el caso de los 30 pacientes con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad, se encontró un aumento del ADE en el 33.33%, es decir en 10 pacientes. Al comparar la media de los niveles de ADE de las pacientes con preeclampsia sin datos de severidad (14.86 ± 0.92) y el ADE de pacientes con preeclampsia con datos de severidad (14.31 ± 1.23), no obtenemos diferencia estadísticamente significativa ($p=0.226$), por lo que podemos inferir que ADE no se encuentra relacionado a la presencia de preeclampsia con datos de severidad.

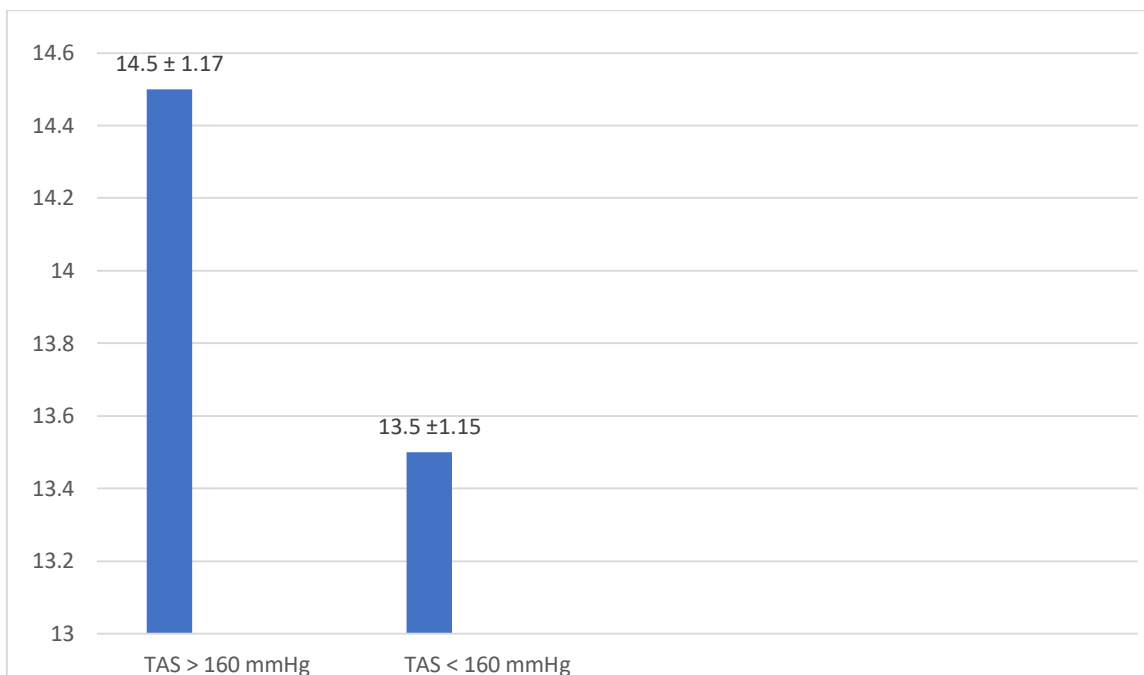
Comparación de ADE entre pacientes con preeclampsia sin datos de severidad y pacientes con preeclampsia con datos de severidad

Pacientes con preeclampsia Media \pm DE	Pacientes con preeclampsia con datos de severidad Media \pm DE	P*
14.86 ± 0.92	14.31 ± 1.23	0.226

DE: desviación estándar



Comparación de la media de ADE entre pacientes con preeclampsia con datos de severidad que presentaron un aumento de tensión arterial sistólica como criterio de severidad (≥ 160 mmHg) y las que no lo presentaron (< 160 mmHg).

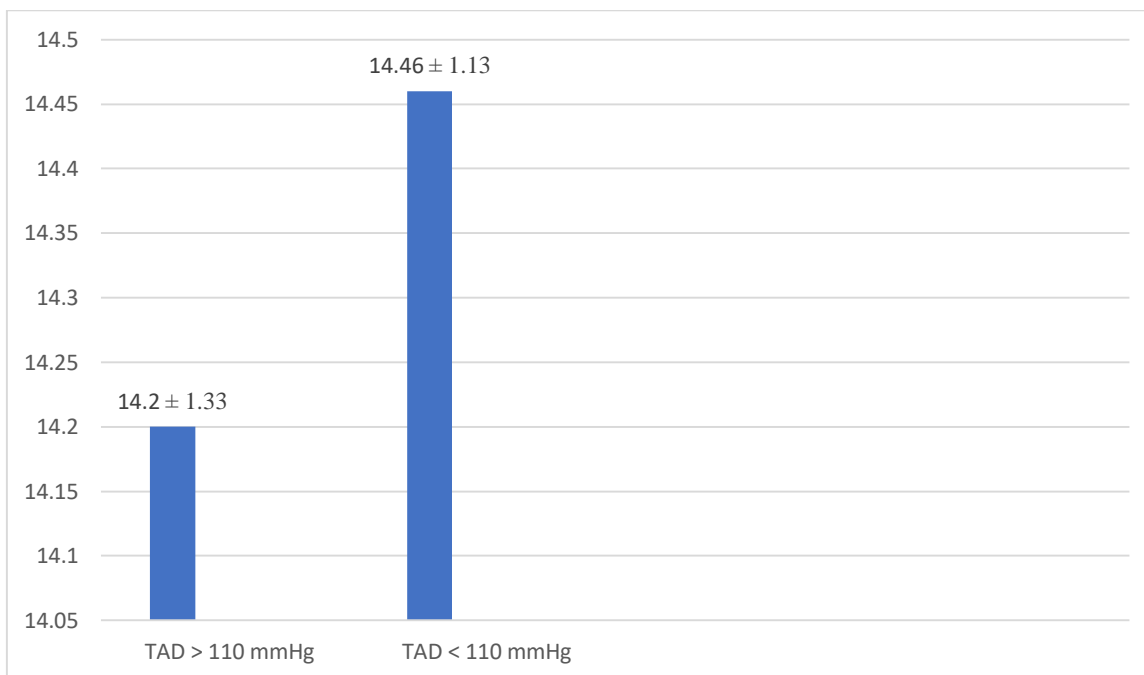


Pacientes con TA ≥ 160 mmHg Media \pm DE	Pacientes con TA < 160 mmHg Media \pm DE	P= 0.042
14.59 \pm 1.17	13.5 \pm 1.15	

De las 22 pacientes que presentaron cifras de tensión arterial sistólica como criterio de severidad, se encontró aumento de los niveles de ADE en 10 pacientes (43.47%). De las 7 pacientes que no presentaron cifras tensionales sistólicas como criterio de severidad, ninguna tuvo aumento en los niveles de ADE.

Comparando la media de ADE en pacientes con cifras tensionales sistólicas como criterio de severidad (TAS ≥ 160 mmHg), con la media de ADE de las pacientes que no presentaron aumento de cifras tensionales sistólicas, encontramos un aumento en niveles de ADE en el grupo con cifras tensionales sistólicas ≥ 160 mmHg estadísticamente significativo ($p = 0.042$)

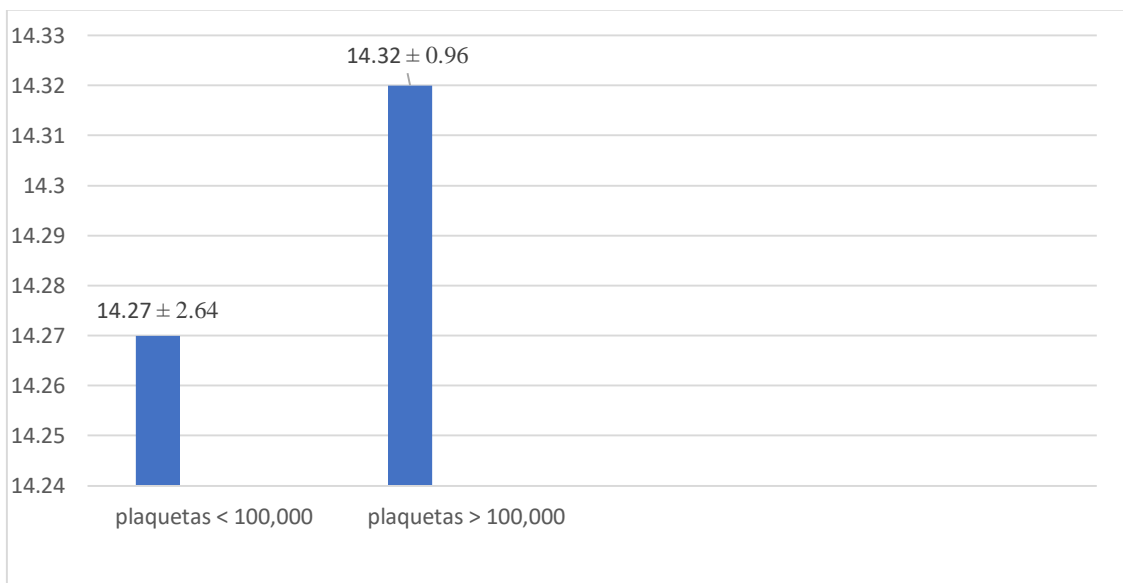
Comparación de la media de ADE entre pacientes con preeclampsia con datos de severidad que presentaron tensión arterial diastólica (≥ 110 mmHg) como dato de severidad y las que no lo presentaron.



Pacientes con TAD ≥ 110 mmHg Media \pm DE	Pacientes con TAD < 110 mmHg Media \pm DE	P= 0.58
14.2 \pm 1.33	14.46 \pm 1.13	

17 pacientes presentaron aumento de las cifras tensionales diastólicas como criterio de severidad. De estas 17 pacientes, 5 tuvieron aumento de los niveles de ADE (29.41%). De las 13 pacientes que no presentaron aumento de cifras tensionales diastólicas, se encontró aumento de ADE en 5 (38.46%). Comparando la media del ancho de distribución eritrocitaria de los 2 grupos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

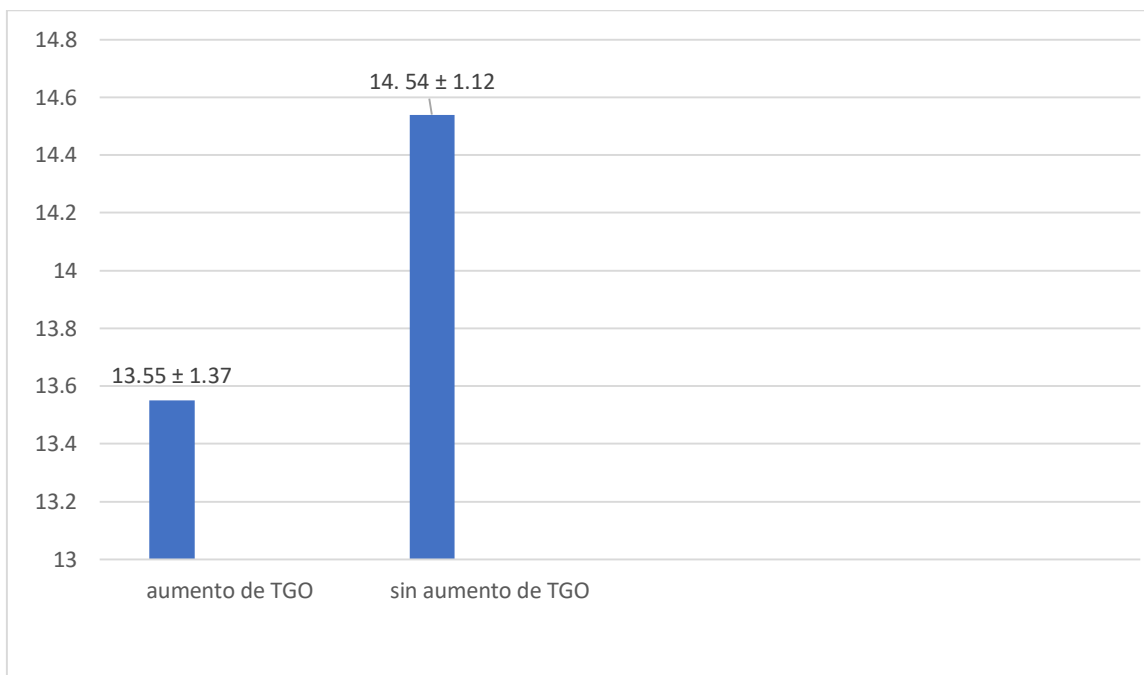
Comparación de la media del ADE en pacientes con preeclampsia con datos de severidad con disminución de plaquetas (< 100,000) y pacientes con preeclampsia con datos de severidad que no presentaron disminución de plaquetas.



Pacientes con <100,000 plaquetas Media ± DE	Pacientes con ≥ 100,000 plaquetas Media ± DE	P= 0.94
14.27 ± 2.64	14.32 ± 0.96	

4 pacientes con preeclampsia con datos de severidad presentaron plaquetopenia, de estas 4 pacientes, se encontró aumento del ADE en 2 pacientes (50%). De las 26 pacientes que no presentaron plaquetopenia, 8 pacientes (30.76%) presentaron aumento de los niveles de ADE. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar la media de ADE de los 2 grupos.

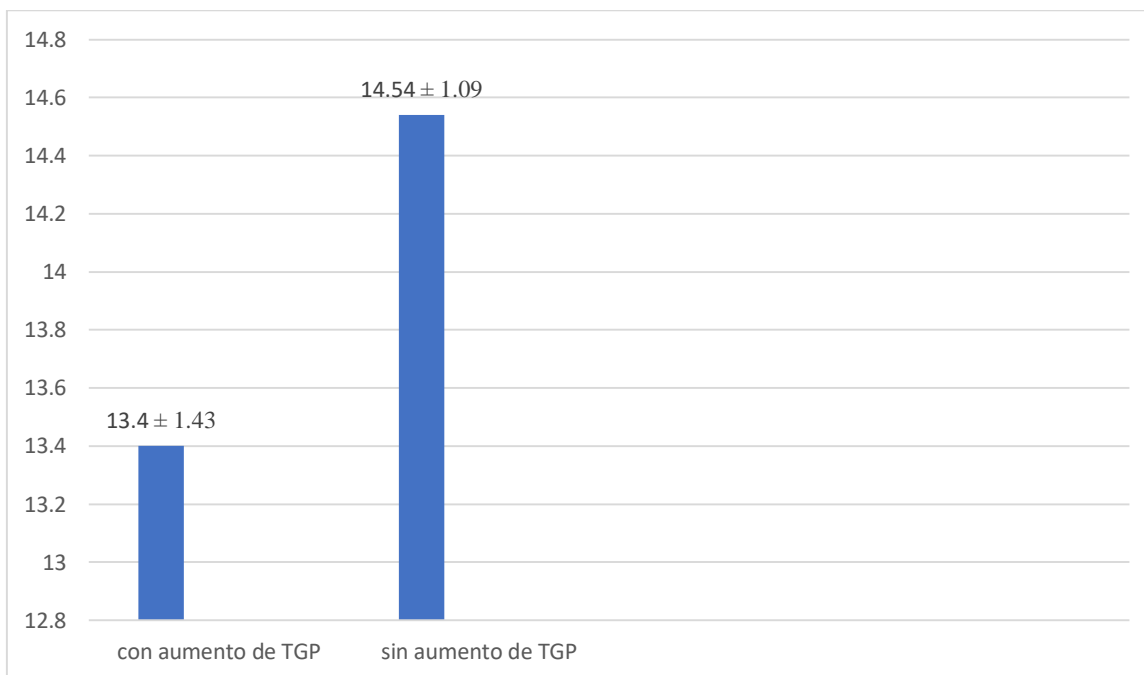
Comparación de la media de ADE entre pacientes con preeclampsia con datos de severidad con aumento de TGO (≥ 70) y pacientes con preeclampsia con datos de severidad que no presentaron aumento.



Pacientes con aumento de TGO (>70) Media \pm DE	Pacientes sin aumento de TGO Media \pm DE	P= 0.064
13.55 \pm 1.37	14.54 \pm 1.12	

7 pacientes con preeclampsia con datos de severidad presentaron aumento de TGO; de estas 7 pacientes 1 (14.28%) presento aumento de niveles de ADE. De las 23 pacientes que no presentaron aumento de TGO, 9 (39.1%) tuvieron aumento de los niveles de ADE. Sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en la comparación de la media de ADE de los 2 grupos.

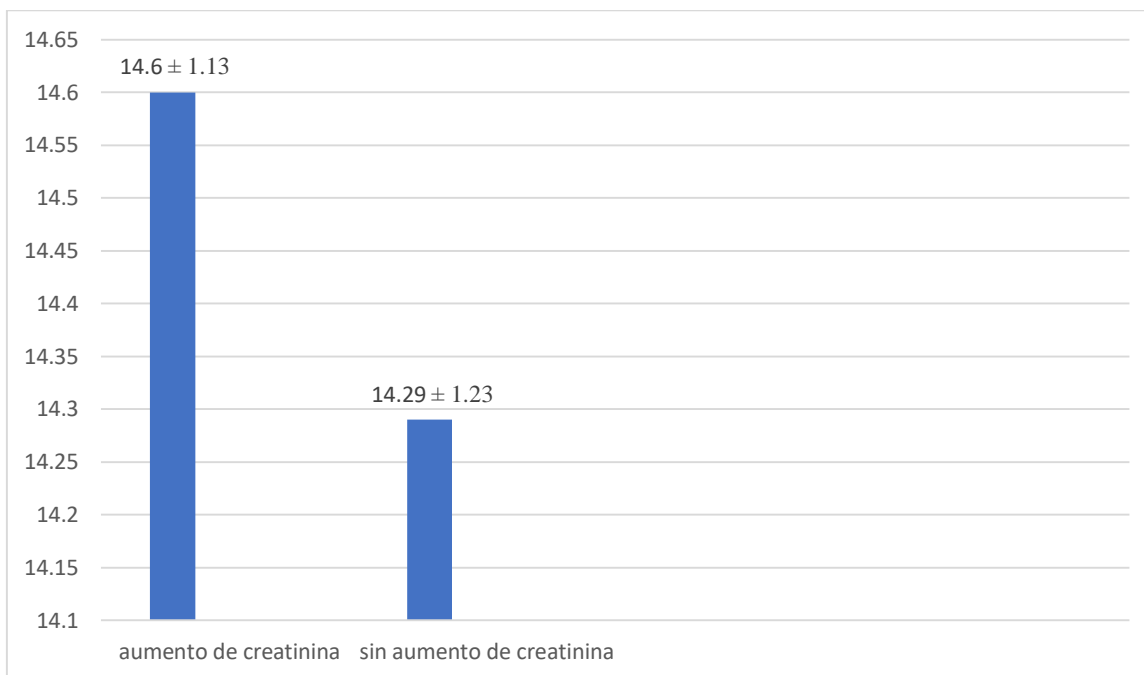
Comparación de la media de ADE entre pacientes con preeclampsia con datos de severidad con aumento de TGP y pacientes con preeclampsia con datos de severidad sin aumento de TGP.



Pacientes con aumento de TGP (>70) Media ± DE	Pacientes sin aumento de TGP Media ± DE	P= 0.04
13.4 ±1.43	14.54 ± 1.09	

De las 30 pacientes con preeclampsia con datos de severidad, 7 presentaron aumento en los niveles de TGP. De las 7 pacientes con aumento de TGP, una presento aumento en ADE (14.2%). De las 23 pacientes que no presentaron aumento de TGP, 9 (39.13%) presentaron aumento del ADE. Se encontró una media de ADE mayor en el grupo de pacientes sin aumento de TGP estadísticamente significativa (p=0.04).

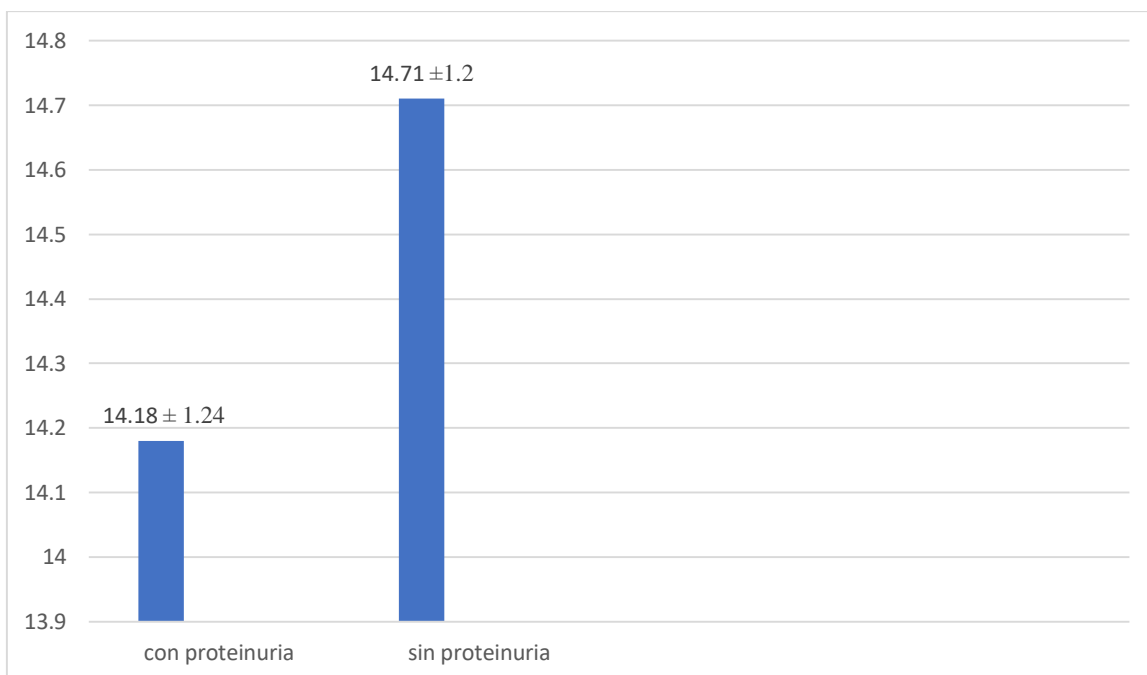
Comparación de la media de ADE entre pacientes con preeclampsia con datos de severidad con aumento de creatinina y pacientes con preeclampsia con datos de severidad sin aumento de creatinina.



Pacientes con aumento de Creatinina Media ± DE	Pacientes sin aumento de creatinina Media ± DE	P= 0.74
14.6 ±1.13	14.29 ± 1.23	

Hubo aumento de los niveles de creatinina en 3 pacientes, de estas 3 pacientes 1 (33.33%) presento aumento en niveles de ADE. 27 pacientes no presentaron modificaciones en los niveles de creatinina. De las pacientes sin modificaciones en creatinina, 9 (33.33%) sufrieron aumento en niveles de ADE. Al comparar la media de ADE de ambos grupos de pacientes, no se encontró diferencia significativa.

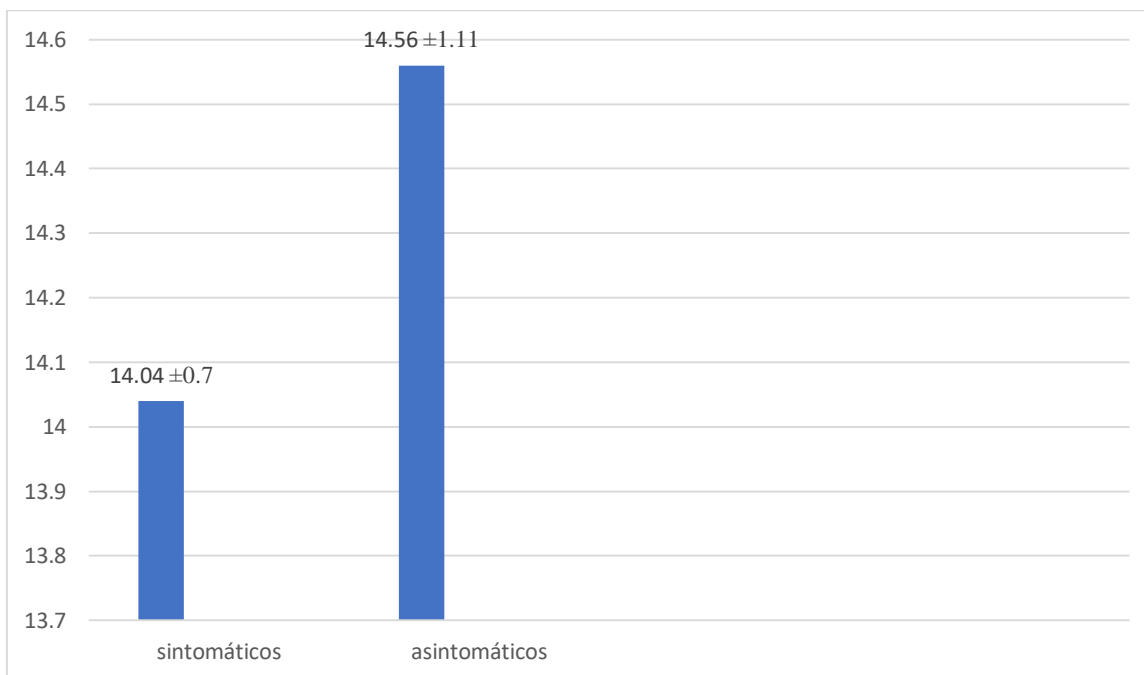
Comparación de la media de ADE entre pacientes con preeclampsia con datos de severidad con proteinuria y pacientes con datos de severidad sin proteinuria.



Pacientes con proteinuria	Pacientes sin proteinuria	P= 0.3
Media ± DE	Media ± DE	
14.18 ± 1.24	14.71 ± 1.2	

De 30 pacientes con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad, se encontró proteinuria en 22. De las 22 pacientes con proteinuria, 7 (31.8%) tuvieron aumento de ADE. Se encontró aumento de ADE en 3 (37.5%) pacientes de las 8 sin proteinuria. Comparando la media de ADE de los grupos no encontramos diferencia estadísticamente significativa.

Comparación de la media de ADE entre pacientes con preeclampsia con datos de severidad con sintomatología (epigastralgia, síntomas de vasoespasmo) y pacientes con preeclampsia con datos de severidad asintomáticas.



Pacientes con sintomatología Media ± DE	Pacientes asintomáticas Media ± DE	P= 0.25
14.04 ± 0.7	14.56 ± 1.11	

7 pacientes con preeclampsia con datos de severidad presentaron sintomatología (epigastralgia y/o datos de vasoespasmo). Una paciente con síntomas presentó aumento de ADE. De las 23 pacientes que no presentaron síntomas, 9 tuvieron aumento de ADE.

Se realizó regresión lineal simple a través de la correlación de Spearman ya que las variables estudiadas presentaron una distribución distinta a la normal, lo anterior para corroborar correlación entre los niveles del ancho de distribución eritrocitaria y cifras de tensión arterial sistólica, cifras de tensión arterial diastólica, niveles de plaquetas, creatinina, transaminasas, y proteínas.

	TAS	TAD	plaquetas	creatinina	TGO	TGP	proteínas
Rho de Spearman (rs)	0.096	-0.01	0.28	0.049	-0.32	-0.25	-0.15

Se encontró una correlación positiva débil entre el ancho de distribución eritrocitaria y la tensión arterial sistólica, así como con los niveles de plaquetas y creatinina. Se encontró una correlación negativa débil con las cifras tensionales diastólicas, niveles de TGO, TGP y proteínas. Ninguna correlación entre el ancho de distribución eritrocitaria y las variables estudiadas resultó ser significativa.

DISCUSIÓN

El ancho de distribución eritrocitaria describe la variación porcentual del tamaño de los glóbulos rojos. Depende de cada laboratorio, pero por lo general se toma su valor normal entre 11% a 15%. Tanto una excesiva destrucción como un déficit en la producción de glóbulos rojos, conllevan a un aumento de su valor. Existen estudios que muestran una estrecha asociación entre el aumento del ADE y biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y disfunción renal. En la preeclampsia se presentan procesos proinflamatorios y protrombóticos, se genera un estrés oxidativo, procesos que pueden alterar los parámetros hematológicos.⁷

Estudios previos reportan niveles de ADE elevados en pacientes con preeclampsia sin datos de severidad, así como en pacientes con preeclampsia con datos de severidad comparados con pacientes embarazadas normotensas. En nuestro estudio no se encontró diferencia significativa al comparar la media de ADE en pacientes con preeclampsia sin datos de severidad con los valores de ADE reportados por la literatura, sucediendo lo mismo al comparar los niveles de ADE reportados en la literatura al compararlos con los niveles de pacientes con preeclampsia con datos de severidad. Al comparar la media de ADE de pacientes con preeclampsia sin datos de severidad y la media de ADE en pacientes con preeclampsia con datos de severidad, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, por lo que podemos inferir que los niveles de ADE no se encuentran relacionados con la severidad de la preeclampsia.

Recientemente se ha relacionado el ADE con la presencia y severidad de la hipertensión. De acuerdo a la bibliografía revisada, pacientes con hipertensión y prehipertensión presentan niveles elevados de ADE. La hipertensión se asocia con la inflamación. Un aumento de los niveles de ADE sugiere que la inflamación participa en la etiología de la hipertensión. En un estudio previo se encontró ADE más elevado en pacientes con preeclampsia en comparación con pacientes normotensas, así como se encontraron niveles de ADE más altos en pacientes con preeclampsia con datos de severidad que en pacientes con preeclampsia.^(9,16) En nuestro estudio al comparar a las pacientes con preeclampsia con datos de severidad con cifras tensionales sistólicas ≥ 160 mmHg con las pacientes con preeclampsia con datos de severidad con cifras tensionales menores a 160 mmHg, encontramos una media de ADE mayor en las pacientes con cifras tensionales sistólicas elevadas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la media de ADE entre pacientes con preeclampsia con datos de severidad con cifras tensionales diastólicas ≥ 110 mmHg y las pacientes con preeclampsia con datos de severidad con cifras tensionales diastólicas < 110 mmHg. Al correlacionar ADE con las cifras tensionales sistólicas y con las cifras tensionales diastólicas, no encontramos correlación estadísticamente significativa.

En la preeclampsia puede existir daño hepático atribuido al depósito de fibrina intravascular, hipovolemia e hipertensión sinusoidal que trae como consecuencia una elevación moderada del bilirrubinas y transaminasas.¹⁷ Al comparar la media de

ADE entre pacientes con preeclampsia con datos de severidad con aumento de TGO y pacientes con preeclampsia con datos de severidad sin aumento de TGO, encontramos una media de ADE mayor en el grupo sin aumento de TGO, que fue estadísticamente significativa. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ADE de pacientes con preeclampsia con datos de severidad con aumento de TGP y las pacientes con preeclampsia con datos de severidad sin aumento de TGP. Al correlacionar ADE con ambas transaminasas, en ninguno de los casos se encontró correlación estadísticamente significativa.

La causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en el embarazo es la asociada a preeclampsia-eclampsia. Se ha demostrado que en la preeclampsia existe una disminución del volumen circulante que junto con el vasoespasmo generalizado produce una disminución del flujo sanguíneo renal y daño renal. El riñón es el encargado de producir eritropoyetina, hormona que regula la eritropoyesis, y al alterarse la función renal, se aumenta su secreción, esto aumentando la producción de hematíes generando heterogeneidad de los glóbulos rojos. Oliguria (< 500 ml en 24 horas o diuresis < 0.5 ml/kg/h) y un aumento de los niveles de creatinina (≥ 1.1 mg/dl) se consideran criterios de severidad en la preeclampsia.¹⁸ No se encontró una diferencia significativa entre las medias de ADE de pacientes con preeclampsia con datos de severidad con aumento de creatinina (≥ 1.1 mg/dl) y las pacientes con preeclampsia con datos de severidad que no presentaron este aumento. Al correlacionar ADE con creatinina, no encontramos una correlación significativa.

Comparando las medias de ADE entre pacientes con preeclampsia con datos de severidad con presencia de proteinuria y pacientes con preeclampsia con datos de severidad sin proteinuria, no se encontró una diferencia significativa. Al correlacionar el ADE con proteinuria no se encontró correlación estadísticamente significativa.

El ADE es un marcador económico, accesible y novedoso que de acuerdo a la bibliografía disponible si tiene correlación, con los datos de severidad en comparación con la preeclampsia sin datos de severidad; así como también de acuerdo a la bibliografía se presentan niveles más altos de ADE en pacientes con preeclampsia al compararse con pacientes sanas. Nuestro estudio obtuvo resultados diferentes al no encontrar una correlación entre ADE con ninguna de nuestras variables estudiadas (tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, plaquetas, creatinina, TGO, TGP). Como se menciona en el párrafo anterior, no se encontró diferencia significativa al comparar preeclampsia y preeclampsia con datos de severidad.

CONCLUSIONES

El ADE es una prueba económica y accesible en la mayoría de hospitales y laboratorios, que se ha relacionado en los últimos años con un gran número de patologías, entre ellas la hipertensión arterial. Existen múltiples estudios que relacionan el aumento de niveles de ADE con la hipertensión en pacientes con hipertensión arterial crónica, sin embargo, existen muy pocos estudios realizados en mujeres hipertensas embarazadas.

En el presente estudio no se encontró que exista diferencia estadísticamente significativa de los valores de ADE al comparar preeclampsia sin datos de severidad con preeclampsia con datos de severidad, por lo que podemos pensar que los niveles de ADE no tienen relación con la severidad de la preeclampsia.

La media de ADE en pacientes con preeclampsia sin datos de severidad, así como en pacientes con preeclampsia con datos de severidad, no fue superior a lo reportado por la literatura en pacientes sanas.

Se encontró que existe relación estadísticamente significativa del aumento de ADE con aumento de las cifras tensionales sistólicas.

La preeclampsia y sus complicaciones son unas de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna. El ADE es accesible y económico para la mayoría de instituciones hospitalarias y de encontrarse asociación con la preeclampsia sería un apoyo en prevención, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad, de esta manera logrando un impacto en la morbimortalidad materna.

RECOMENDACIONES

En el presente estudio se encontró relación entre aumento de los niveles de ADE y aumento en valores de cifras tensionales sistólicas. Desconocemos si el aumento de ADE causa el aumento de cifras tensionales sistólicas, si los niveles elevados de ADE son un factor de riesgo para aumento de cifras tensionales sistólicas o el aumento de ADE es consecuencia del aumento de tensión arterial sistólica. Es por que sugerimos realizar estudios de causalidad para adquirir nuevos conocimientos de la relación del ADE con el aumento de la presión arterial.

Los resultados en estudios previos encontrados al buscar correlación entre el ADE y preeclampsia han sido inconsistentes. Si encontramos que existe asociación entre el ADE y preeclampsia, estaríamos encontrando un marcador accesible y económico que nos ayude a identificar a las pacientes que están en mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Al tratarse la preeclampsia de una patología que inicia en el segundo trimestre de embarazo en una etapa asintomática y su evolución es hacia el deterioro de la paciente, debemos reconocer a las pacientes en mayor riesgo e implementar un control prenatal más estricto en busca de disminuir la morbilidad materna, así como fetal

REFERENCIAS

- (1) Guía de Práctica Clínica. Prevención, Diagnóstico Y Tratamiento De La Preeclampsia En Segundo Y Tercer Nivel De Atención, IMSS-020-08, Actualización 2017.
- (2) Sánchez Rodríguez EN, Nava Salazar S, Morán C, Romero Arauz JF, Cerbón Cervantes MA, Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. *Revista de Investigación Clínica*. 2010; 62 (3): 252-260.
- (3) Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P, SOGC Clinical Practice Guideline, Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(5):416–438.
- (4) ACOG PRACTICE BULLETIN, Clinical Management Guidelines for Obstetricians-Gynecologist, Gestational Hypertension and Preeclampsia. 2019; 133 (1)
- (5) González Navarro P, Martínez Salazar GG, García Nájera O, Sandoval Ayala OI, Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Revista Mexicana de anestesiología*. 2015; 38: S118-S127
- (6) Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G, Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014
- (7) Alcaíno H, Pozo J, Pavez M, Toledo H, Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. *Rev Med Chile* 2016, 144: 634-642.
- (8) Canalejo K, Tentoni J, Aixala M, Jelen AM. Valores de referencia del hemograma en embarazadas, con tecnología actual. *Bioquímica y Patología Clínica*, 2007; 71(2): 52-54.
- (9) Viana-Rojas JA et al. Severidad de la preeclampsia y su relación con volumen plaquetario y ancho de distribución eritrocitaria. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(2):176-81.
- (10) Kurt RK, Aras Z, Silfeler DB, Kunt C, Islimye M, Kosar O, Relationship of Red Cell Distribution Width with the Presence and Severity of Preeclampsia. *CLIN APPL THROMB HEMOST* 2015; 21(2):128-31.

- (11) Morales Andrade E, Ayala Hernández MI, Morales Velardi HF, Astorga Castañeda, Castro Herrera GA. Epidemiología de la muerte materna en México y el cumplimiento del Objetivo 5 del Desarrollo del Milenio, hacia los objetivos de desarrollo sostenible. Rev Esp Méd Quir. 2018;23
- (12) García A, Jiménez Báez MV, González Ortiz DG, Cruz Toledo P, Sandoval Jurado L, Kuc Peña LM Características clínicas, epidemiológicas y riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia. Rev Enferm IMSS 2018;26 (4)
- (13) Sibai BM, MD, Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003;102 (1): 181-192
- (14) Barton JR, MD, Sibai BM, MD, Prediction and Prevention of Recurrent Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2008; 112 (2 Pt 1);359-72
- (15) Dr. Gómez Bravo Topete E, Dr. Briones Garduño JC, Dr. Morales Esquivel JG, Dr. Rodríguez Roldan M, (2003), Mortalidad materna en el Estado de México. Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int. 2013; 17 (6) :199-203
- (16) Bilal A., Farooq JH, Kiani I, Assad S, Ghazanfar H, Ahmed I. Importance of Mean Red Cell Distribution Width in Hypertensive patients. Cureus.2016 ;8(11): e902
- (17) Sepúlveda Martínez A., Romero C., Juárez G., Hasbun J., Parra Cordero M., Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo. Rev Med Chile 2015; 143: 627-636.
- (18) Orozco Méndez H., Hernández-Pacheco JA., Estrada Altamirano A., Hernández Muñoz VA., Carvajal Valencia AJ., Coronado Mestre RE. Incidencia y evolución de insuficiencia renal aguda en mujeres con preeclampsia severa y eclampsia en una Unidad de Cuidados Intensivos. Perinatol y Reprod Hum Artículo Original, 2011; 25 (2), :67-73