

PRINCIPALES MARCADORES BIOQUÍMICOS QUE ACTÚAN COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA EN EDADES ENTRE 18 Y 26 AÑOS EN EL HOSPITAL NIÑO JESÚS DE BARRANQUILLA, 2014-2015

MAJOR BIOCHEMICAL MARKERS THAT ACT AS PREDICTORS SEVERITY IN PATIENTS WITH SEVERE PREECLAMPSIA IN AGES 18 AND 26 IN THE NIÑO JESÚS HOSPITAL OF BARRANQUILLA, 2014-2015

Leonardo Fabio Salgado¹, Kevin Alberto García Fontalvo²

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue determinar cuáles de los principales marcadores bioquímicos que forman parte del perfil toxémico presentan mayor asociación con la preeclampsia severa en pacientes de edades entre 18 y 26 años en el Hospital Niño Jesús de Barranquilla en el periodo de diciembre de 2014 a mayo de 2015, es un estudio correlacional descriptivo retrospectivo; en este estudio se revisaron 120 historias clínicas de embarazadas que consultaron en ese Hospital, las cuales presentaron preeclampsia en el periodo antes mencionado, se clasificaron por grupos: Las que se mantuvieron con el diagnóstico de preeclampsia y las pacientes que terminaron en preeclampsia severa. Las variables analizadas fueron: edad, edad gestacional, presión arterial, factores de riesgo y el desarrollo de preeclampsia, resultados del perfil toxémico (creatinina, LDH, transaminasas, plaquetas, bilirrubina total, directa e indirecta, proteinuria al azar y en 24 horas). Los componentes del perfil toxémico que presentaron mayor relación con la preeclampsia severa fueron la LDH (OR 3,35 IC 95 % 0,41-26,84), Plaquetas (OR 0,17 IC 95 % 0,028-1,08) y la proteinuria al azar (OR 0,81 IC 95 % 0,16-4,04). Teniendo en cuenta las características generales de la población gestante estudiada con preeclampsia severa el promedio de edad de presentación fue de 21,6 años presentándose con mayor frecuencia en las pacientes con edades comprendidas entre 18 y 20 años, la mayoría de estas gestantes estaban en su primer embarazo (nulíparas) ; de igual forma la edad gestacional mediana de presentación fue de 36,5 semanas, con el mayor grupo afectado con edad gestacional entre 35 y 39,6 semanas de gestación, dando por finalizado el embarazo en su gran mayoría por vía quirúrgica (parto por cesárea). El factor de riesgo más frecuente fue el antecedente familiar de hipertensión arterial.

Palabras clave: Preeclampsia, Perfil toxémico, Eclampsia, Severidad, Marcador e hipertensión.

ABSTRACT

The objective of this research was to determine which of the major biochemical markers that are part of the profile toxemic have greater association with severe pre-eclampsia in patients aged between 18 and 26 years in the Niño Jesus Hospital of Barranquilla in the period December 2014 to May 2015, is a retrospective descriptive correlational study; in this study 120 medical records of pregnant women who consulted in the Niño Jesus Hospital of Barranquilla which had pre-eclampsia in the aforementioned period were reviewed, they were classified by groups: Those that remained with a diagnosis of pre-eclampsia and patients that ended in severe pre-eclampsia. The variables analyzed were age, gestational age, blood pressure, risk factors and the development of preeclampsia, results toxemic profile (creatinine, LDH, transaminases, platelets, total, direct and indirect bilirubin, proteinuria random and within 24 hours). Toxemic profile components that had a close relationship with severe pre-eclampsia were the LDH (OR 3.35, 95% CI 0.41-26.84), platelets (OR 0.17 95% CI 0.028-1.08) and random proteinuria (OR 0.81 95% CI 0.16 -4.04). Given the general characteristics of pregnant women with severe pre-eclampsia study population the average age at presentation was 21.6 years appearing more frequently in patients aged between 18 and 20 years, most of these pregnant women in their first pregnancy (gilt); likewise the median gestational age at presentation was 36.5 weeks, with the largest group affected with gestational age between 35 and 39.6 weeks gestation, terminating pregnancy mostly surgically (cesarean). The most frequent risk factor was a family history of hypertension.

Keywords: Pre-eclampsia, Toxemic profile, Eclampsia, Severity, Hypertension and marker.

Recibido: Julio 15 de 2015

Aceptado: Agosto 12 de 2015

1. Médico y cirujano, Universidad Nacional de Santiago de Guayaquil, Residente III año Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre Seccional Barranquilla.
2. Médico y cirujano, Universidad Libre Seccional Barranquilla, Residente III año Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre Seccional Barranquilla. juyumey@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las patologías más frecuentes en las mujeres embarazadas, además de contar con un amplio abanico de presentaciones que van desde una embarazada quien sufría de hipertensión arterial antes del embarazo y que con este desencadena manifestaciones clínicas, hasta la eclampsia presentándose en esta convulsiones y otras complicaciones de las cuales la más conocida es el síndrome de HELLP. Es de conocimiento de todos que el tratamiento eficaz es la terminación del embarazo, dando lugar esto a complicaciones en cuanto al producto concerniente dependiendo del momento de la gestación en la cual se presente la alteración (1). La preeclampsia se define como una enfermedad sistémica endotelial, específica del embarazo, definida clínicamente por hipertensión y proteinuria, se presenta con aumento de las cifras tensionales a partir de la semana 20, en mujeres previamente normotensas con valores 140 mm Hg en la TAS y 90 mm hg en la TAD o mayores, asociado a proteinuria (1).

En 2014 la Organización Mundial de la Salud reportó 73 % de muertes maternas en el periodo comprendido entre 2003 y 2009 por causas obstétricas directas, de las cuales la mitad fueron producidas por estas tres condiciones: Hemorragia 27 %; trastorno hipertensivo relacionado con el embarazo 14 % y sepsis con un 10,7 % (África subsahariana 24,5 %, 16%, 13,3%; Latinoamérica y el Caribe 23,1%, 22,1%, 8,35 % respectivamente), estas causas son siempre evitables con una consulta temprana y un buen manejo médico (2).

Entre 2001 y 2011 la tasa de muertes maternas disminuyó en Colombia de 98,6 a 69,1/100000

nacidos vivos (3), lo que indica que se dejaron de morir 1913 mujeres durante su embarazo en este lapso, aunque aún se presentan 500 muertes/año por causas derivadas del embarazo y del parto, las mujeres que pertenecen al régimen subsidiado son las que presentan mayor porcentaje de mortalidad (57,9 %), ocurriendo estas muertes en mujeres con edades que oscilan entre 10 y 19 años, la población indígena y afrocolombiana aportó el 18 % en la mortalidad materna (4). SIVIGILA reporta que según datos obtenidos, la razón MME en 2012 fue de 6,9 por cada 1000 nacidos vivos, de estos siendo las principales causas los trastornos hipertensivos (57,7 %), en el año 2013 MME 13,1 por cada 1000 nacidos vivos con trastornos hipertensivos nuevamente en el primer lugar dando cuenta del 59 % de los casos, el mayor porcentaje de casos de MME se presenta en el grupo de edad comprendido entre 20 y 24 años con 24,1 % (5). Es una de las complicaciones más frecuentes en la población gestante colombiana, asociada aproximadamente del 12 % al 22 % de los embarazos (2), siendo causa primera de muerte materna en la segunda mitad de la gestación y aumentando la mortalidad perinatal en cinco veces (6).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó el diseño de un estudio correlacional descriptivo retrospectivo sin intervención debido a que no se expuso a las pacientes a ningún factor de riesgo, se utilizaron como población las historias clínicas de las pacientes embarazadas con preeclampsia que consultaron en el Hospital Niño Jesús de Barranquilla en el periodo comprendido entre diciembre de 2014 y mayo de 2015, a las cuales se accedió a estas historias con edades comprendidas

entre 18 y 26 años. Teniendo en cuenta las estadísticas de esta institución se realizó el cálculo de muestra, el cual fue de 120 historias clínicas, posteriormente se realizó un muestreo por propósito (intencional y/o conveniencia), se realizó solicitud formal ante la institución de salud para la revisión de las historias clínicas, se obtuvieron datos clínicos y demográficos que fueron agrupados para su respectiva tabulación, análisis e interpretación.

Se incluyeron aquellas historias clínicas de pacientes con edades entre 18 y 26 años al momento de la consulta a la institución, cifras tensionales iguales o superiores a 140/90 mmHg, edad gestacional mayor a 20 semanas calculable por fecha última menstruación confiable o ecografía, antecedente de preeclampsia en embarazos anteriores; se excluyeron aquellas con antecedentes de hipertensión arterial crónica, que recibían tratamiento antihipertensivo, que tuvieran el perfil toxémico incompleto consignado en las historias clínicas y que hubieran consultado antes del mes de diciembre de 2014.

Se diseñó una encuesta por medio de la cual se podía establecer el diagnóstico, evolución, parámetros clínicos, desenlace del embarazo y diagnóstico de egreso de la paciente, posteriormente se realizaron tablas de 2x2 para calcular sensibilidad, especificidad, valores predictivos, odds ratios e intervalos de confianza. Se utilizó de igual forma una curva de dos colas (campana de Gauss) con un error del 5 % (0,05). Se utilizó el software Microsoft Excell.

RESULTADOS

Al estudiar las historias clínicas de las pacientes embarazadas que consultaron al Hospital Niño Je-

sús de Barranquilla entre los meses de diciembre de 2014 y mayo de 2015 y que fueron diagnosticadas con preeclampsia severa con edades entre 18 y 26 años, de acuerdo a las variables estudiadas y teniendo en cuenta las características generales de esta población se obtuvo que la edad promedio de presentación de preeclampsia severa en estas pacientes fue 21,6 años, situándose el 44,2 % de estas entre 18 y 20 años, seguidas por el 31,6 % con edades entre 24-26 años. La mediana de edad gestacional al momento del diagnóstico se situó en 36,5 semanas, de estas pacientes el 71,6 % tenía una edad gestacional entre 35 y 39,6 semanas y el 18,4 % entre 30-34,6 semanas; el desenlace más frecuente de su gestación fue el parto por cesárea con un 86,7 %, mientras que el parto vaginal solo se utilizó en el 8,3 % de los casos; de las pacientes estudiadas el 65 % eran nulíparas y el 25,8 % ya habían tenido un embarazo anterior (Tabla 1).

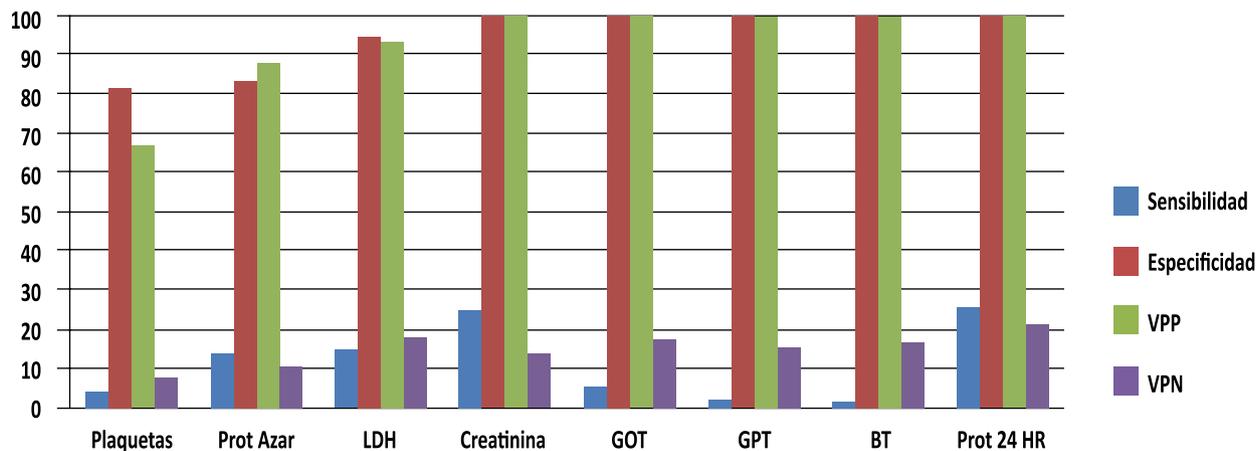
Las pruebas con mayor sensibilidad son en su orden, proteínas en 24 horas, creatinina en sangre, LDH, proteínas al azar, GOT, con un 26 %, 25,2 %, 15 %, 13,8 y 5 % respectivamente. En cuanto a especificidad las mejores pruebas fueron: creatinina, transaminasas, bilirrubina total y proteinuria en orina de 24 horas con 100 %, seguidas por LDH con 95 %. Los mejores valores predictivos positivos fueron para las pruebas relacionadas a continuación, creatinina, transaminasas, bilirrubina total y proteinuria en orina de 24 horas con un 100 %; seguidas por LDH, proteinuria al azar y plaquetas con 93,7 %, 88,2 % y 66 % respectivamente. Los valores predictivos negativos en general fueron bajos, oscilando entre 21 % y un 8 %, como sigue, proteína en orina de 24 horas 21,3 %, LDH 18,3 %, GOT 17,4 %, bilirrubina total 16,8 % (Gráfico 1).

Tabla 1. Características generales

Características	Pacientes	Porcentajes	n = 120
Edad			
18-20 años	53	44,20 %	
21-23 años	29	24,20 %	
24-26 años	38	31,60 %	
Edad promedio			21,6 años
Edad gestacional			
<20 semanas	1	0,80 %	
20-24,6 semanas	2	1,70 %	
25-29,6 semanas	6	5 %	
30-34,6 semanas	22	18,40 %	
35-39,6 semanas	86	71,60 %	
> 40 semanas	3	2,50 %	
Mediana de edad gestacional			36,5 semanas
Desenlace Gestación			
Parto	10	8,30 %	
Cesárea	104	86,70 %	
Embarazada	5	4,20 %	
Sin datos	1	0,80 %	
Paridad			
0	78	65 %	
1	31	25,80 %	
2	9	7,60 %	
3	1	0,80 %	
≥ 4	1	0,80 %	

Fuente: Archivos clínicos

Gráfico 1. Perfil toxémico. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos



Fuente: Archivos clínicos

Al relacionar Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %), se encontró que el OR era infinito (∞) con igual valor en intervalos de confianza, lo que no les daba significancia estadística a los siguientes componentes del perfil toxémico analizado en las pacientes estudiadas, creatinina, GPT, bilirrubina total, GOT y proteínas en orina de 24 horas, lo cual coincidía con una especificidad y un valor predictivo positivo del 100 %. De igual forma no se encontró significancia estadística al hacer este análisis en niveles de plaqueta [OR 0,17, IC 95 % (0,028-1,08)], proteínas en orina al azar [OR 0,81, IC 95 % (0,16-4,04)] y LDH [OR 3,35, IC 95 % (0,41-26,84)] (Tabla 2).

El riesgo de que una paciente con LDH elevada presente preeclampsia severa en 3,35 veces, la proteinuria al azar positiva da un riesgo a una paciente de presentar preeclampsia severa de 0,81 (la proteinuria negativa da una protección del 17 %), los valores de plaquetas disminuidas por debajo de 100.000 da un riesgo de 0,17 (las plaquetas por encima de 100000 protegen en el 83 %). La elevación de la creatinina, las transaminasas, la bilirrubina total y la proteinuria en 24 horas por encima de 300 mg/dl aumenta el riesgo infinitamente de padecer preeclampsia severa (Tabla 2).

Tabla 2. Perfil toxémico. Odds Ratio e intervalos de confianza

Prueba	OR	Intervalo de Confianza
Plaquetas	0,17	(0,028-1,08)
PROT Azar	0,81	(0,16-4,04)
LDH	3,35	(0,41-26,84)
Creatinina	∞	∞
GOT	∞	∞
GPT	∞	∞
BT	∞	∞
PROT 24 HR	∞	∞

Fuente: Archivos clínicos

DISCUSIÓN

El diagnóstico de preeclampsia severa actualmente se realiza mediante una conjunción de signos, síntomas y resultados paraclínicos, sin embargo aún no se ha determinado cuál de estos parámetros tendría mayor peso al momento de realizar el diagnóstico de severidad, lo cual conlleva a que este se realice y por consiguiente se tomen las decisiones clínicas establecidas. Entre los estudios realizados el de Payne y cols muestra cómo las cifras de tensiones arteriales no muestran su valor pronóstico [presión arterial sistólica (AUC ROC 0,690 IC 95 % 0,686-0,775) y presión arterial diastólica (AUC ROC 0,664 IC 0,579-0,748)], pero sí la asociación con los desenlaces adversos (8), además menciona que la presión sistólica con valores superiores a 160 mm Hg es un factor de riesgo independiente para ataque fulminante y la presión arterial diastólica por encima de 105 mm Hg estuvo asociada con una disminución del riesgo de desenlace materno adverso (OR 0,66 IC 95 % 0,45-0,96) (8).

En este mismo estudio Payne y cols debaten lo controversial del uso de la sintomatología para diagnosticar la severidad de la preeclampsia y muestran que no es específica y que incluso puede ser común en la embarazada sin otro padecimiento, en este estudio tienen en cuenta la cefalea, las alteraciones visuales y el dolor epigástrico, con Odds Ratio 3,6, 5,2 y 3,75 respectivamente, y todos estuvieron asociados al aumento de la presentación de desenlaces adversos y se acompañaron de alteraciones en los valores de los paraclínicos, de igual forma recomiendan que no deben ser usados de forma aislada como guía para la toma de decisiones clínicas por su limitada utilidad (8).

Otras variables de naturaleza demográfica que fueron encontradas con desenlaces maternos adversos, estudiadas en el Pre-Eclampsia Trial Amsterdam (PETRA) fueron edad materna por encima de 30 años (RR 2,19 IC 95 % 1,05-2,18) y la nuliparidad (RR 2,19 IC 95 % 1,27-3,78) (7), de igual forma el estudio PIERS mostró que la edad gestacional también podría predecir desenlaces adversos (OR 0,91 IC 95 % 0,88-0,95) (7,8).

Los paraclínicos más usados como predictores de severidad en preeclampsia fueron estudiados de igual forma en múltiples lugares con variados estudios; Payne y cols muestran que el recuento de plaquetas menor a 100000 aumenta el riesgo de desenlaces adversos maternos fetales ($p < 0,05$) (8), por su parte Dadelszen-Payne y cols muestran que también se encuentra relacionada (OR 0,99 IC 0,98-0,99 %) agregando además que estas pacientes tenían mayor probabilidad de desarrollar síndrome HELLP, recibir tratamientos para controlar la presión arterial y/o corticosteroides (como aceleradores de maduración pulmonar o como tratamiento de síndrome HELLP) (8). En este mismo campo Freitas y cols realizaron un estudio donde investigaron la relación de los parámetros plaquetarios, dentro de estos incluyeron el recuento de plaquetas, y encontraron su nivel bajo en pacientes con preeclampsia severa al compararla con gestantes normales ($P = 0,031$ y $P = 0,035$ respectivamente) y con pacientes no embarazadas ($p < 0,001$ y $P = 0,004$ respectivamente), además plantean el recuento de plaquetas como una herramienta accesible, buena y con bajo costo para la realización de este diagnóstico (9).

En cuanto a la creatinina en sangre Payne y cols mostraron que un valor mayor a 110 μm estuvo asociado con aumento de los desenlaces adversos ($P < 0,001$) (8). Dadelszen-Payne y cols también la

asociaron con aumento del riesgo de desenlace adverso (OR 1,02 IC 95 % 1,02-1,03) (8,10).

Las enzimas hepáticas fueron halladas por Payne y cols como factor de riesgo independiente en las gestantes con preeclampsia ($P < 0,01$) (8). Dadelszen y cols mostraron que estas pacientes con desenlace materno adverso presentaron resultados elevados de transaminasas, así, AST (OR 1,005 IC 95 % 1,00-1,01), ALT (OR 1,005 IC 95 % 1,00-1,01), LDH (OR 1,63 IC 95 % 1,43-1,86) y bilirrubinas (OR 1,15 IC 95 % 1,11-1,18) (8).

Todas estas pacientes que mostraron niveles elevados de transaminasas, proteinuria y conteo bajo de plaquetas tenían mayor probabilidad de desarrollar síndrome HELLP, recibir tratamiento antihipertensivo, sulfato de magnesio, recién nacidos pretérminos y recién nacidos con bajo peso al nacer (8).

En otro aparte importante de los componentes del perfil toxémico aparece la proteinuria, aunque fue excluida hace poco tiempo por ACOG para ser tenida en cuenta en el diagnóstico de severidad de la preeclampsia, aunque es posible que el 10 % de las gestantes preeclámpicas no muestren proteinuria (10), en nuestro medio se sigue haciendo uso de esta herramienta; los estudios realizados hasta el momento muestran que la severidad de la proteinuria no es proporcional con la severidad de la preeclampsia (10). Payne y cols al igual que Muller-Schiffer muestran en sus estudios que el cociente proteína/creatinina es una alternativa a la recolección de la orina en 24 horas, detectando este proteinuria de 0,3 g/dl en gestantes con trastorno hipertensivo utilizando diversos valores de corte para la prueba, de los cuales el más aceptado es 150 mg/g (Sensibilidad 90-99 %, Especificidad 33-65 %) ubicándolo como herramienta rápida y pre-

dicator de severidad, sin embargo la proteinuria en 24 horas seguiría siendo el gold estándar (8,10).

En Australia se dieron a la tarea de investigar los desenlaces maternos-fetales de las pacientes preeclámplicas con proteinuria y hallaron que estas tenían mayor elevación de cifras tensionales (160/102 mm Hg vs 149/94 mm Hg $P<0,001$), además se les administró con más frecuencia sulfato de magnesio (44 % vs 22 % $P<0,001$), parto a menos edad gestacional (37 vs 38 semanas de gestación $P<0,001$), parto por cesárea (63 vs 48 % $P<0,001$) (11). Payne y cols de igual forma mostraron resultados en cuanto a desenlaces adversos concluyendo que la presencia de proteinuria significativa en una gestante conlleva al riesgo de parto pretérmino, morbilidad prenatal, mayor severidad en la patología (OR 1,46, 4,28 y 1,28 respectivamente) (8), Thornton y cols observaron que la tasa de mortalidad perinatal en preeclámplicas proteinúricas fue más baja comparada con las no proteinúricas (11), pero que la proteinuria en 24 horas era pobre predictor de complicaciones como eclampsia y abruptio de placenta (7).

CONCLUSIÓN

Los principales marcadores bioquímicos que hacen parte del perfil toxémico para la clasificación de la severidad de la preeclampsia en el Hospital Niño Jesús de Barranquilla son lactato deshidrogenasa (OR 3,35 IC 95 % 0,41-26,84), recuento de plaquetas (OR 0,17 IC 95 % 0,028-1,08) y la proteinuria al azar (OR 0,81 IC 95 % 0,16-4,04).

Teniendo en cuenta las características generales de la población gestante estudiada, de la preeclampsia severa el promedio de edad de presentación fue

de 21,6 años presentándose con mayor frecuencia en las pacientes con edades comprendidas entre 18 y 20 años, la mayoría de estas gestantes estaban en su primer embarazo (nulíparas). Siendo la franja de población más afectada con preeclampsia severa; de igual forma la edad gestacional mediana de presentación fue de 36,5 semanas, con el mayor grupo afectado con edad gestacional entre 35 y 39,6 semanas de gestación, dando por finalizado el embarazo en su gran mayoría por vía quirúrgica (parto por cesárea).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy, NICE clinical guideline 107; August 2010.
2. Say D, Alison O, Ann-Beth M, Jane D, Metin G, Marleen T, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2:e323-33.
3. Determinantes sociales de la morbilidad y la mortalidad maternas. Acciones para superar las demoras I y II; UNFPA, Minsalud. Bogotá; 2014.
4. Objetivos de desarrollo del milenio, Colombia 2014, Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD); 2014.
5. Protocolo de vigilancia en salud pública: Morbilidad extrema, Instituto Nacional de Salud, 19 mayo de 2015.
6. Cifuentes R. *Obstetricia de alto riesgo*, 6ta edición, Distribuna Editorial Médica; 2006.
7. Beth P, Magee L, Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in preeclampsia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2011; 25:449-62.

8. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Cote AM, Douglas MJ et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: Development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011; 377: 219-27.
9. Freitas LG, Alpoim PN, Komatsuzaki F, Carvalho MD, Dusse LM. Pre-eclampsia: are platelet count and indices useful for its prognostic. *Hematology*. 2013; 18(6):360-4.
10. Muller-Deie J, Schiffer M. Preeclampsia from a renal point of view: Insides into disease models, biomarkers and therapy. *World Journal of Nephrology*. 2014; 3(4):169-81.
11. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: Clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010; 37(4):466-70.