



CDMX
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA

TÍTULO DEL TRABAJO

**VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO FACTOR DE SEVERIDAD EN EL
SÍNDROME DE HELLP**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:
CLÍNICA**

**PRESENTADO POR:
DRA. MAYRA ELENA ROMUALDO RAMÍREZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA CRÍTICA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ**

CIUDAD DE MÉXICO

- 2018 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO FACTOR DE SEVERIDAD EN EL
SÍNDROME DE HELLP.**

Dra. Mayra Elena Romualdo Ramírez.

Médico Residente de Medicina Crítica

Vo. Bo.

Dr. Martín Mendoza Rodríguez

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Secretaría de Salud de la Ciudad de México

Vo. Bo.

Dr. Federico Lazcano Ramírez

Director de Educación e Investigación
Secretaría de Salud de la Ciudad de México

**VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO FACTOR DE SEVERIDAD EN EL
SÍNDROME DE HELLP.**

Dra. Mayra Elena Romualdo Ramírez

Médico Residente de Medicina Crítica

Vo. Bo.

Dr. Martín Mendoza Rodríguez

Director de Tesis

Secretaria de Salud de la Ciudad de México

**VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO FACTOR DE SEVERIDAD EN EL
SÍNDROME DE HELLP.**

Dra. Mayra Elena Romualdo Ramírez

Médico Residente de Medicina Crítica

Vo. Bo.

Dr. Alfonso López González

Asesor de Tesis

Médico Adscrito al Servicio Medicina Crítica

Hospital General La Villa

DEDICATORIAS

A mi director de tesis Dr. Martín Mendoza Rodríguez.

Por darme la oportunidad de realizar esta especialidad por sus consejos y la motivación que me infundió día a día para terminar.

A mis padres Martín Romualdo y Emma Ramírez.

Por poner su máximo esfuerzo en mi educación escolar y moral, por ser el motor principal para mi desarrollo como persona y como profesionalista.

A mis hermanos Inocencio Romualdo Ramírez y Jorge Romualdo Ramírez.

Por ser un ejemplo a seguir y por estar día a día a lo largo de mi formación académica apoyándome a lograr cada uno de mis sueños.

A mi sobrina Frida Sofía Romualdo.

Por ser ese nuevo rayito de luz que llegó a iluminar de una forma especial mi vida y que me llena de energía para seguir adelante.

M en C. Ma. Angélica Morales Segura.

Por su apoyo incondicional brindado en la realización de este trabajo.

INDICE

Abreviaturas.....	1
Resumen.....	3
Summary.....	5
Introducción.....	7
Planteamiento del problema.....	23
Justificación.....	24
Objetivos.....	25
Objetivo general.....	25
Objetivo específico.....	25
Material y método.....	26
Área de estudio	26
Diseño.....	26
Criterios.....	26
Método.....	26
Operacionalización de las variables.....	28
Análisis estadístico.....	29
Aspectos éticos.....	30
Resultados	31
Discusión.....	41
Conclusiones.....	44
Propuesta	45
Bibliografía.....	46
Anexos.....	49

ABREVIATURAS

ADE: Ancho de distribución eritrocitario.

ADP: Difosfato de adenosina.

ALT: Alanino aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

ATP: Trifosfato de adenosina.

BFU-Meg: Unidad formadora de brotes de megacariocitos.

CFU-Meg: Unidad formadora de colonias de megacariocitos.

EDTA: Ácido etilenaminotetracético.

EHIE: Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo

EVC: Evento vascular cerebral.

FGF-2: Factor de crecimiento fibroblástico-2.

fL: Femtolitros.

GP: Glucoproteína.

LDH: Deshidrogenasa láctica.

HELLP: Hemólisis, elevación de enzimas hepática y trombocitopenia.

IAM: Infarto agudo al miocardio.

IL-6: Interleucina 6.

µm: Micrometros.

N: Nanomeros.

PCT: Plateletcrit.

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PDW: Ancho de distribución de plaquetas

PE: Preeclampsia.

PLC: Progenitor linfoide común.

PGM: Progenitores de granulocitos/monocitos

PMC: Progenitor mieloide común.

PLT: Plaquetas.

SDG: Semanas de Gestación.

TEP: Tromboembolia pulmonar.

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TPO: Trombopoyetina.

TXA2: Tromboxano A2.

VPM: Volumen plaquetario medio.

vWF: Factor von Willebrand.

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer la relación entre el volumen plaquetario medio y el nivel de trombocitopenia con la severidad del síndrome de HELLP en las pacientes hospitalizadas en la UCI del Hospital General la Villa de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, biespectivo, descriptivo y analítico con un universo de muestra de todas las pacientes con diagnóstico de síndrome de HELLP hospitalizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General la Villa de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México, con un numero de muestra de 30 pacientes el cual fue de tipo no probabilístico. Se revisaron expedientes a partir del 1ro de Enero de 2014 al 30 de Mayo de 2017 y se interpretó la biometría hemática y el volumen plaquetario medio al ingreso y a las 72 hrs de estancia en la UCI, así como su relación con el nivel de trombocitopenia y la severidad del síndrome de HELLP.

RESULTADOS: En este estudio se incluyeron 30 pacientes con edad promedio de 23 ± 5.6 años, con un rango que fue desde los 15 hasta los 40 años de edad. Se formaron 5 grupos, de los cuales un 46.6% de las pacientes correspondió al grupo de 15 a 20 años. El número de embarazos más frecuente fue de 1 en las pacientes más jóvenes, en el grupo de edad de 15 a 20 años. El valor promedio de VPM al ingreso fue de 9.38 ± 1.3 y a las 72 horas de 11.04 ± 1.67 fL. El valor de trombocitopenia al ingreso tuvo un valor promedio de 65.8 ± 30.03 y a las 72 hrs de 119.93 ± 45.98 μ L. Se realizó una correlación entre el VPM y la trombocitopenia al ingreso y a las 72 hrs mediante la prueba de correlación de Pearson con valor de $r = 0.175$ y $r = 0.090$ al ingreso y a las 72 hrs, sin embargo no se encontró ninguna correlación puesto que no hubo una distribución normal.

DISCUSIÓN: El síndrome de HELLP es una de las complicaciones más severas del estado hipertensivo del embarazo, por lo cual al compartir las mismas bases

fisiopatológicas de este trastorno, se esperarían los mismos cambios respecto al VPM y la trombocitopenia, al guardar estos una relación inversa, sin embargo al realizar la correlación de las mismas mediante prueba de Pearson, observamos que no es así.

CONCLUSIONES: No se encontró ninguna correlación entre el Volumen Plaquetario Medio y el Valor de Trombocitopenia al ingreso y a las 72 horas puesto que no hubo una distribución normal entre ambas.

PALABRAS CLAVE: Volumen Plaquetario Medio, Trombocitopenia, Síndrome de HELLP.

SUMMARY

OBJECTIVE: To know the relationship between the mean platelet volume and the level of thrombocytopenia with the severity of the HELLP syndrome in patients hospitalized in the ICU of the Villa General Hospital of the Secretary of Health of Mexico City.

MATERIAL AND METHODS: An observational, longitudinal, biespective, descriptive and analytical study was conducted with a sample universe of all patients diagnosed with HELLP syndrome hospitalized in the Intensive Care Unit of La Villa General Hospital of the Ministry of Health. Mexico City, with a sample number of 30 patients which was of a non-probabilistic type. Cases were reviewed from January 1, 2014 to May 30, 2017 and the blood count and mean platelet volume were interpreted at admission and at 72 hrs stay in the ICU, as well as its relationship with the level of thrombocytopenia and the severity of the HELLP syndrome.

RESULTS: This study included 30 patients with an average age of 23 ± 5.6 years, ranging from 15 to 40 years of age. Five groups were formed, of which 46.6% of the patients corresponded to the group of 15 to 20 years. The most frequent number of pregnancies was 1 in the youngest patients, in the age group of 15 to 20 years. The average value of VPM at admission was 9.38 ± 1.3 and at 72 hours from 11.04 ± 1.67 fL. The value of thrombocytopenia at admission had an average value of 65.8 ± 30.03 and at 72 hrs of 119.93 ± 45.98 μ L. A correlation was made between the VPM and thrombocytopenia at admission and at 72 hrs using the Pearson correlation test with $r = 0.175$ and $r = 0.090$ at admission and at 72 hrs, however no correlation was found since there was no correlation a normal distribution.

DISCUSSION: The HELLP syndrome is one of the most severe complications of the hypertensive state of pregnancy, so when sharing the same physiopathological bases of this disorder, the same changes would be expected with respect to MPV and thrombocytopenia, since these are an inverse relationship , however, when performing the correlation of them by Pearson's test, we observe that this is not the case.

CONCLUSIONS: No correlation was found between the mean platelet volume and the thrombocytopenia value at admission and at 72 hours since there was no normal distribution between the two.

KEYWORDS: Average Platelet Volume, Thrombocytopenia, HELLP Syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de HELLP es una complicación sistémica del embarazo de etiología desconocida que se relaciona con elevada morbilidad y mortalidad materna y fetal; es un acrónimo que se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia por consumo. Incluso el 70% de los casos se presentan antes de terminar el embarazo y el 30% se diagnostica en las primeras 48 horas del puerperio. Por lo general se inicia durante el último trimestre del embarazo, afecta entre 0.5 y 0.9% de todos los embarazos y hasta 20% de los embarazos complicados con preeclampsia grave. Se observa un pico de máxima incidencia entre las semanas de gestación 27 y 37 y solo el 10% se manifiesta antes de la semana 27 del embarazo ⁽¹⁾.

La importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno de esta complicación del embarazo radica en la elevada mortalidad materna (1 a 24%) y fetal (7 a 34%) a la que se asocia. Los factores de riesgo relacionados con mayor incidencia en el síndrome de HELLP son multiparidad, edad materna mayor de 25 años, raza blanca y antecedentes de aborto previo. En contraste con la preeclampsia, la nuliparidad no es un factor de riesgo para el síndrome de HELLP, la mitad o más de las pacientes afectadas son multíparas ⁽²⁾.

Sin embargo, se ha observado que del 15 a 20% de las pacientes con síndrome de HELLP no tienen hipertensión o proteinuria, lo que lleva a considerar que HELLP es un trastorno separado de la preeclampsia ⁽³⁾.

SÍNDROME DE HELLP

La preeclampsia, eclampsia y el síndrome de HELLP son patologías complejas con una amplia variedad en la severidad de los síntomas clínicos y edad gestacional de inicio. Hay varios mecanismos involucrados que eventualmente conducen a esta patología como la respuesta inmune en la interface placenta-madre, placentación superficial con insuficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, un desbalance entre factores angiogénicos y el estrés oxidativo que desencadena la inflamación sistémica. El resultado es insuficiente función placentaria combinado

con liberación de factores placentarios dentro de la circulación materna acoplado a una exagerada respuesta inflamatoria que causa una disfunción endotelial generalizada, activación de leucocitos y del sistema de complemento ⁽⁴⁾.

El síndrome de HELLP es un acrónimo que se refiere a un síndrome clínico caracterizado por la hemólisis microangiopática, enzimas hepáticas elevadas y un recuento de plaquetas baja. Probablemente representa una forma grave de la preeclampsia pero la relación entre ambos trastornos sigue siendo controvertido. La hipertensión durante el embarazo se define como la presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg y se clasifica en cuatro categorías:

Hipertensión crónica: Presión arterial sistólica \geq de 140 mmHg o diastólica de 90 mmHg o ambas previa al embarazo, identificada antes de las 20 semanas de gestación (SDG) y que persiste por más de 12 semanas.

Hipertensión gestacional: Presión arterial sistólica \geq de 140 mmHg o diastólica de 90 mmHg sin proteinuria y que ocurre después de las 20 SDG con normalización de la presión arterial sistémica antes de las 12 semanas postparto.

Preeclampsia con datos de severidad: Presión arterial sistólica $>$ de 160 mmHg o diastólica $>$ de 110 mmHg tomada en más de dos ocasiones y que presenta una o más complicaciones.

Eclampsia: Se define como la presencia de convulsiones de reciente aparición en mujeres con preeclampsia, o bien convulsiones que aparecen en 48 a 72 horas postparto.

Síndrome de HELLP: Los criterios diagnósticos son LDH $>$ 600 UI/L (el doble del límite superior del valor normal), AST $>$ 70UI/L (el doble del límite superior del valor normal), plaquetas $<$ 100,000/ μ L y la proteinuria puede estar o no presente.

Los sistemas de clasificación han sido creados para identificar a las pacientes con riesgo de sufrir una significativa morbilidad materna y para guiar la intervención terapéutica, así como para evaluar su eficacia y los resultados de la misma. La

clasificación de Tennessee clasifica al síndrome de HELLP como completo si están presentes todos los criterios siguientes e incompleto si no lo están:

1. Trombocitopenia: Recuento de plaquetas de 100 000/ ml o menos.
2. Disfunción hepática: Elevación de transaminasas (AST > 70UI/L).
3. Evidencia de hemólisis con un extendido de sangre periférica anormal con presencia de esquistozitos y además elevación de enzimas como la LDH > 600 UI/ (el doble del límite superior del valor normal).

La clasificación de Mississippi divide al síndrome HELLP en tres grupos de acuerdo con el conteo de plaquetas:

1. Tipo 1: Trombocitopenia severa (plaquetas < 50 000/ml), evidencia de disfunción hepática (AST o ALT > 70 UI/ L) y evidencia sugestiva de hemólisis (LDH > 600 UI/L).
2. Tipo 2: Trombocitopenia moderada (plaquetas de 50 000 a 100 000/ml), evidencia de disfunción hepática (AST o ALT > 70 UI/ L) y evidencia sugestiva de hemólisis (LDH > 600 UI/L).
3. Tipo 3: Trombocitopenia leve (plaquetas de 100 000/ml a 150 000/ml) evidencia de disfunción hepática (AST o ALT > 70 UI/ L) y evidencia sugestiva de hemólisis (LDH > 600 UI/L).

Hipertensión crónica con preeclampsia agregada: Hipertensión arterial sistémica al inicio del embarazo y que desarrolla proteinuria después de las 20 SDG, proteinuria de reciente aparición en una paciente con hipertensión crónica antes de las 20 SDG con incremento súbito de la proteinuria. Se pueden manifestar síntomas como cefalea, escotomas, dolor en epigastrio y en el cuadrante superior derecho ⁽⁵⁾.

Los cambios en el recuento de plaquetas (PLT) son muy importantes durante el embarazo. De hecho, durante el embarazo los cambios normales en la coagulación y la fibrinólisis crean un estado de hipercoagulabilidad. Muchos trastornos de plaquetas se producen en el embarazo y una reducción de PLT es la anomalía más

común identificada. La trombocitopenia se produce hasta en el 10% de los embarazos y es la segunda enfermedad hematológica después de la anemia. En la mayoría de los casos, la trombocitopenia es gestacional o incidental; esta disminución fisiológica en el número de plaquetas se produce en el tercer trimestre.

Las mujeres embarazadas con preeclampsia tienen un menor número de PLT y mayor VPM. La trombocitopenia asociada con la PE tiene similitudes patológicas con la púrpura trombocitopénica trombótica donde el rasgo característico es el consumo de plaquetas no inmune. El VPM alto asociado con PE es causado por un aumento en la heterogeneidad de plaquetas tanto por el aumento del número de ellas como de su tamaño. Se ha demostrado que las mujeres embarazadas con trastornos autoinmunes tienen menor número de plaquetas probablemente secundaria a la destrucción de las plaquetas debido a los anticuerpos antiplaquetarios, complejos inmunes circulantes o por otras causas. Además, en las mujeres embarazadas con infecciones virales el número de plaquetas es mucho menor que en las mujeres embarazadas sanas. Los otros parámetros de plaquetas mostraron diferencias, pero no significativas. El VPM fue más alto que en las mujeres embarazadas sanas ⁽⁶⁾.

Los índices de plaquetas calculados a partir del recuento plaquetario incluyen el volumen plaquetario medio (VPM), plateletcrit (PCT) y el ancho de distribución de plaquetas (PDW). Los índices de plaquetas son potencialmente útiles como marcadores para la enfermedad tromboembólica; el VPM y el PDW en particular representan la activación de plaquetas.

La trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo normal (normalmente $<150.000 / \mu\text{L}$). En los embarazos no complicados, casi todos los recuentos de plaquetas se mantienen dentro de parámetros normales que varían de 150,000 a 450,000 / μL . Los recuentos de plaquetas pueden ser ligeramente menores en las mujeres multíparas en comparación con los embarazos únicos. Algunos estudios han documentado una disminución significativa del recuento de plaquetas, todavía dentro del rango normal, ya que el embarazo progresa, lo que puede reflejar cambios gestacionales

fisiológicos. La frecuencia de trombocitopenia en el parto se considera generalmente que es de 5 a 7% ⁽⁷⁾.

De los elementos que forman la sangre, las plaquetas fueron las últimas en ser descubiertas. Se considera al francés Alfied Donne (1801–1878) como el descubridor de las plaquetas, aunque también se atribuye al médico inglés George Gulliver (1804–1882). No fue hasta finales del siglo XIX cuando Giulio Bizzozero (1841–1901) aisló las plaquetas de los trombos e identificó la hemostasia y la trombosis como procesos análogos ⁽⁸⁾.

Las alteraciones tanto en la cantidad como en la calidad plaquetaria dan lugar a patologías muy diversas ligadas con eventos trombohemorrágicos. Por citar algunos ejemplos: la predisposición a hemorragias sobre todo de piel y mucosas. Puede llegar a poner en riesgo la vida, si los niveles son muy bajos. La trombocitosis puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

No solo las alteraciones cuantitativas de las plaquetas son importantes, también algunos padecimientos en los que la calidad de las plaquetas es deficiente predisponen a los pacientes a hemorragias, como la enfermedad de Bernard-Soulier, en la cual existen mutaciones en el complejo glucoproteína Ib/V/IX que resulta en macrotrombocitopenia. Debido a que esta glucoproteína es importante para la agregación, estas plaquetas presentan un mal funcionamiento ⁽⁹⁾.

ANATOMÍA DE LAS PLAQUETAS

Las plaquetas son fragmentos del citoplasma de una célula de la médula ósea muy grande, el megacariocito, por lo tanto son células anucleadas y circulan libremente en la sangre periférica. Se acumulan en el lugar donde el endotelio está disfuncional o dañado dentro de la pared arterial, lo que inicia la formación del trombo. Tienen forma de disco en su forma inactiva y miden de dos a cuatro micrómetros de diámetro. La cuenta plaquetaria en humanos varía en un rango normal de 150 a 400 × 10⁹ /L. La vida media de las plaquetas es de siete a catorce días y para mantener los valores normales en sangre se producen aproximadamente 1 × 10¹¹ plaquetas diariamente en médula ósea ⁽¹⁰⁾.

Las plaquetas son indispensables para la hemostasia primaria, ya que son las encargadas de facilitar la reparación de las pequeñas rupturas que suceden a diario en los vasos sanguíneos de pequeño calibre y en el caso de heridas más grandes, son indispensables para formar el coágulo primario que sirve para detener de manera inmediata la pérdida de sangre porque pueden adherirse a la colágena del subendotelio expuesto y agregarse entre ellas. Además, su membrana lipídica sirve como base para que se anclen ahí los factores de coagulación, cuya activación culmina con la formación de fibrina que le da estabilidad al coágulo, lo que facilita la reparación del vaso sanguíneo dañado. Otras funciones menos conocidas están relacionadas con la reparación de heridas, la respuesta inmunológica innata y la biología de las metástasis tumorales, ya que se ha demostrado que los pacientes con cáncer y con elevadas cuentas plaquetarias tienen más riesgo de metástasis (10,11).

En condiciones fisiológicas las plaquetas circulan en forma no activa y expresan en su superficie un número pequeño de moléculas que, en estado activado, van a facilitar su interacción con otras plaquetas y otras células de su entorno. Además, las plaquetas contienen diferentes tipos de gránulos (fundamentalmente gránulos densos, gránulos alfa y lisosomas) desde los que al ser activadas liberan diferentes factores almacenados en ellos y que a su vez estimulan más la actividad de la propia plaqueta. Además, las plaquetas pueden interaccionar con patógenos bacterianos e incluso expresar receptores del complemento, lo que las convierte también en células involucradas en la inmunogenicidad del organismo. De hecho, las plaquetas expresan y almacenan proteínas antibacterianas llamadas trombocidinas (12).

Las plaquetas contienen fundamentalmente dos tipos de gránulos: los gránulos alfa y los granulos densos. La liberación de los gránulos densos en las plaquetas ocurre por exocitosis y desde ellos se liberan difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), fosfato inorgánico, polifosfatos, serotonina y calcio, entre otros. La liberación de ADP es esencial como cofactor de la agregación plaquetaria y actúa mediante su interacción con receptores específicos localizados en la superficie plaquetaria. Se conocen dos receptores para el ADP en la plaqueta: uno acoplado

a la proteína Gq (el P2Y1) y otro acoplado a Gi (el P2Y12), que es esencial para la hemostasis primaria ⁽¹³⁾.

Ambos receptores actúan de modo sinérgico en la activación de las plaquetas. El P2Y1 probablemente sea el que origina la activación inicial reversible, mientras que el P2Y12 es necesario para la activación prolongada y la agregación plaquetaria. El ADP y el ATP no sólo pueden actuar como coactivadores plaquetarios, sino también influir en el tono vascular.

El calcio liberado por la plaqueta es necesario para la formación de fibrina, mientras que los polifosfatos actúan como elementos reguladores en la coagulación y en el sistema fibrinolítico reaccionando con el factor XII, entre otros. Finalmente, la serotonina no sólo tiene efecto vasoconstrictor, sino que también interviene en la activación de las propias plaquetas. Los lisosomas plaquetarios contienen elastasas y otras proteasas que facilitan la degradación de la matriz extracelular, además de crear un ambiente ácido que favorecerá la acción de estas enzimas.

Los gránulos son reservorios de proteínas que van desde factores de crecimiento hasta moléculas de adhesión o receptores que utiliza la plaqueta para interactuar con otras células. Entre estos receptores se incluyen las glucoproteínas (GP) Ib y $\alpha IIb\beta 3$. Otra de las moléculas de adhesión contenidas en estos gránulos es la P-selectina, que permite la interacción de las plaquetas con las células endoteliales, los leucocitos y otras células inmunitarias. En los gránulos hay también moléculas asociadas a la respuesta inflamatoria, como las citocinas ⁽¹⁴⁾.

MEGACARIOPOYESIS

Se llama megacariopoyesis al proceso de diferenciación de la línea megacariocítica, y trombopoyesis al proceso de liberación de plaquetas a partir del citoplasma del megacariocito maduro. Estos procesos se llevan a cabo en la médula ósea, aunque existen algunos autores que proponen que el pulmón es uno de los sitios donde ocurre trombopoyesis y se le postula como uno de los sitios importantes para la liberación de plaquetas a la sangre.

El megacariocito es una célula 10 veces más grande que el resto de células de la médula ósea, mide hasta 150 μm de diámetro debido a que presenta un proceso llamado endomitosis, en el cual la célula duplica su material genético por lo que es de gran tamaño y con núcleo poliploide, llega a tener hasta 64 N de material genético, por lo que su nombre está en función de esta característica (mega = grande; karyo = núcleo).

La poliploidía de la célula aparentemente es necesaria para la subsecuente acumulación de citoplasma para liberar una adecuada cantidad de plaquetas. Este citoplasma contiene gránulos alfa y gránulos densos que tienen sustancias importantes para la activación y agregación plaquetaria. Se dice que cada megacariocito maduro puede dar lugar a 10^4 plaquetas ⁽¹⁵⁾.

El megacariocito deriva de una célula de la médula ósea llamada célula troncal hematopoyética, la cual tiene la capacidad de autorrenovarse y es multipotencial,. Estas células dan origen a células progenitoras hematopoyéticas que pierden la capacidad de renovación, pero siguen conservando su multipotencialidad, bipotencialidad o monopotencialidad, según sea el caso, y expresan antígenos del linaje al cual darán origen.

La célula progenitora multipotente da origen al progenitor linfoide común (PLC) y al progenitor mieloide común (PMC), que da origen a los progenitores granulocitos/monocitos (PGM) y a los progenitores eritroides/megacariocíticos (PEM). La diferenciación de progenitores a células precursoras depende de la activación de genes específicos para cada linaje en particular, factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, las cuales determinan el destino de cada célula.

La célula bipotencial megacariocítica-eritroide da lugar a la unidad formadora de brotes de megacariocitos (BFU-Meg) que se diferencia de la unidad formadora de colonias de megacariocitos (CFU-Meg). Los marcadores de las CFU-Meg y BFU-Meg que indican que ya se diferenció a línea megacariocítica son CD34, CD33 y

CD41. De importancia especial es el CD41 (glicoproteína IIb), un marcador específico de este linaje.

La primera célula identificable de la línea megacariocítica es el pro-megacarioblasto. Esta célula mide de 15 a 50 μm de diámetro con un núcleo ovalado o en forma de riñón, tiene dos juegos de cromosomas (de 4N) y el citoplasma muy basófilo, ya que tiene una gran cantidad de ribosomas, pero aún no presenta gránulos y es acetilcolina esterasa positiva. A partir del pro-megacarioblasto ya tiene los antígenos de superficie CD41, CD42 (glicoproteína Ib) y CD61 (glicoproteína IIIa), así como el factor de von Willebrand ^(15,16).

La liberación de las plaquetas a la sangre se parece al proceso de la apoptosis porque se observan protrusiones citoplásmicas, fragmentación del citoplasma y activación de caspasas.⁽¹⁷⁾

TROMBOPOYETINA (TPO).

La principal hormona reguladora de la producción plaquetaria es la TPO, glicoproteína de 353 aminoácidos con peso molecular de 30 kDa, que comparte cierta homología con la eritropoyetina; su gen está localizado en el cromosoma 3q27. Su receptor es el protooncogen celular Mpl. Es producida principalmente en hepatocitos, en células de túbulos contorneados y en el estroma de la médula ósea. También existen informes en los que se demuestra producción de TPO en células musculares lisas, pulmón, cerebro, ovario y testículo, por lo que se sugiere que debe tener alguna función en esos tejidos, actualmente desconocida.

Se ha visto que los niveles de TPO en sangre y médula ósea son inversamente proporcionales a la cuenta plaquetaria, aunque existen algunas excepciones como la trombocitopenia por destrucción plaquetaria, en la que no están elevados como se podría esperar y en la trombocitosis reactiva secundaria a inflamación, en la que se esperaría un nivel de TPO bajo, sin embargo, ocurre lo contrario. La regulación de los niveles de TPO se basa principalmente en la unión a su receptor Mpl, su internalización y destrucción.

Existen receptores Mpl tanto en megacariocitos como en plaquetas circulantes. Si aumenta el número de plaquetas, aumenta el número de receptores en su superficie y, por lo tanto, disminuye la TPO. En cambio, si disminuye el número de plaquetas disminuye también el número de receptores y la TPO aumenta en sangre porque queda libre y puede actuar en los megacariocitos de la médula ósea para estimular la producción plaquetaria. Aunque se ha demostrado que las células endoteliales tienen receptores Mpl, esto no afecta los niveles de TPO.

La producción de TPO por el hígado y el riñón aparentemente es constitutiva y no aumenta ni disminuye ante los cambios en el número de plaquetas circulantes. En algunos casos, puede estar aumentada la producción de TPO, como en la trombocitosis reactiva secundaria a inflamación, caracterizada por el aumento en el TNF α que estimula el aumento de IL6 y se ha demostrado que esta interleucina estimula la transcripción de TPO en el hígado. Otro factor que estimula su producción en hígado es el factor de crecimiento de hepatocitos.

Algunos factores que aumentan la producción de TPO en células del estroma de médula ósea son el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y FGF2 (factor de crecimiento fibroblástico-2). Otros factores la disminuyen, como el TGF β , factor-4 plaquetario y la trombospondina.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LAS PLAQUETAS.

Constituye una bicapa lipoproteica con glicoproteínas que funcionan como receptores de los agonistas fisiológicos de las plaquetas (ADP, TXA₂, trombina), proteínas adhesivas (fibrinógeno, fibronectina, laminina, trombospondina, vitronectina, factor de von Willebrand [vWF]) y para ligandos fibrosos como el colágeno, además, posee enzimas importantes para el funcionamiento celular y fosfolípidos. Es responsable de la interacción de la célula con el medio circundante a través de receptores entre las que figuran las integrinas las cuales se caracterizan por enlazarse a proteínas que tienen la secuencia arginina-glicina-aspartato: fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, factor de Von Willebrand, colágeno. Las integrinas más estudiadas han sido GPIIb/IIIa y la GPIb/IX.

La GPIIb/IIIa ocupa una gran proporción de la superficie plaquetaria (15 % de la proteína total de la membrana y 3 % de la célula). La GP Ib/IX esta formado por la asociación de las GP Ib y IX. La GPIb tiene regiones extracelulares, que garantizan la interacción con los ligandos del factor vWF y trombina, y regiones submembrana y citoplasmáticos, que actúan como anclaje del complejo a la célula.

CITOPLASMA

Contiene partículas de glucógeno que constituyen la fuente energética de esta célula en forma similar a las células musculares. Contiene ribosomas y soporta los microtúbulos que mantienen la forma discoide de la célula y garantizan su resistencia a la deformación.

CITOESQUELETO

Contiene filamentos de actina entrecruzados que están conectados a la GPIb por proteínas enlazantes de actina. Actúa en la regulación de las propiedades de la membrana, mediación de la distribución lateral de las glicoproteínas receptoras en la membrana y constituyen una barrera para la exocitosis.

GEL CONTRACTIL

Está formado por filamentos de actina, conectados con el citoesqueleto submembranoso y la miosina, los cuales se desplazan hacia el centro de la célula a consecuencia de la contracción del gel.

SISTEMA CANALICULAR ABIERTO

Está formado por canales ramificados, se conecta a la membrana externa y posee características similares. A través de este sistema se transportan las GPIIb/IIIa y la GP1b hacia los gránulos alfa.

SISTEMA TUBULAR DENSO

Es un sistema de membranas que rodea los organelos. Regula la activación plaquetaria mediante el secuestro o liberación de calcio.

GRÁNULOS ALFA

Constituyen un 15 % del volumen total de las células. Sus membranas contienen GPIIb/IIIa, pequeñas cantidades de GPIb, GPIX y P selectina. Actúa en la interacción entre plaquetas, de ahí que la cantidad de gránulos alfa (de 35 a 40) determina el valor funcional de la célula. También participan en la interacción con otras células a través de la liberación de su contenido.

GRÁNULOS DENSOS

Se caracterizan por su alta densidad electrónica que le confieren el alto contenido en calcio (50 % del total, una concentración 2 mol/L) y fósforo inorgánico (14,15,16,17,18,19).

VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO

El volumen plaquetario medio (VPM) es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia. El VPM mide el volumen plaquetario, el cual está en relación directa con su tamaño. Se mide en femtolitros (fL) y su valor normal es de 6.5 a 10 fL. Para determinar un rango de volumen plaquetario normal, Demirin realizó diversos estudios de cohorte en el que determinó que 95% de 326 pacientes tuvieron un volumen plaquetario entre 7.2 y 11.7 fL, y que un paciente con volumen plaquetario medio mayor a éste debía ser cuidadosamente evaluado, especialmente para enfermedades arteriales oclusivas⁽¹⁹⁾.

El VPM es medido por contadores celulares automatizados con base en impedancia y efecto óptico, pudiendo modificarse por el anticoagulante ácido etilenaminotetracético (EDTA), la temperatura y el tiempo de almacenamiento de la muestra; por lo que se recomienda que el análisis de la muestra y su lectura se realice idealmente en la primera hora después de tomar la muestra y de preferencia en los primeros 30 minutos. En muestras anticoaguladas con EDTA, la evaluación del VPM posterior a la hora se incrementa en 9% debido a edema plaquetario. En muestras anticoaguladas con citrato de sodio no se observa esta modificación.

Existe una relación inversa entre el número de plaquetas y el VPM. De esta manera, en la trombocitopenia esta elevado y en la trombocitosis se encuentra disminuido. Es importante incluir en la interpretación de la actividad de las plaquetas a la masa plaquetaria, que se define como la relación entre la cuenta plaquetaria y el VPM; a partir de la cual se ha encontrado que la relación inversa cuenta plaquetaria – VPM no es lineal, por lo que se han descrito varios normogramas para evaluar esta relación.

El número, la densidad y el tamaño de las plaquetas están determinados por una compleja interacción de factores de crecimiento, citocinas, hormonas y el megacariocito en la médula ósea. La megacariopoyesis está programada para mantener la función y la masa plaquetaria, mecanismo en el que está involucrada la trombopoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos, las IL 1 y 6, y el TNF.

En situaciones de estrés se incrementa la producción de masa plaquetaria, lo que da como resultado la liberación a la circulación de un gran número de plaquetas altamente reactivas que migran a los sitios de lesión. Un estímulo intenso a nivel medular induce una hiperproducción de plaquetas que se caracteriza por presentar un VPM elevado. Conforme la edad plaquetaria avanza, se pierden glicoproteínas de superficie, lo que altera de manera significativa los procesos de activación y agregación ⁽²⁰⁾.

La disminución en el tamaño evaluado con el VPM es el resultado del consumo de plaquetas funcionales de gran tamaño, resultando en predominio en la circulación de plaquetas más pequeñas, lo que necesariamente no impacta en su función. La correlación entre cuenta plaquetaria y VPM se ha descrito en varias entidades. En casos de una cuenta plaquetaria normal con disminución de VPM se infiere que existe una trombopoyesis compensadora como se ha observado en enfermos con púrpura trombocitopénica idiopática compensada y en la macrotrombocitopenia mediterránea.

La asociación de trombocitosis con un VPM elevado se relaciona con trombopoyesis autónoma. Existen varias enfermedades hereditarias caracterizadas por trombocitopenia y VPM elevado, de las que destacan la anomalía de May-Hegglin y los síndromes de Bernard-Soulier, Epstein Fechtner y el de las plaquetas grises. En caso de trombocitopenia de diferente etiología se ha descrito que un factor de riesgo independiente y predictor de hemorragia, se puede considerar la disminución en el VPM, eventos que se pueden presentar en casos de toxicidad sobre la médula ósea y en el síndrome de Wiskott-Aldrich.

El VPM se ha posicionado como marcador diagnóstico, pronóstico y de respuesta al tratamiento en diversos escenarios clínicos que tienen como común denominador presentar un estado proinflamatorio, protrombotico o ambos. En enfermedades que tienen un sustrato inflamatorio, el VPM se eleva de manera significativa. Se ha demostrado que el tamaño de las plaquetas y su reactividad están relacionados con la gravedad del proceso inflamatorio dependiendo si éste es agudo o crónico. Entre más aguda e intensa sea la inflamación, la activación y el consumo plaquetario; el VPM disminuye. En procesos más crónicos cuando la reactividad plaquetaria se estabiliza, el VPM tiende a incrementarse.

El VPM tiene una correlación positiva con enfermedades en las que existe una tendencia protrombótica y que se manifiestan con trombosis a diferentes niveles, destacando los eventos vasculares cerebrales y la enfermedad protrombótica venosa. En un estudio que incluyó 776 enfermos, se demostró que un VPM por arriba de 11.5 fL se asocia con mayor gravedad, mortalidad y secuelas. En relación con la enfermedad protrombotica venosa, en el estudio Tromson se demostró que un VPM menor de 9.5 fL es factor independiente de riesgo de esta enfermedad y un factor predictivo de mal pronóstico de embolismo pulmonar ^(21,22).

Viana-Rojas JA et al. realizaron un estudio buscando la asociación entre el ancho de distribución eritrocitario (ADE) y el VPM con la Hipertensión Arterial Sistémica y Enfermedad Hipertensiva del Embarazo en el cual se incluyeron 64 pacientes con preeclampsia (26 preeclampsia leve, 38 preeclampsia severa) y 70 pacientes con embarazo normotenso. Los datos clínicos, las características sociodemográficas y

los valores de laboratorio, incluyendo ADE y VPM, fueron registrados en cada paciente. Las medidas de hemoglobina y conteo plaquetario fueron similares entre ambos grupos. Las pacientes con preeclampsia tuvieron niveles de ADE (14.7 ± 1.4 frente a 13.4 ± 0.7 , $p = 0.0001$) y VPM (11.8 ± 2.4 frente a 11.0 ± 1.4 , $p = 0.03$) más elevados que el grupo control. El subgrupo de preeclampsia severa tuvo niveles más elevados de ADE (15.0 ± 1.6 frente a 14.0 ± 0.6 , $p = 0.001$) y VPM (12.7 ± 2.8 frente a 10.8 ± 1.8 , $p = 0.01$) que las pacientes con preeclampsia leve, demostrando que el ADE y el VPM son medidas accesibles asociadas a la severidad de la preeclampsia ⁽²³⁾.

Özdemirci Ş y cols. en su estudio Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women realizaron un estudio en el cual agruparon a las pacientes con preeclampsia severa y sin preeclampsia con seguimiento durante el embarazo y se dividieron en subgrupos en función de la fecha de parto según las semanas de gestación (parto prematuro <34 SDG) parto temprano (34-37 SDG) y parto tardío (≥ 37 semanas de gestación). Se midió el VPM 24 horas antes del nacimiento y se comparó con todos los subgrupos de acuerdo con la semana de gestación.

Los subgrupos de estudio se realizaron para parto temprano ($n = 87$), tardío ($n = 48$) prematuro ($n = 76$) con preeclampsia grave y parto temprano ($n = 69$), tardío ($n = 63$) y prematuro ($n = 228$) sin enfermedad hipertensiva gestacional. El VPM de los partos tempranos, prematuros y tardíos y en el subgrupo de pacientes con preeclampsia fue estadísticamente mayor que la de los subgrupos de control ($9,4 \pm 1,3$ fL vs $8,6 \pm 1,2$ fL, $p < 0,001$; $9,5 \pm 1,0$ fL vs $8,5 \pm 0,9$ fL, $p < 0,001$ y $10,2 \pm 1,1$ fL vs $8,9 \pm 1,2$ fL, $p < 0,001$), mientras que el recuento medio de plaquetas de todos los subgrupos de estudio fue significativamente menor ($237,3 \pm 81,3 \times 10^9 / L$, $270,0 \pm 83,9 \times 10^9 / L$, $p = 0,015$; $232,3 \pm 80,1 \times 10^9 / L$ vs $268,8 \pm 92,7 \times 10^9 / L$, $p < 0,001$ y $221,8 \pm 70,3 \times 10^9 / L$ vs $232,9 \pm 82,3 \times 10^9 / L$, $p = 0,03$) ⁽²⁴⁾.

Cifuentes-De la Portilla y cols. en su estudio Variations in mean platelet volume and platelet distribution width as an early clinical marker for pre-eclampsia, evaluaron la variación del volumen plaquetario medio (VPM) y el ancho de distribución de plaquetas como un marcador clínico relacionado con el desarrollo de la

preeclampsia, en el cual se evaluaron 84 pacientes embarazadas. Se encontró una variación promedio de 0.9 fL para el volumen plaquetario medio y de 1.7 fL del ancho de distribución de plaquetas en las pacientes que desarrollaron preeclampsia. Las mejores características diagnósticas se encontraron al tomar el valor mínimo de variación de la media de 0.6 fL y 1.4 fL para VPM y ADP respectivamente, con un área bajo la curva de 0.75, un odds ratio diagnóstico (ORD) de 12.4, una sensibilidad de 61% y una especificidad de 88,7% para el diagnóstico de preeclampsia. La evaluación de la variación de VPM y ADP entre el primer y tercer trimestre de gestación podría ser un método útil para el diagnóstico de la preeclampsia, independientemente del valor medido en cada etapa ⁽²⁵⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las Enfermedades Hipertensivas del Embarazo y en especial la preeclampsia son las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal y materna. Se calcula que anualmente mueren en el mundo 50 000 mujeres por preeclampsia ^(12,18).

La población plaquetaria circulante es heterogénea en términos de edad, número, tamaño, densidad y función, lo que determina la complejidad de su actividad e interacciones. En la biometría hemática se reportan dos parámetros fundamentales relacionados con las plaquetas: su cuenta total y el volumen plaquetario medio (VPM), de los cuales el primero es el más fácil de utilizar e interpretar.

A pesar de la importancia del volumen plaquetario medio no se considera un parámetro evaluado en la práctica clínica de la mayoría de los médicos.

El volumen plaquetario medio y el nivel de la trombocitopenia se ven modificados en diversas patologías, EVC, IAM, TEP y Enfermedad Hipertensiva del Embarazo, sin embargo no existen estudios específicos sobre alteraciones de estos factores en el síndrome de HELLP ⁽²⁶⁾, de aquí el interés de buscar la relación entre el nivel de VPM y la severidad de la enfermedad; por lo anterior se plantea la siguiente pregunta:

¿El volumen plaquetario medio y el nivel de trombocitopenia se relaciona con el grado de severidad en pacientes con síndrome de HELLP?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE) en sus diferentes presentaciones clínicas continúa siendo un problema de salud pública, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.

En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, la Preeclampsia (PE) representa hasta 34% del total de las muertes maternas, por lo que constituye la principal causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo.

El Síndrome de HELLP es una complicación de la preeclampsia. Al igual que la preeclampsia, puede presentarse durante o después del embarazo y se puede presentar en ausencia de cifras elevadas de tensión arterial e incluso de proteinuria.

Una de las características del síndrome de HELLP es la presencia de trombocitopenia, que dependiendo del recuento plaquetario total, tiene tres grados de severidad, sin embargo no solo hay alteración en el recuento total de plaquetas sino que también hay alteración en el volumen plaquetario medio y que dependiendo de su comportamiento puede ser un marcador de severidad de este síndrome.

El estudio es de trascendencia porque existen pocos estudios sobre el tema, en este caso las pacientes con síndrome de HELLP por lo que también cumple el rubro de ser novedoso así como de utilidad como factor de severidad de la trombocitopenia presente en las pacientes con síndrome de HELLP. Es factible ya que la obtención de resultados se realiza mediante las medidas diagnósticas terapéuticas que toda paciente con síndrome de HELLP requiere para su atención y tratamiento en áreas críticas.

OBJETIVOS

General

Conocer si existe relación entre el volumen plaquetario medio y el nivel de trombocitopenia con la severidad del síndrome de HELLP.

Específicos

1. Determinar la medición del VPM y su relación con la severidad de trombocitopenia de las pacientes con síndrome de HELLP.
2. Determinar el valor promedio del VPM al ingreso y a las 72 hrs. de las pacientes con síndrome de HELLP.
3. Determinar el valor promedio de la trombocitopenia al ingreso y a las 72 hrs de las pacientes con síndrome de HELLP.
4. Conocer la frecuencia del tipo completo y del tipo incompleto de síndrome de HELLP.
5. Identificar la frecuencia de Hipertensión Arterial Sistémica en las pacientes con síndrome de HELLP.
6. Identificar la edad promedio de las pacientes con síndrome de HELLP.
7. Conocer el número de embarazos más frecuente por grupos de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

ÁREA

Área de investigación clínica.

DISEÑO

Se realizó un estudio clínico, longitudinal, descriptivo, biespectivo en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General La Villa de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 1ro de Enero de 2014 al 30 de Mayo de 2017 con el diagnóstico de Síndrome de HELLP, a las cuales se les interpretó biometría hemática para cuantificar el número de plaquetas y el volumen plaquetario medio (VPM) al ingreso y a las 72 horas, y así relacionar los resultados con la severidad de la trombocitopenia y del síndrome de HELLP y el valor de VPM.

UNIVERSO

Finito

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con síndrome de HELLP.
2. Mayores de 15 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con enfermedades hematológicas previas.
2. Pacientes con enfermedades hepáticas previas.
3. Pacientes con expediente incompleto.

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN.

1. No aplica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Pacientes que fueron trasladadas a otro hospital antes 72 hrs.
2. Pacientes que fueron egresadas de forma voluntaria antes de 72 hrs.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	ANALISIS-CONTROL
HELLP	Independiente	Síndrome clínico caracterizado por hemolisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Porcentaje
Trombocitopenia (severidad)	Dependiente	Disminución del número total de plaquetas. El síndrome de HELLP se clasifica de acuerdo a la severidad de la trombocitopenia según la clasificación de Mississipi.	Cualitativa	< 50000: Severa 50000-100000: Moderada 100000-150000: Leve	Porcentaje
Hipertensión Arterial Sistémica	Independiente	Es una enfermedad crónica degenerativa que se caracteriza por elevación continua y sostenida de las presiones sistólicas y diastólicas, del lecho vascular y tejidos afectados.	Cuantitativa nominal	Presente Ausente	Porcentaje
Volumen plaquetario medio	Dependiente	Tamaño medio de las plaquetas sanguíneas	Cualitativa	< 6.5 fL : Bajo 6.5-10.5 fL: Normal > 10 fL: Alto	Porcentaje
Edad	Control	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento	Cuantitativa	Años	Porcentaje
Mortalidad	Dependiente	Población fallecida en el tiempo de estudio	Cualitativa	Presente Ausente	Porcentaje
Clasificación de Tensesse	Dependiente	Clasificación del Síndrome de HELLP de acuerdo a la presencia de 1 o más de los siguientes criterios: Trombocitopenia: Recuento de plaquetas de 100 000/ ml o menos. Disfunción hepática: Elevación de transaminasas (AST > 70U/L). Evidencia de hemólisis con un extendido de sangre periférica anormal con presencia de esquistositos y además elevación de enzimas como la LDH > 600 U/l (el doble del límite superior del valor normal).	Cuantitativa	Completo Incompleto	Porcentaje
Numero de embarazos	Dependiente	Tiempo que dura desde la gestación hasta el parto	Cuantitativa		Porcentaje
Edad	Control	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento	Cuantitativa	Años	Porcentaje

ANALISIS ESTADÍSTICO

Posterior a la recolección de datos se realizó análisis estadístico mediante medidas de tendencia central y posteriormente se sometió a prueba de Kolmogórov-Smirnov y de correlación de variables mediante correlación de Pearson.

ASPECTOS ETICOS

El presente proyecto se desarrolló en pacientes que ingresaron al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos en EL Hospital General La Villa, la información fue manejada de manera confidencial, con apego a los tratados internacionales de ética en la investigación y la NOM 313.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y ética en la Investigación en Salud.

Este protocolo se diseñó de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley General de Salud

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud. Según el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo No. 17 en su anexo 2, se clasifica éste protocolo como “Investigación con riesgo mínimo”.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

RESULTADOS

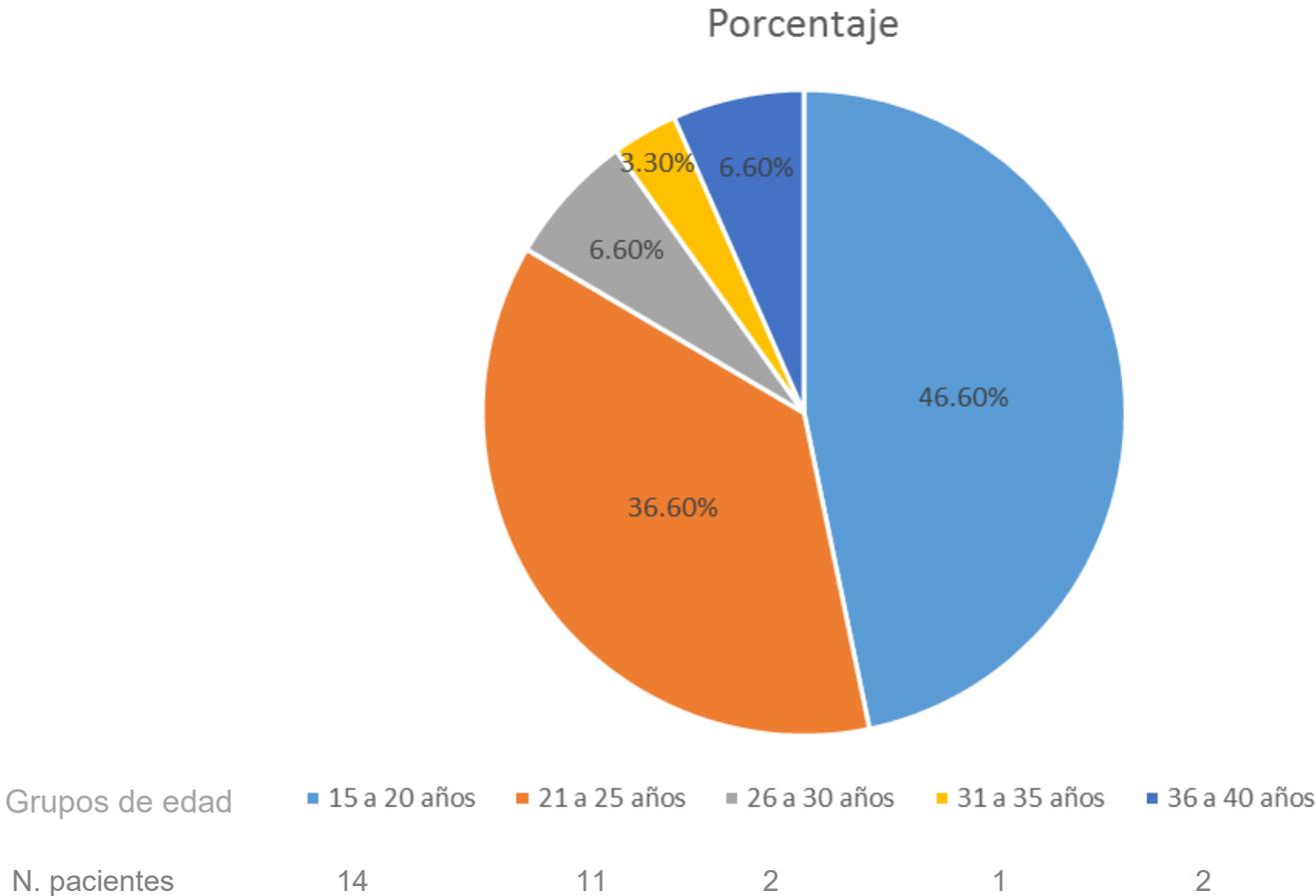
En este estudio se incluyeron a 30 pacientes con una edad promedio de 23 ± 5.6 años, con un rango que va desde los 15 años hasta los 40 años de edad, y una moda de 18 años de edad.

Cuadro 1. Cuadro de resumen de resultados

Pruebas Estadísticas	Edad	Volumen Plaquetario Medio		Trombocitopenia		N° de embarazos
		Ingreso	72 hrs	Ingreso	72 hrs	
Media	23	9.38	11.04	65.80	119.93	2
Mediana	22	9.20	11.25	54.00	107.50	2
Moda	18	9.5	11.4	38	56	2
Desviación estándar	5.96	1.33	1.67	30.03	45.98	1.06
Varianza	35.49	1.78	2.80	901.68	2114.48	1.13
Rango	24	4.8	6.3	113	167	4
Mínimo	16	7.3	8.2	16	56	1
Máximo	40	12.1	14.5	129	223	5

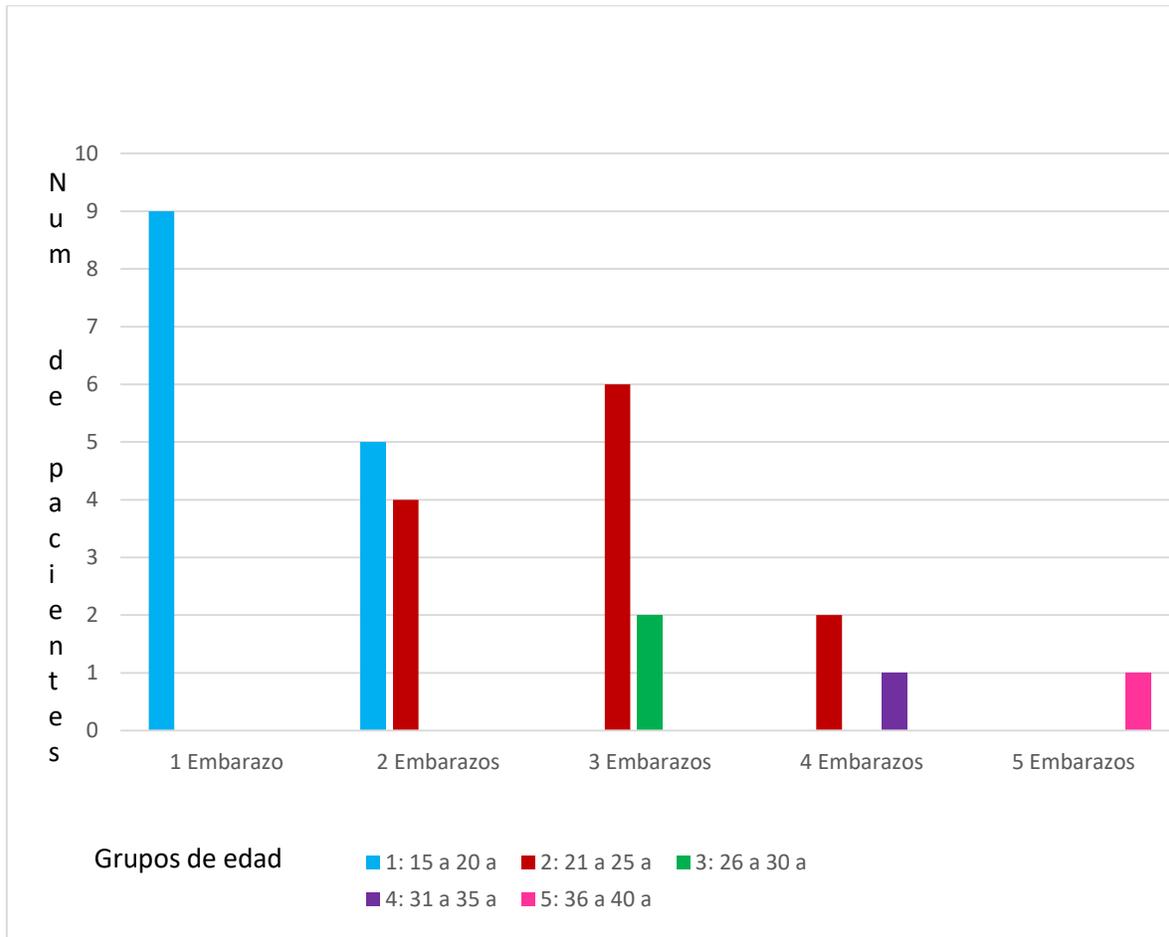
Gráfica 1. Se formaron 5 grupos, de los cuales un 46.6% de las pacientes corresponden al grupo de 15 a 20 años.

Gráfica 1: Porcentaje de grupos de edad.



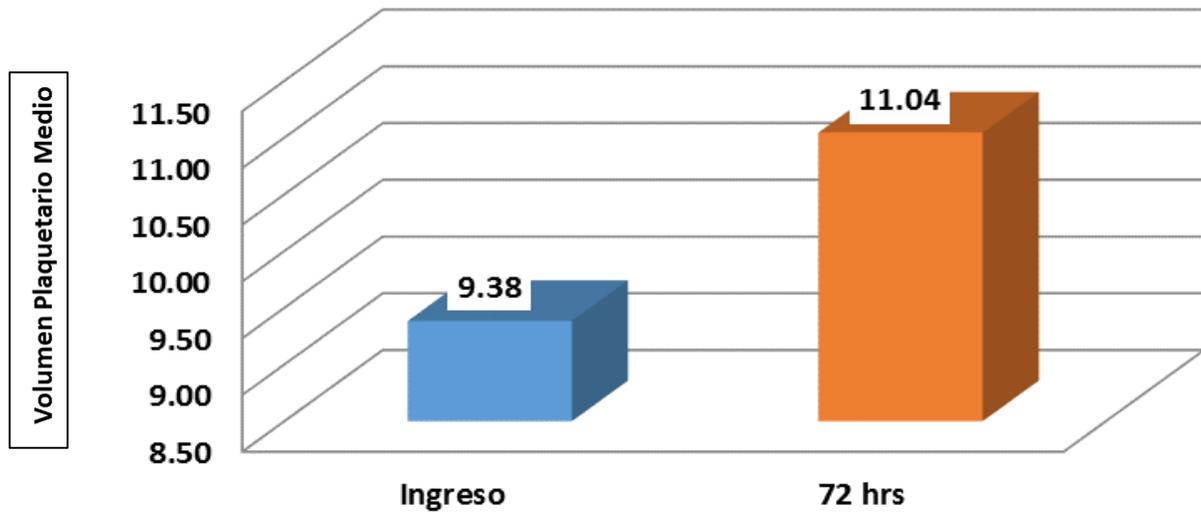
Gráfica 2. Se muestra una relación entre los grupos de edad con el número de embarazos, siendo más frecuente un embarazo en el grupo de las más jóvenes con edad de 15 a 20 años.

Gráfica 2. Número de embarazos y grupos de edad.



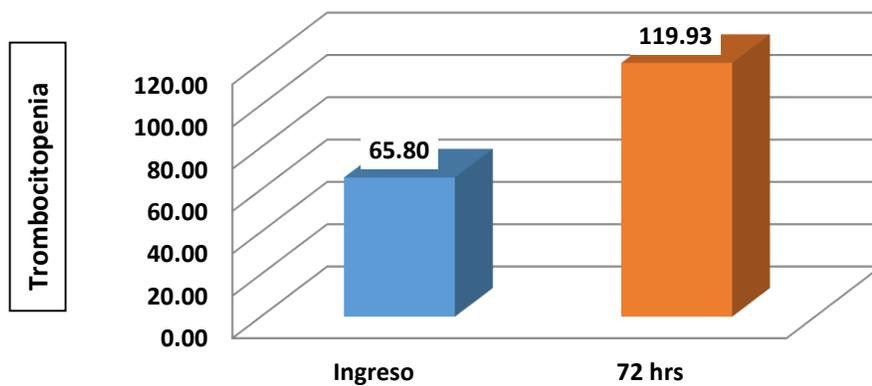
Gráfica 3. El valor promedio de VPM al ingreso fue de 9.38 ± 1.3 y a las 72 horas de 11.04 ± 1.67 .

Gráfica 3. Volumen Plaquetario Medio al ingreso y a las 72 hrs.



Gráfica 4. La trombocitopenia al ingreso tuvo un valor promedio de 65.8 ± 30.03 y a las 72 hrs de 119.93 ± 45.98 .

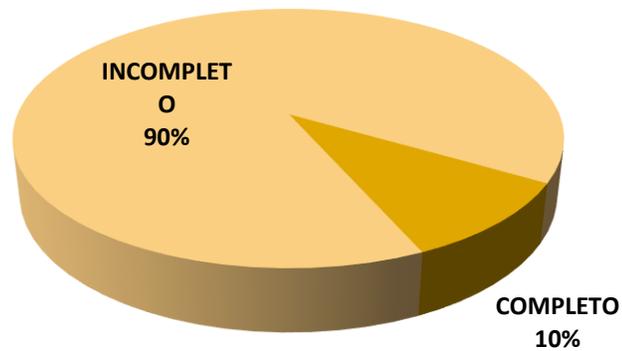
Gráfica 4. Trombocitopenia al ingreso y a las 72 hrs.



Gráfica 5. Del total de las pacientes, solo 3 presentaron Síndrome de HELLP completo representando al 10% de las pacientes y el 90% de los casos (27 pacientes) fue incompleto.

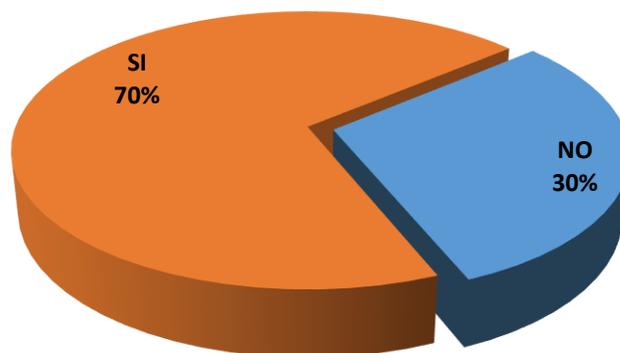
Grafica 5. Tipos de Síndrome de HELLP completo e incompleto

Síndrome de HELLP



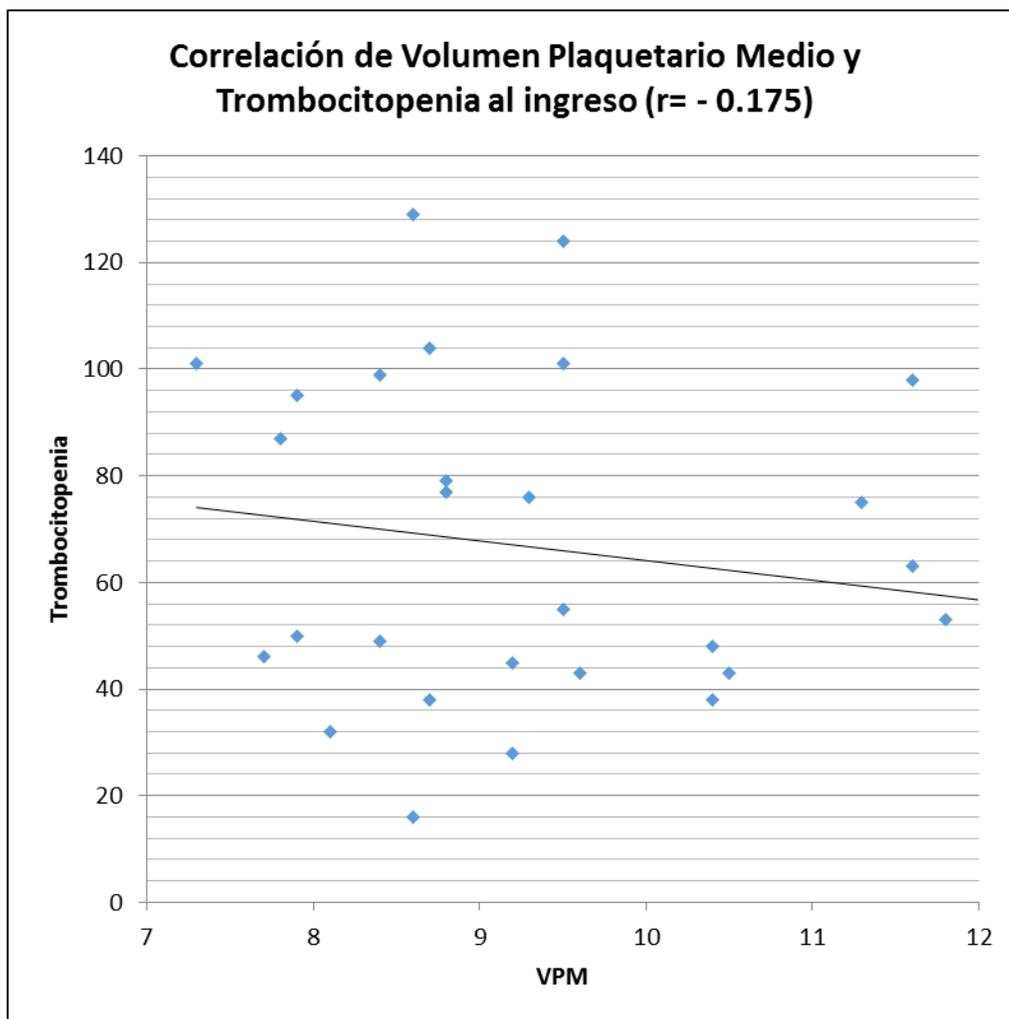
Gráfica 6. La Hipertensión Arterial Sistémica se encontró presente en el 70% de los casos que corresponde a 21 pacientes y no se encontró presente en el 30% de los casos que corresponde a 9 pacientes.

Gráfica 6. Asociación de Hipertensión Arterial Sistémica en las pacientes con Síndrome de HELLP



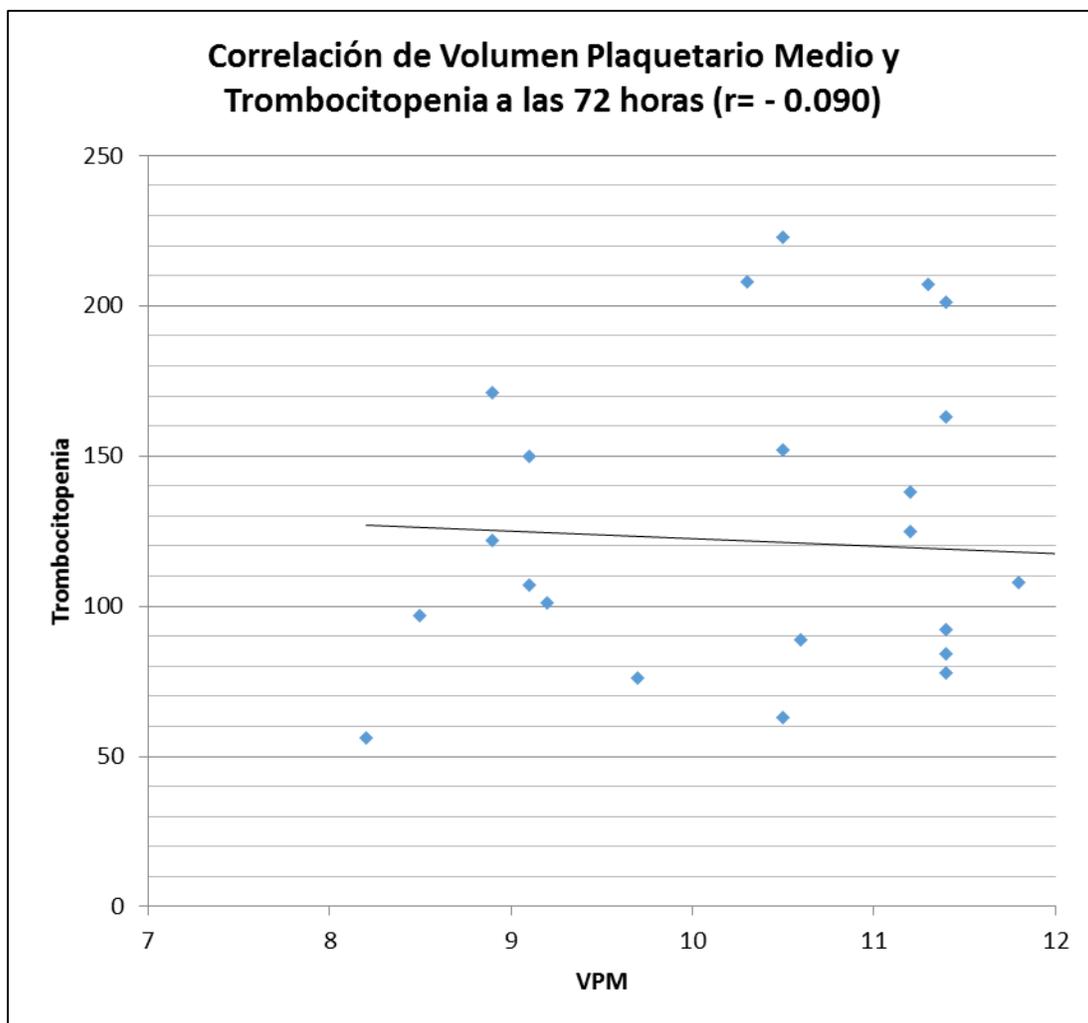
Gráfica 7. Con respecto al Volumen Plaquetario Medio y el Valor de Trombocitopenia al ingreso y a las 72 horas no se encontró ninguna correlación puesto que no hay una distribución normal.

Gráfica 7: Correlación de Volumen Plaquetario Medio y Trombocitopenia al ingreso.



Grafica 8: Con respecto al Volumen Plaquetario Medio y el Valor de Trombocitopenia al ingreso y a las 72 horas no se encontró ninguna correlación puesto que no hay una distribución normal.

Gráfica 8. Correlación de Volumen Plaquetario Medio y Trombocitopenia a las 72 hrs.



Cuadro 2. En la prueba de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos ver que para la trombocitopenia al ingreso y el VPM tanto al ingreso como a las 72 horas siguen una distribución normal con una $P > 0.05$.

Cuadro 2. Prueba de normalidad Kolmogorov – Smirnov y Shapiro – Wilk para el VPM y Trombocitopenia.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Trombocitopenia Ingreso	,174	30	,021	,938	30	,080
Trombocitopenia 72 hrs	,160	30	,049	,915	30	,020
VPM ingreso	,131	30	,199	,936	30	,070
VPM 72 hrs	,116	30	,200 [*]	,952	30	,196

Cuadro 3. Prueba de correlación de Pearson al ingreso para al trombocitopenia y VPM hay una relación negativa para la trombocitopenia y una relación positiva y lineal para el VPM con valor de r $-.179$ y 1 respectivamente.

Cuadro 3. Correlación de Pearson del VPM y Trombocitopenia al ingreso

		Trombocitopenia Ingreso	VPM ingreso
Trombocitopenia Ingreso	Correlación de Pearson	1	$-.179$
	Sig. (bilateral)		,343
	N	30	30
VPM ingreso	Correlación de Pearson	$-.179$	1
	Sig. (bilateral)	,343	
	N	30	30

Cuadro 4. En la prueba de correlación de Pearson para la trombocitopenia y el VPM a las 72 horas hay una relación negativa para la trombocitopenia y una relación lineal para el VPM con valor de $r = -0.90$ y 1 respectivamente.

Cuadro 4. Correlación de Pearson del VPM y Trombocitopenia a las 72 horas.

		Trombocitopenia 72 hrs	VPM 72 hrs
Trombocitopenia 72 hrs	Correlación de Pearson	1	-,090
	Sig. (bilateral)		,636
	N	30	30
VPM 72 hrs	Correlación de Pearson	-,090	1
	Sig. (bilateral)	,636	
	N	30	30

Cuadro 5. Asociación de la severidad de la trombocitopenia y la presencia de síndrome de HELLP, donde 13 pacientes fue severa de las cuales 10 con síndrome de HELLP incompleto y 3 completo.

Cuadro 5. Asociación de la severidad de trombocitopenia y síndrome de HELLP al ingreso.

Asociación de Trombocitopenia al ingreso y Síndrome de HELLP		Síndrome de HELLP		Total
		COMPLETO	INCOMPLETO	
Trombocitopenia al ingreso	Leve		5	5
	Moderada		12	12
	Severa	3	10	13
Total		3	27	30

Cuadro 6. Asociación de la severidad de la trombocitopenia a las 72 horas y la presencia de síndrome de HELLP, donde 17 pacientes tuvieron trombocitopenia leve de las cuales 16 con síndrome de HELLP incompleto y 1 completo.

Cuadro 6. Asociación de la severidad de trombocitopenia y síndrome de HELLP al ingreso.

Asociación de Trombocitopenia a las 72 horas y Síndrome de HELLP		Síndrome de HELLP		Total
		COMPLETO	INCOMPLETO	
Trombocitopenia a las 72 horas	Leve	1	16	17
	Moderada	2	11	13
Total		3	27	30

DISCUSIÓN

La enfermedad hipertensiva del embarazo es una de las complicaciones más frecuentes del mismo, de estas el Síndrome de HELLP es la de mayor gravedad, el cual se caracteriza por datos de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y la presencia de trombocitopenia, sin embargo la presencia de hipertensión y preeclampsia no siempre están presentes. A pesar de que durante el embarazo las pacientes pueden presentar trombocitopenia como parte de los cambios fisiológicos del mismo, durante el estado hipertensivo del embarazo puede ser mayor. La intención de este estudio es evaluar el VPM y su relación inversa con el nivel de trombocitopenia presente en las pacientes con síndrome de HELLP, ya que se ha visto que existe dicha relación para las pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo, no así, especificada para las pacientes con síndrome de HELLP.

En este estudio se incluyeron a 30 pacientes con diagnóstico de Síndrome de HELLP. De los resultados obtenidos encontramos que el rango de edad varía desde los 15 hasta los 40 años con un promedio de 23 ± 5.96 años, se realizaron cinco grupos en los cuales se pudo observar que el grupo 1 con rango de edad de 15 a 20 años fue de 14 pacientes lo cual representa el 46.6%. El número de embarazos más frecuente fue de 1 en 9 pacientes y el valor de trombocitopenia al ingreso tuvo un valor promedio de 65.8 ± 30.03 y a las 72 hrs de 119.93 ± 45.98 . En contraste con el estudio realizado por Vázquez - Rodríguez JG y cols. quienes encontraron que la edad materna media fue de 29.6 ± 6.4 años con límites de edad de 16 a 44 años, con una mediana para la paridad de 2 (límites de 1 a 4 embarazos) y media para la cuenta plaquetaria de $105163 \pm 33\ 876$ plaquetas, sin registro de casos de muerte materna ⁽²⁶⁾. Campos A, Goncalves A, Massa A, Amaral P, Silva P, Aguilar S encontraron que la edad media fue de 30.5 años para las pacientes con preeclampsia severa y 31.3 años para las pacientes con síndrome de HELLP, 30.9% de las mujeres fueron mayores de 35 años en preeclampsia severa y 33% en las pacientes con síndrome de HELLP ⁽²⁷⁾.

Existe una relación inversa entre el número de plaquetas y el volumen plaquetario medio. De esta manera, en la trombocitopenia, el VPM está elevado y en la trombocitosis se encuentra disminuido. Viana-Rojas JA et al. realizaron un estudio buscando la asociación entre el ancho de distribución eritrocitario (ADE) y el volumen plaquetario medio (VPM) con la hipertensión arterial sistémica y enfermedad hipertensiva del embarazo quienes encontraron que las medidas de hemoglobina y conteo plaquetario fueron similares entre ambos grupos. En este estudio las pacientes con preeclampsia tuvieron niveles de ADE (14.7 ± 1.4 frente a 13.4 ± 0.7 , $p = 0.0001$) y VPM (11.8 ± 2.4 frente a 11.0 ± 1.4 , $p = 0.03$) más elevados que el grupo control. El subgrupo de preeclampsia severa tuvo niveles más elevados de ADE (15.0 ± 1.6 frente a 14.0 ± 0.6 , $p = 0.001$) y VPM (12.7 ± 2.8 frente a 10.8 ± 1.8 , $p = 0.01$) que las pacientes con preeclampsia leve, lo cual demuestra que el ADE y el VPM son medidas accesibles asociadas a la severidad de la preeclampsia⁽²³⁾, sin embargo, en este estudio no se incluyeron a pacientes con Síndrome de HELLP.

Özdemirci Ş y cols. encontraron que el VPM en los partos tempranos, prematuros y tardíos y en el subgrupo de pacientes con preeclampsia fue estadísticamente mayor que la de los subgrupos de control ($9,4 \pm 1,3\text{fL}$ vs $8,6 \pm 1,2 \text{ fL}$, $p <0,001$; $9,5 \pm 1,0 \text{ fL}$ vs $8,5 \pm 0,9 \text{ fL}$, $p <0,001$ y $10,2 \pm 1,1 \text{ fL}$ vs $8,9 \pm 1,2 \text{ fL}$, $p <0,001$), mientras que el recuento medio de plaquetas de todos los subgrupos de estudio fue significativamente menor ($237,3 \pm 81,3 \times 10^9 / \text{L}$, $270,0 \pm 83,9 \times 10^9 / \text{L}$, $p = 0,015$; $232,3 \pm 80,1 \times 10^9 / \text{L}$ vs $268,8 \pm 92,7 \times 10^9 / \text{L}$, $p <0,001$ y $221,8 \pm 70,3,9 \times 10^9 / \text{L}$ vs $232,9 \pm 82,3 \times 10^9 / \text{L}$, $p = 0,03$)⁽²⁴⁾. Cifuentes-De la Portilla y cols. encontraron una variación promedio de $0,9 \text{ fL}$ para el volumen plaquetario medio, y de $1,7 \text{ fL}$ del ancho de distribución de plaquetas en las pacientes que desarrollaron preeclampsia. Las mejores características diagnósticas se encontraron al tomar el valor mínimo de variación de la media de $0,6 \text{ fL}$ y $1,4 \text{ fL}$ para VPM y ADP respectivamente, con una sensibilidad de 61% y una especificidad de $88,7 \%$ para el diagnóstico de preeclampsia.⁽²⁵⁾ En este estudio, el valor obtenido para el VPM al ingreso fue de 9.38 ± 1.3 y a las 72 horas de 11.04 ± 1.67 , sin embargo en los

estudios antes mencionados no se les da seguimiento ni se realiza la evaluación de las variables para pacientes con síndrome de HELLP.

En este estudio se encontró que la Hipertensión Arterial Sistémica estuvo presente en el 70% de los casos que corresponde a 21 pacientes y no se encontró presente en el 30% de los casos que corresponde a 9 pacientes, así mismo se encontró que del total de las pacientes, solo 3 presentaron Síndrome de HELLP completo representando al 10% de las pacientes y el 90% de los casos fue del tipo incompleto correspondiendo a 27 pacientes en total. En contraste con lo que se ha observado en la literatura internacional que refiere que del 15 a 20% de las pacientes con síndrome de HELLP no tienen hipertensión o proteinuria, lo que lleva a considerar que HELLP es un trastorno separado de la preeclampsia ⁽³⁾.

Al buscar la relación de las variables VPM y trombocitopenia al ingreso y a las 72 horas mediante el coeficiente de correlación de Pearson, al tratarse de variables cuantitativas, para determinar si la relación entre ambas es lineal, se encontró que al ingreso el valor fue de $r= 0.175$ y a las 72 horas de $r=0.090$, lo que significa que no hubo una relación lineal al no haber una distribución normal, que en ambos casos una las dos variables van en sentido opuesto.

En la prueba de normalidad de Kolmogorov – Smirnov podemos ver que para la trombocitopenia al ingreso y el VPM tanto al ingreso como a las 72 horas siguen una distribución normal con una $P > 0.05$.

CONCLUSIONES

1. Al hacer la correlación de Pearson para el VPM y la trombocitopenia al ingreso y a las 72 horas podemos observar que hay una relación negativa para y no lineal para ambas.
2. El valor promedio de VPM al ingreso fue de 9.38 ± 1.3 y a las 72 horas de 11.04 ± 1.67 fL.
3. El valor promedio de la trombocitopenia al ingreso fue de 65.8 ± 30.03 y a las 72 hrs de 119.93 ± 45.98 .
4. Del total de las pacientes, solo 3 presentaron Síndrome de HELLP completo representando al 10% de las pacientes y el 90% de los casos (27 pacientes) fue incompleto.
5. La Hipertensión Arterial Sistémica se encontró presente en el 70% de los casos que corresponde a 21 pacientes y no se encontró presente en el 30% de los casos que corresponde a 9 pacientes.
6. La edad promedio de las pacientes con síndrome de HELLP fue de 23 ± 5.6 años.
7. El grupo de edad con embarazos más frecuentes fue entre 15 a 20 años.

PROPUESTA

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo se propone una mayor población de estudio debido a que el tamaño de la muestra fue insuficiente.

En el presente estudio se observó que hay una relación negativa entre la trombocitopenia y el Volumen Plaquetario Medio, en relación a la severidad del síndrome de HELLP, por lo que se sugiere realizar más estudios en donde se incluyan a todas las pacientes con estado hipertensivo del embarazo y así comparar el valor del VPM y la trombocitopenia en las pacientes con preeclamsia y síndrome de HELLP.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gutiérrez-Aguirre CH y col. Síndrome de HELLP, diagnóstico y tratamiento. Rev Hematol Mex 2012;13(4):195-200.
2. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. Gynecol Obstet Invest 2005; 59:113-118. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166: 117.
3. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166:117.
4. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. Biochim Biophys Acta 2012; 53:85.
5. Adapted from: American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:1122.
6. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. J Clin Invest 2005;115:3339-3347.
7. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. Br J Haematol 2012; 158: 3
8. Thompson CB. From precursor to product: how megacaryocytes produces platelets? Prog Clin Biol Res. 2010; 215: 361-75
9. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013; 121:38.

10. A. López Farré y C. Macaya. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(B):2-7 - Vol. 13 Núm.Supl.B
11. González-Villalva y cols. Vías de señalización implicadas en la megacariopoyesis. Gac Méd Méx Vol. 146 No. 2, 2010
12. Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. Cell Mol Life Sci. 2010;67:525-44
13. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y12 de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. Rev Esp Cardiol. 2010;63:60-76.
14. Caen J, Wu Q. Hageman factor, platelets and polyphosphates: early history and recent connection. J Thromb Haemost. 2010;8:1670-4.
15. Italiano JE, Hartwig JH. Megakaryocyte development and platelet formation. En: Michelson AD, editor. Platelets. Second edition. Canada: Academic Press; 2007. pp. 23-44.
16. Tomer A. Human marrow megakaryocyte differentiation: multiparameter correlative analysis identifies von Willebrand factor as a sensitive and distinctive marker for early (2N and 4N) megakaryocytes. Blood 2004;104:2722-2727
17. Maconi et al. Platelet Parameters in Healthy and Pathological Pregnancy. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2012; 26: 41–44
18. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. Thromb Res 2011;128: 358-360.

19. Qayyum R, Snively BM, Ziv E, Nalls MA, Liu Y, Tang W, et al. A Meta-Analysis and Genome-Wide Association Study of Platelet Count and Mean Platelet Volume in African Americans. *PLoS Genetics* 2012; 8: 1-11.
20. Gutiérrez-Romero A y col. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Med Int Mex* 2013;29:307-310.
21. Lagunes-Espinosa AL et al. Enfermedad hipertensiva del embarazo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (2): 213-224
22. Carrillo Esper Volumen plaquetario medio. Su significado en la practica clínica. *Rev Invest Med Sur Mex*, Enero-Marzo 2013;20 (1): 17-20.
23. Viana-Rojas JA et al. Relation of red cell distribution width and mean platelet volume with the severity of preeclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(2):176-81
24. Özdemirci Ş et al. Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women. *Hypertens Pregnancy*. 2016 Nov;35(4):474-482. Epub 2016 Jun 17.
25. Cifuentes-De la Portilla. Variations in mean platelet volume and platelet distribution width as an early clinical marker for pre-eclampsia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 68 No. 2. Abril-Junio 2017: 120-127
26. Vázquez-Rodríguez JG, Ríos-Gutiérrez CD, Paredes-Lozano EP, García-Flores A. HELLP tratadas en una unidad de cuidados intensivos. *Ginecol Obstet Mex*. 2016 Jan;84(1): 19-26.
27. Campos A, Goncalves A, Massa A, Amaral P, Silva P, Aguilar S. HELLP Syndrome a severe form of preeclampsia: A comparative study of clinical and laboratorial parameters. *Am J Exp Clin Res* 2016;3(3):170-174.

ANEXOS

Anexo 1.

Hoja de recolección de datos

Fecha:		NHC:					
Indicador	Enfermedad hipertensiva del embarazo						
Edad:				Genero:			
Volumen plaquetario medio (ft/dl) :		Bajo:		Normal:		Alto:	
HELLP: Ausente : _____ Presente : _____							
Trombocitopenia : Leve : _____ Moderada : _____ Severa : _____							
HAS : Presente : _____ Ausente: _____							
Número de embarazos:							

Anexo 2. Cuadros.

Cuadro 1: Grupos de edad, porcentaje y número de pacientes.

Grupos de edad	Porcentaje	N. de pacientes
15 a 20 años	46.60%	14
21 a 25 años	36.60%	11
26 a 30 años	6.60%	2
31 a 35 años	3.30%	1
36 a 40 años	6.60%	2

Cuadro 2. Grupos de edad y número de embarazos.

Grupos de edad	1 Embarazo	2 Embarazos	3 Embarazos	4 Embarazos	5 Embarazos
1	9	5			
2		4	6	2	
3			2		
4				1	
5					1

Cuadro 3. Tipos de Síndrome de HELLP

Síndrome de HELLP	Frecuencia	Porcentaje
COMPLETO	3	10%
INCOMPLETO	27	90%
Total	30	100%

Cuadro 4. Asociación de la Hipertensión Arterial Sistémica en síndrome de HELLP

Hipertensión Arterial Sistémica	Frecuencia	Porcentaje
NO	9	30%
SI	21	70%
Total	30	100%

Cuadro 5. Asociación entre el Síndrome de HELLP e Hipertensión Arterial Sistémica.

Asociación entre Síndrome de HELLP e Hipertensión Arterial Sistémica		Hipertensión Arterial Sistémica		Total
		NO	SI	
HELLP	COMPLETO	1	2	3
	INCOMPLETO	8	19	27
Total		9	21	30