



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL DE LA MUJER

**“UTILIDAD DEL VALOR DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA, VOLUMEN
PLAQUETARIO MEDIO E ÍNDICE VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO/CONTEO PLAQUETARIO
COMO PRONÓSTICO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA ”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

JOSE FERNANDO CASTAÑEDA MURILLO

ASESOR:

DR. CELSO DIOGENES RAMIREZ PALACIOS

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2019



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.

AUTORIZACIONES

DR. BENJAMÍN OROZCO ZÚÑIGA.
SUBDIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER

DRA. ROSALBA GARDUÑO ZARAZÚA.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR CELSO DIOGENES RAMIREZ PALACIOS
ASESOR PRINCIPAL

DEDICATORIA:

A mi madre quien me ha inculcado valores y principios durante toda la vida y ha estado a mi lado apoyandome en todo momento en este largo camino de la medicina, enseñandome con el ejemplo a afrontar las adversidades de la vida.

A Natalia, quien durante estos cuatro años de la especialidad se ha vuelto fundamental en mi trayectoria, brindandome su apoyo en todo momento, permitiendome crecer de manera personal, academica y profesional.

A mis maestros quienes durante mi formacion como especialista me han permitido crecer academicamente, mostrando siempre empeño en nuestra formacion medica.

INDICE

RESUMEN.....	6
1. MARCO TEÓRICO.....	7
1.1 ETIOPATOGENIA	8
1.2 PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA	10
1.3 HISTORIA MATERNA	10
1.4 VALORES ULTRASONOGRÁFICOS Y BIOQUÍMICOS	10
VELOCIMETRÍA DOPPLER DE LA ARTERIA UTERINA.....	10
MARCADORES BIOQUÍMICOS	11
USO DE PARÁMETROS DE BIOMETRÍA HEMÁTICA	12
<i>Ancho de Distribución de glóbulos rojos en enfermedades cardiovasculares</i>	13
<i>RDW en hipertensión esencial</i>	13
<i>Ancho de distribución de glóbulos rojos y embarazo</i>	13
<i>El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) en el embarazo fisiológico</i>	14
<i>El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) en el embarazo complicado. Anemia</i>	14
<i>El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) en el embarazo complicado. Pérdida Gestacional Recurrente</i>	15
<i>El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) en el embarazo complicado con colestasis.</i>	15
<i>El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) en el embarazo complicado. Preeclampsia</i>	15
1.5 ÍNDICES PLAQUETARIOS Y PREECLAMPSIA	16
<i>Funciones plaquetarias en preeclampsia</i>	17
<i>Consumo y síntesis de plaquetas en preeclampsia</i>	17
<i>Reactividad plaquetaria en preeclampsia</i>	18
2. JUSTIFICACIÓN	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
4. OBJETIVO	22
5. HIPÓTESIS	22
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22
POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
7. MÉTODO	22
8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
9. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	23
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	24
10. RESULTADOS:	25
11. DISCUSIÓN:.....	32
CONCLUSIONES	34
12. BIBLIOGRAFIA.....	35

UTILIDAD DEL VALOR DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA, VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO E ÍNDICE VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO/CONTEO PLAQUETARIO COMO PRONÓSTICO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA

RESUMEN

Introducción: El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW), el volumen plaquetario medio (VPM) y el índice conteo plaquetario/ Volumen plaquetario medio (PLT/VPM) han sido investigados en varios estudios como predictores de la aparición y la gravedad de la preeclampsia. La inflamación puede producir alteraciones en los valores de dichos índices, similares a las observadas en la hipertensión y otras afecciones cardiovasculares. Esto condujo a varios estudios que investigaron el papel de los valores de la citometría hemática como predictor de la aparición y la gravedad de la EP.

Material y Método: Se realizó un estudio retrospectivo observacional analítico, de casos y controles, se seleccionaron 195 pacientes con preeclampsia con criterios de severidad y 195 pacientes sin patología agregada al embarazo, se realizó un análisis estadístico mediante la prueba de correlación de Spearman. De igual forma, se usó la prueba de "U de Mann Whitney" para las comparaciones entre pacientes y controles.

Resultados: Las pacientes con preeclampsia tenían una mayor edad a las pacientes sanas ($p=0.0029$), además, los valores de hemoglobina y hematocrito fueron mayores en el grupo de pacientes con preeclampsia ($p=0.04$ y 0.011). Como era esperado, el número de plaquetas fue menor en el grupo de pacientes ($p<0.0001$), además, el VPM resultó significativamente mayor ($p<0.0001$) en el grupo de pacientes con preeclampsia al compararse con los controles, además, el índice PLT/VPM es significativamente menor en las pacientes ($p<0.0001$).

Conclusiones: El índice PLT/VPM mostró en nuestro estudio ser un parámetro útil para evaluar el pronóstico a corto plazo de pacientes con preeclampsia, así mismo parece tener utilidad también al momento del diagnóstico, por lo que de acuerdo a nuestros hallazgos es el marcador con mayor utilidad clínica.

Palabras Clave: Preeclampsia, ancho de distribución eritrocitaria (RDW), volumen plaquetario medio (VPM), índice PLT/VPM

1. Marco Teórico

La preeclampsia es un síndrome que incluye principalmente el desarrollo de hipertensión en la segunda mitad del embarazo. Aunque a menudo se acompaña de proteinuria de inicio reciente, la preeclampsia puede asociarse con muchos otros signos y síntomas, como trastornos visuales, dolores de cabeza, dolor epigástrico y el rápido desarrollo de edema. Los criterios diagnósticos incluyen el desarrollo de hipertensión, definida como una presión arterial sistólica (PA) persistente de 140 mm Hg o superior, o una presión arterial diastólica de 90 mm Hg o superior después de 20 semanas de gestación en una mujer con presión arterial previamente normal ⁽¹⁾.

La preeclampsia (PE) afecta a aproximadamente 5 a 8% de los embarazos, convirtiéndose en un factor de riesgo importante para la morbilidad y mortalidad fetal y materna. Constituye una causa importante de morbimortalidad materna y perinatal. Se presentan 50,000 muertes maternas a nivel mundial por este síndrome y en países en vías de desarrollo como México y América Latina y el Caribe constituye la principal causa de muerte siendo responsable de una cuarta parte de las muertes maternas. Es la principal causa de nacimiento pretérmino por indicación médica y cuando se asocia a desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se asocia a elevada morbimortalidad perinatal y secuelas a largo plazo ⁽²⁾. La PE también se ha asociado fuertemente con un mayor riesgo de muerte tardía debido a una enfermedad cardiovascular para la madre como factor de riesgo independiente ⁽³⁾.

Hasta ahora, el único tratamiento real para prevenir la morbilidad y la mortalidad materna y fetal asociada con la preeclampsia es el control prenatal de todas las mujeres embarazadas y el parto prematuro cuando se diagnostica una preeclampsia grave. Sin embargo, encontrar biomarcadores genómicos y / o proteómicos específicos tempranos de disfunción placentaria abrirá una nueva vía para la predicción precisa de pacientes que desarrollarán preeclampsia para tener una vigilancia prenatal efectiva y enfocada, con el objetivo de instalar intervenciones oportunas para reducir la prevalencia de esta enfermedad ⁽³⁾.

1.1 Etiopatogenia

A pesar de los avances en la comprensión de la etiopatogenia de la preeclampsia, la fisiopatología que desencadena la enfermedad todavía no se conoce por completo. Sin embargo, está claro que el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo requiere la presencia de placenta, ya que este síndrome clínico no se producirá si la placenta no está presente y desaparecerá poco después del parto.

Se acepta ampliamente que el proceso fisiopatológico de la preeclampsia comienza con una invasión inadecuada del trofoblasto al principio del embarazo, lo que contribuye a un aumento del estrés oxidativo y al desarrollo de disfunción endotelial sistémica en las fases posteriores de la enfermedad, lo que lleva a la manifestación clínica característica de la preeclampsia ⁽⁴⁾.

Durante la placentación normal, las células citotrofoblásticas forman un trofoblasto extraveloso altamente invasivo (EVT) que migra a la decidua e invade el primer tercio del miometrio, lo que induce la remodelación de las arteriolas espirales para producir el sistema vascular de baja resistencia que es esencial para el crecimiento fetal. Se ha postulado que el fenotipo fisiológico invasivo de estas células está regulado por un gradiente de concentración de oxígeno entre la placenta y las arterias maternas. Por lo tanto, el ambiente hipóxico que enfrenta el citotrofoblasto al comienzo de la placentación cambia gradualmente a un ambiente normóxico a medida que ocurre la invasión. Los mecanismos que implican la placentación alterada observada en la preeclampsia aún son poco conocidos, pero se ha propuesto entre muchos otros: una alteración en el reconocimiento inmunitario materno, aumento de HIF-1 α , HIF-2 α , TGF- β 3, alteraciones en el receptor soluble de VEGF / PlGF, niveles bajos de factor de crecimiento placentario (PlGF) y niveles alterados de factores angiogénicos ⁽⁵⁾. Existe una creciente evidencia de que la pobre invasión de trofoblasto y la hipoxia placentaria observada en la preeclampsia están parcialmente reguladas por el desequilibrio en la vía común de detección de oxígeno y el ciclo de metionina-homocisteína. Recientemente, se ha descrito que el 2-metoxiestradiol (2-ME), un metabolito natural del estradiol, también podría estar involucrado en la fisiopatología de la PE ⁽³⁾.

Por otro lado, la muerte celular placentaria también se incrementa en pacientes con PE. Una parte significativa de la muerte celular trofoblástica se debe a la apoptosis, sin embargo, también se producen necrosis y aponecrosis (una forma de apoptosis incompleta). El aumento sostenido del reemplazo de vellosidades observado en pacientes con PE implica un aumento en la proliferación y reordenación trofoblástica, por lo que se puede observar un flujo constante de material placentario hacia la

circulación materna. Los estudios in vitro han demostrado una clara asociación entre los cambios degenerativos en el sincitiotrofoblasto (mediado por la apoptosis y la necrosis celular) y la liberación de ADN fetal a la circulación materna.

Entre las hipótesis que se han propuesto para explicar la invasión trofoblástica anormal al inicio del embarazo asociada con la PE, muchas de ellas sugieren que podría desencadenarse por una respuesta inmune materna alterada o un desarrollo defectuoso de la tolerancia materna a los alógenos del feto. Así mismo se ha descrito una activación excesiva de neutrófilos y monocitos en pacientes con PE. Se ha descubierto que estos monocitos sintetizan espontáneamente mayores cantidades de citoquinas proinflamatorias como la IL-1b, la IL-6 y la IL-8 ⁽⁶⁾. Además, se ha encontrado que los linfocitos T CD4 + y CD8 + junto con las células asesinas naturales (NK) y las células dendríticas (CD) responden de manera diferente en las mujeres con PE en comparación con los embarazos normales, con una respuesta proinflamatoria similar a la observada en mujeres no embarazadas, en lugar de la respuesta inmunosupresora y antiinflamatoria observada en embarazos normales.

Finalmente, también hay un componente genético en la etiopatogenia de la PE. Es evidente desde un punto de vista epidemiológico que la PE tiene un fondo genético debido a una importante predisposición familiar, que también varía según las variables geográficas, socioeconómicas y raciales. Se ha informado que las mujeres con parientes de primer grado con PE tienen cinco veces más riesgo de desarrollar la enfermedad, mientras que las que tienen parientes de segundo grado tienen el doble de riesgo. Las hijas de embarazos de pacientes con preeclampsia, tienen el doble de riesgo de tener un embarazo afectado por preeclampsia (OR: 2,2, intervalo de confianza del 95%) en comparación con otras mujeres. Además, los genes paternos también desempeñan un papel en el desarrollo de la PE, afirmación que se basa en el mayor riesgo de tener PE en mujeres embarazadas normales anteriores cuando el padre ha tenido embarazos previos con PE con otras mujeres. Esto es especialmente importante si se considera que los genes paternos controlan la invasión y el crecimiento placentario, mientras que los genes maternos lo inhiben y manejan la propia respuesta inmune adaptativa al embarazo. Estos y otros hallazgos sugieren una herencia poligénica y multifactorial con un fuerte componente genético en el desarrollo de esta enfermedad ⁽⁷⁾.

En resumen, la secuencia de eventos que conducirían al desarrollo de la PE podría explicarse por una invasión trofoblástica anormal, que ocurre temprano en el embarazo, en pacientes con cierta

predisposición genética o inmune y conduciría a un estado mantenido de alta resistencia en la circulación útero placentaria y reorganización de la resistencia en las arterias uterinas. La persistencia de un estado de subperfusión conducirá a una hipoxia placentaria, que producirá un estrés oxidativo local y también aumentará el reordenamiento de las vellosidades con apoptosis y necrosis del trofoblasto. Esto puede tener efectos fetales que se manifestarían como una restricción del crecimiento fetal o liberarían factores a la circulación materna que también producirían la segunda etapa de PE con reacción inflamatoria sistémica y disfunción endotelial, lo que en consecuencia llevaría a la manifestación clínica de la PE. Todos estos factores se han utilizado para predecir la PE ⁽³⁾.

1.2 Predicción de la Preeclampsia

Se han propuesto muchos métodos para predecir la aparición de preeclampsia con diferentes grados de éxito. Se han considerado la historia clínica, las características sociodemográficas maternas y las pruebas biofísicas y bioquímicas.

1.3 Historia materna

El enfoque tradicional para la predicción de la preeclampsia se basa en la historia materna y las características antropométricas del embarazo actual (raza, índice de masa corporal y paridad). Estos parámetros solo detectan el 30% de los embarazos destinados a desarrollar una preeclampsia temprana y el 20% de la preeclampsia tardía con una tasa de falsos positivos del 5%. Sin embargo, las directrices del Instituto Nacional para la Excelencia en la Atención de la Salud (NICE) aconsejan a las mujeres iniciar una profilaxis con aspirina en una población clasificada como de alto riesgo de desarrollar preeclampsia basándose solo en la historia médica materna ⁽⁸⁾.

1.4 Valores ultrasonográficos y bioquímicos

Velocimetría Doppler de la arteria uterina

El conocimiento actual respalda el uso racional de la velocimetría doppler (utAD) secuencial de la arteria uterina en el primer y segundo trimestre para predecir el resultado del embarazo, y se han publicado rangos de referencia del índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR). Sin embargo, solo la predicción del primer trimestre ha demostrado ser útil para seleccionar a la población de alto riesgo para la intervención con el fin de prevenir la enfermedad. Un metaanálisis reciente que incluyó a casi 56,000 mujeres concluyó que la velocimetría doppler de las arterias uterinas alterada en el

primer trimestre alcanzó una sensibilidad del 48% y una especificidad del 92% para predecir la EP de inicio temprano, y una sensibilidad del 39% con una especificidad del 93% para predecir la aparición fetal temprana de restricción del crecimiento; por lo tanto, puede considerarse como un factor de riesgo único para la EP y la restricción del crecimiento fetal, y suficiente para iniciar medidas preventivas ⁽⁹⁾. Además, el riesgo de desarrollar PE precoz en mujeres con velocimetría doppler de las arterias uterinas anormal en población de bajo riesgo es similar al riesgo en mujeres con un factor de alto riesgo y las guías de NICE actualmente recomiendan el inicio de aspirina profiláctica en esos pacientes. Sin embargo, se necesitan estudios de costo-efectividad antes de que se recomiende la detección universal con una velocidad máxima de velocidad ^{(10, (10))}.

Marcadores bioquímicos

La determinación de marcadores bioquímicos útiles para preeclampsia se basa en los elementos etiopatogénicos discutidos previamente. Aunque los biomarcadores se han estudiado ampliamente, en general no han aumentado la capacidad predictiva de la medición de flujometría Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre del embarazo. Algunos de ellos, especialmente los relacionados con los procesos antivascuológicos, como sFlt-1 (tirosina quinasa 1 similar a fms soluble), PlGF (factor de crecimiento placentario) y sEng (endoglina soluble), preceden la aparición de la manifestación clínica de la enfermedad por al menos 5-8 semanas. Tanto PlGF, sFlt-1 como sEng tienen sensibilidades cercanas al 32%, 26% y 18%, respectivamente, para todos los casos de preeclampsia con una tasa de falsos positivos del 5%. Sin embargo, la precisión de las pruebas de los cuatro marcadores es demasiado limitada para una predicción precisa de la preeclampsia en la práctica clínica ⁽¹¹⁾.

Hasta la fecha, hay varios estudios que muestran la ventaja de usar otros marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia, como la activina, la inhibina y la proteína placentaria 13 (PP-13), en las etapas iniciales del embarazo. Otros marcadores bioquímicos, como PAPP-A (proteína plasmática A asociada al embarazo) también se han utilizado para la predicción temprana de la EP. Esta proteína, junto con otros parámetros, se usa de manera rutinaria para el cribado cromosómico prenatal (trisomía 21, 18 y 13) entre las 11 y 14 semanas de gestación. Existe evidencia de que los niveles plasmáticos bajos de PAPP-A están asociados con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia ⁽¹²⁾.

Uso de Parámetros de Biometría Hemática

Los glóbulos rojos, también conocidos como eritrocitos, son elementos sanguíneos no nucleados que presentan una forma ovalada bicóncava típica. Aunque el tamaño normal de los glóbulos rojos suele estar comprendido entre 80 y 100 fL, algunas condiciones fisiológicas (p. Ej., embarazo, envejecimiento o ejercicio físico) y patológicas (p. Ej., anemia por deficiencia de hierro, anemia hemolítica, esferocitosis hereditaria, trastornos congénitos de la hemoglobina como talasemia) pueden afectar la eritropoyesis y, por lo tanto, promover un mayor grado de heterogeneidad de los volúmenes de los eritrocitos (13). Este proceso se caracteriza por la aparición de elementos más pequeños (es decir, <60 fL) y más grandes (hasta 120 fL), que se conoce convencionalmente como anisocitosis. El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) es una medida bastante simple de la heterogeneidad del tamaño de los glóbulos rojos, que se calcula dividiendo la desviación estándar (SD) de los volúmenes de eritrocitos para el volumen corpuscular medio (es decir, $RDW = SD / MCV$). Si bien el resultado puede expresarse por tanto en valores absolutos (es decir, RDW-SD) o como un porcentaje (es decir, RDW%), este último enfoque se usa más ampliamente en la práctica de laboratorio de rutina ⁽¹⁴⁾. Dado que el RDW no es una medida directa de la anisocitosis, pero se puede calcular de forma fácil y económica a partir del MCV, la gran mayoría de los analizadores hematológicos proporcionan automáticamente el valor del RDW dentro del recuento completo de células sanguíneas (CBC). Cabe destacar, sin embargo, que los diferentes enfoques utilizados para medir el tamaño de los eritrocitos (es decir, la impedancia o las técnicas ópticas), así como los límites de tamaño y la altura relativa del histograma de los eritrocitos utilizado para el cálculo difieren ampliamente entre los analizadores hematológicos comerciales. De modo que la utilidad clínica de este parámetro todavía está plagada de un bajo grado de armonización entre diferentes fabricantes. Por consiguiente, no se puede usar un rango de referencia universal para esta medida, ya que los valores son típicamente dependientes del instrumento y el rango fisiológico de valores puede variar entre un mínimo de 11% y un máximo de 15%, respectivamente ⁽¹³⁾.

Los valores más altos de RDW reflejan la presencia de anisocitosis, que puede atribuirse a la presencia de glóbulos rojos pequeños y grandes, o ambos, mientras que los valores por debajo del límite inferior del intervalo de referencia son raros y clínicamente sin relevancia ⁽¹⁵⁾. Recientemente, varios índices hematológicos de bajo costo y ampliamente disponibles que incluyen la relación de neutrófilos a linfocitos (NLR), la relación de monocitos a linfocitos (MLR), la relación de plaquetas a linfocitos (PLR), el volumen medio de plaquetas (MPV) y RDW han ganado interés científico debido a su capacidad para

reflejar el estado inflamatorio sistémico del organismo y se han asociado con la gravedad y el pronóstico en varias enfermedades agudas y crónicas, incluido el cáncer ⁽¹³⁾.

Ancho de Distribución de glóbulos rojos en enfermedades cardiovasculares

El persistente aumento de RDW en las enfermedades cardiovasculares se ha atribuido a la estimulación efectiva de la eritropoyesis por la eritropoyetina (EPO), una hormona secretada durante los eventos hipóxicos, que promueve la liberación de glóbulos rojos agrandados de la médula ósea. Otra hipótesis es que un RDW elevado puede deberse a una ligera reducción de la rotación de RBC. Más específicamente, dado que el tamaño de los glóbulos rojos se reduce gradualmente con el envejecimiento de las células, una tasa reducida de rotación de glóbulos rojos permitiría que las células más pequeñas persistan durante más tiempo en la circulación. El creciente interés en RDW, como se refleja en el número creciente de artículos científicos publicados en este tema durante la última década, llevó a muchos científicos a especular que el estado inflamatorio crónico que a menudo acompaña a las enfermedades cardiovasculares agudas y crónicas puede ser otro modulador poderoso de eritropoyesis. De acuerdo con esta hipótesis, varias citoquinas proinflamatorias son eficaces para inhibir la secreción de EPO y la maduración de los glóbulos rojos, lo que mejora la anisocitosis ⁽¹³⁾.

RDW en hipertensión esencial

Recientemente se ha demostrado que el valor de RDW se incrementa en los pacientes hipertensos, especialmente en aquellos con hipertensión no balanceada. Por lo tanto, no es sorprendente que la anisocitosis, principalmente como resultado de una inflamación vascular en curso, esté correlacionada con complicaciones de la hipertensión esencial, especialmente con un patrón geométrico anormal del ventrículo izquierdo (VI), cambios patológicos de órganos diana seleccionados y etapa de la función renal. También se ha sugerido que la hipoxia placentaria durante la preeclampsia puede estimular la eritropoyesis, lo que lleva a un aumento de los valores de RDW en mujeres preeclámpicas. Debido a estos importantes hallazgos, Fici et al. recientemente sugirieron que el RDW se puede usar como un biomarcador confiable para evaluar la eficacia de los fármacos antihipertensivos ⁽¹⁶⁾.

Ancho de distribución de glóbulos rojos y embarazo

El embarazo se caracteriza por cambios fisiológicos que pueden afectar, directa o indirectamente, los parámetros hematológicos. Además, varias complicaciones del embarazo, como hipertensión, diabetes gestacional, afecciones inflamatorias agudas y aborto involuntario, también pueden influir en estos

parámetros. Por lo tanto, la determinación de los cambios de RDW asociados con el embarazo fisiológico o patológico puede ser útil, como una herramienta adicional para el diagnóstico, pronóstico y monitoreo ⁽¹⁷⁾.

El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) en el embarazo fisiológico

A pesar de que el RDW se ha introducido en la práctica clínica hace varias décadas, los rangos de referencia normales en el embarazo no están bien establecidos. Esto depende tanto de los problemas de variabilidad analítica bien conocidos relacionados con la medición de RDW, como del pequeño número de estudios a gran escala realizados. Los estudios más antiguos evidenciaron cambios RDW contrastantes en relación con la duración del embarazo. Esta incertidumbre se mantiene en estudios más recientes ⁽¹⁸⁾.

El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) en el embarazo complicado. Anemia

La anemia es una complicación frecuente en el embarazo, que afecta aproximadamente al 50% de las mujeres embarazadas. Puede ser causada por varios factores, entre ellos infecciones agudas, inflamación crónica, hemoglobinopatías y deficiencia única o combinada de nutrientes como el ácido fólico, la vitamina B12 y el hierro (anemia por deficiencia de hierro). Esta última es la forma predominante y se caracteriza por concentraciones séricas alteradas de ferritina y transferrina, capacidad total de fijación del hierro, así como por microcitosis (volumen reducido de glóbulos rojos) e hipocromía. Por lo tanto, RDW es uno de los marcadores de diagnóstico más útiles en la anemia por deficiencia de hierro que permite la adopción de suplementos de hierro rápido ⁽¹⁹⁾.

Los estudios realizados sugieren que el RDW a menudo se encuentra alterado en los embarazos anémicos, especialmente en aquellos con anemia microcítica, y puede ser útil en la evaluación clínica de las anemias del embarazo cuando se integra con otros hallazgos hematológicos y clínicos. No parece tener ninguna eficacia particular en el control de las terapias de suplementos de hierro o en la predicción de la anemia en los recién nacidos; también en estos casos, el RDW debe integrarse e interpretarse con otros datos clínicos y de laboratorio ⁽¹⁵⁾.

El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) en el embarazo complicado. Pérdida Gestacional Recurrente

La etiología de la pérdida de embarazo recurrente es multifactorial e incluye anomalías uterinas, trastornos endocrinológicos, causas inmunológicas, infecciones, anomalías cromosómicas y enfermedades maternas autoinmunes. Sin embargo, la causa subyacente no se puede aclarar en 50 a 60% de todos los abortos espontáneos recurrentes. La trombofilia se ha identificado como una de las principales causas de la pérdida recurrente del embarazo. Se diagnostican diferentes polimorfismos de trastornos trombofílicos en hasta el 40% de las mujeres que han experimentado abortos espontáneos recurrentes. Sin embargo, esta asociación depende del tipo de trastorno trombofílico y la edad gestacional en la que se produce la pérdida fetal. La trombofilia induce la activación plaquetaria, que termina con alteraciones en la morfología plaquetaria. Es por eso que el volumen plaquetario medio (MPV), el componente plaquetario medio (MPC) y el ancho de distribución plaquetaria (PDW) se han investigado como marcadores de activación plaquetaria y, por lo tanto, predictores de trastornos trombofílicos ⁽²⁰⁾.

El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) en el embarazo complicado con colestasis.

Abide et al. investigaron el papel de la RDW en la predicción de la gravedad de la colestasis intrahepática (IHC) en el embarazo en un estudio retrospectivo de casos y controles que incluyó 229 embarazadas, encontraron que la media (SD) de los valores de RDW-CV fue significativamente más baja en los pacientes con IHC que en los controles ($15.1\% \pm 2.7$ vs. $17.1\% \pm 3.4$, $P < 0.001$), pero no hubo alteraciones en la asociación con la gravedad de la enfermedad fue evidenciada ⁽²¹⁾.

El ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) en el embarazo complicado.

Preeclampsia

Varios estudios han investigado el papel de RDW como un predictor de la aparición y la gravedad de la preeclampsia. Las causas de la preeclampsia no están claras; el desarrollo anormal de la placenta que resulta en hipoxia e isquemia es la hipótesis patogénica más acreditada, pero la mala adaptación cardiovascular al embarazo, varios mecanismos genéticos, inmunológicos y angiogénicos, así como la inflamación, parecen jugar un papel importante en la patogenia de la preeclampsia. La inflamación

puede producir alteraciones en los valores de RDW, similares a las observadas en la hipertensión y otras afecciones cardiovasculares. Esto condujo a varios estudios que investigaron el papel de RDW como predictor de la aparición y la gravedad de la EP ⁽²²⁾. En general, los hallazgos hasta ahora sugieren que el RDW puede incrementarse en la preeclampsia, especialmente en casos graves, pero tal aumento aún no se ha cuantificado y evaluado en términos de aplicabilidad clínica, dados los datos fragmentados informados sobre la sensibilidad, especificidad y otros parámetros de precisión diagnóstica de RDW en los estudios publicados hasta el momento ⁽¹⁵⁾.

El mecanismo de asociación entre RDW e hipertensión no se entiende claramente, pero la hipótesis más popular es el aumento de la inflamación como causa. Aunque no se conoce la fisiopatología exacta de la preeclampsia, los estudios mostraron un aumento de los niveles circulantes de marcadores inflamatorios sistémicos y vasculares en los embarazos con preeclampsia. Existe una estrecha relación entre el RDW y el aumento de la inflamación y la relación entre el RDW y la preeclampsia también puede explicarse por el aumento de la respuesta inflamatoria. La inflamación puede aumentar los niveles de RDW al alterar el metabolismo del hierro y hacer que los glóbulos rojos vivan más cortos. La inflamación puede causar la liberación de citoquinas inflamatorias y estas citoquinas pueden inhibir la maduración de los glóbulos rojos y hacer que los eritrocitos inmaduros entren en circulación ⁽²³⁾. No se entiende completamente si el aumento de RDW es un factor de riesgo o solo un epifenómeno de la patología subyacente, pero este parámetro podría ser un diagnóstico útil o un parámetro pronóstico para diferentes enfermedades mucho más allá del diagnóstico diferencial de la anemia. Se sabe que existe una asociación entre la inflamación y la obesidad y la preeclampsia ⁽²⁴⁾.

1.5 Índices plaquetarios y Preeclampsia

Los índices de plaquetas calculados a partir del recuento de plaquetas incluyen el volumen medio de plaquetas (VPM), el valor de plaquetas (PCT) y el ancho de distribución de plaquetas (PDW). Los índices de plaquetas son marcadores potencialmente útiles para la enfermedad tromboembólica, y VPM y PDW en particular representan la activación plaquetaria ⁽²⁵⁾. El PDW se calcula midiendo el ancho de la curva de distribución de tamaño (en femtolitros (fL)) al nivel del 20% cuando la curva de distribución máxima se toma como 80% o 100%. Representa la heterogeneidad en la morfología plaquetaria y está clínicamente relacionado con la activación plaquetaria. Las plaquetas grandes suelen ser más reactivas que las pequeñas debido al mayor número y tamaño de los pseudopodios [9]. Esto posiblemente provoca un aumento en el valor PDW. Muchos estudios han evaluado los índices de plaquetas y han

informado que el MPV aumenta durante el embarazo y es mayor en mujeres con preeclampsia. Por lo tanto, el VPM puede ser una herramienta valiosa para evaluar la gravedad de la preeclampsia. Además, en algunos estudios, se ha sugerido que el PDW en lugar del VPM puede ser una herramienta práctica para evaluar la activación de la enfermedad relacionada con la coagulación o la trombocitosis⁽²⁶⁾.

Funciones plaquetarias en el embarazo con Hipertensión

En comparación con las mujeres no embarazadas, la agregación plaquetaria en respuesta al ácido araquidónico aumenta en mujeres con hipertensión gestacional y con hipertensión esencial. En comparación con las mujeres embarazadas normales, las concentraciones de calcio intraplaquetario aumentan en estas mujeres ⁽²⁷⁾. Por el contrario, no se pudo demostrar ninguna diferencia en la agregación plaquetaria, en respuesta al colágeno y al ácido araquidónico, entre embarazos normales y mujeres con hipertensión gestacional. Sin embargo, se requirió una mayor concentración de factor activador de plaquetas (PAF), un activador de lípidos plaquetarios, para inducir la agregación plaquetaria en mujeres hipertensas. No se pudo observar diferencia en el volumen de plaquetas entre mujeres embarazadas normotensas y aquellas con hipertensión gestacional.

En resumen, aunque persisten algunas discrepancias entre los diferentes estudios, la mayoría de los informes revelan un cambio débil o nulo en la agregación plaquetaria y la activación entre mujeres embarazadas hipertensas (no proteinúricas) y mujeres embarazadas normotensas. Por lo tanto, el monitoreo de la activación plaquetaria parece inadecuado para predecir trastornos hipertensivos.

Funciones plaquetarias en preeclampsia

Este trastorno se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad materna con coagulación intravascular, microtrombosis en varios órganos y deterioro de la circulación uteroplacentaria ⁽²⁷⁾. La placentación anormal se considera el principal factor instigador y puede resultar de una invasión alterada del trofoblasto. Los cambios en los vasos maternos pueden provocar o resultar de la activación plaquetaria. De hecho, se ha demostrado un nivel elevado de activación plaquetaria en la preeclampsia.

Consumo y síntesis de plaquetas en preeclampsia

Se han publicado resultados contradictorios con respecto a los cambios en el tamaño de las plaquetas durante la preeclampsia. Algunos estudios informan que el volumen medio de plaquetas es más alto en la PE que en las mujeres embarazadas normales o no embarazadas, mientras que otros informan

que no hay diferencias significativas en el VPM cuando las mujeres con preeclampsia se comparan con las mujeres embarazadas sin alteraciones en cifras tensionales ⁽²⁷⁾. Estas diferencias pueden deberse a los métodos y / o equipos utilizados para el conteo sanguíneo automatizado, ya que estos no siempre permiten monitorear la modificación del tamaño discreta. Además, el VPM está influenciado por factores externos como el anticoagulante utilizado y el tiempo de demora desde el muestreo hasta el análisis (por ejemplo, el EDTA induce inflamación). Sin embargo, la relevancia de medir VPM para predecir PE parece bastante bien establecida con recomendaciones para comenzar el monitoreo de MPV a mediados del trimestre ⁽²⁸⁾.

En general, la medición de un elevado consumo / síntesis de plaquetas en PE mediante el monitoreo de la relación VPM / recuento de plaquetas debe realizarse con cuidado debido a la falta de estandarización y el impacto de los aspectos técnicos y metodológicos en los resultados. El uso de marcadores moleculares, como Bcl-x (L) o Bak, involucrados en el control de la vida útil de las plaquetas, puede permitir el desarrollo de enfoques más estandarizados en el futuro ⁽²⁹⁾.

Reactividad plaquetaria en preeclampsia

Se está acumulando evidencia para apoyar la activación plaquetaria en la PE. En comparación con las mujeres embarazadas o no embarazadas sin alteración en las cifras de tensión arterial, las que tienen PE tienen una mayor expresión de P-selectina y CD63 en plaquetas en reposo o en respuesta a ADP ⁽³⁰⁾. La P-selectina puede reclutar plaquetas y leucocitos en sitios de lesión tisular y contribuye al desarrollo de trombos a través de la formación de conjugados de plaquetas-leucocitos. Por lo tanto, el aumento de la expresión de P-selectina en la PE puede tener una implicación importante en la patogénesis de este trastorno. De acuerdo con esta hipótesis, el nivel de P-selectina en plasma se eleva entre 10 y 14 semanas en las mujeres que más tarde desarrollaron PE ⁽³¹⁾ y es más alto en las mujeres preeclámpicas y eclámpicas que en los controles normotensivos. El nivel de suero de CD40L soluble aumenta en las mujeres con PE en comparación con las mujeres embarazadas normales, lo que indica una mayor activación de las plaquetas ⁽³²⁾. Esto puede contribuir a vincular la activación plaquetaria a la inflamación y, a su vez, al daño endotelial potencial en la PE.

A pesar de la demostración de la activación plaquetaria en la PE, no existe un informe que muestre la hiperagregación plaquetaria. Incluso se ha demostrado que la PE se acompaña de una reducción en la agregación plaquetaria en respuesta al colágeno, ADP, adrenalina y ácido araquidónico medidos en

sangre completa o en plasma rico en plaquetas en comparación con el embarazo normal. En el tercer trimestre la respuesta al ácido araquidónico parece similar entre las mujeres no embarazadas, los embarazos normales y las mujeres preeclámpicas, pero las plaquetas de las mujeres preeclámpicas requieren concentraciones significativamente más altas de PGE1 para inhibir la agregación. La aparente discrepancia entre los niveles basales elevados de marcadores de activación plaquetaria y defectos de agregación en respuesta a los agonistas fisiológicos puede explicarse por la desensibilización de algunos receptores plaquetarios en la EP⁽³³⁾ .

En resumen, es probable que se produzca una activación plaquetaria excesiva durante el desarrollo de la PE. La activación anormal de plaquetas es más común en la PE que en otras afecciones hipertensivas durante el embarazo. Además, las mujeres con PE corren el riesgo de desarrollar hipertensión crónica o accidente cardiovascular y tromboembólico en los años posteriores. Se necesitan más estudios para aclarar el vínculo entre la EP y la enfermedad cardiovascular a largo plazo y el posible papel de las plaquetas en este proceso.

2. Justificación

La preeclampsia continúa siendo un problema de salud pública que afecta 2 al 10% de los embarazos con una fisiopatología aún incierta, en la cual los medios de diagnóstico oportuno son limitados a un reducido número de pacientes, por lo tanto, el seguimiento y tratamiento oportunos también lo son. Asimismo, representa una de las principales complicaciones materno fetales con alto índice de morbimortalidad, en la cual uno de los principales retos es el diagnóstico oportuno, pese a lo cual la mayoría de las pacientes se presentan con un cuadro tardío donde las medidas preventivas no pueden ser instauradas y se debe dar tratamiento específico a la patología.

Se han utilizado múltiples parámetros de laboratorio y clínicos para determinar la posibilidad de complicaciones materno fetales, sin embargo, pocas de ellas son las que han demostrado un valor en su uso, dentro de ellas, los parámetros de la citometría hemática utilizados previamente en diagnóstico de anemias representan una oportunidad de determinar de una manera fácil y rápida el pronóstico de la enfermedad. Estos parámetros se asocian con inflamación y estrés oxidativo y se usan como predictores de morbilidad y mortalidad en muchas enfermedades, especialmente en enfermedades cardiovasculares en estudios recientes, dichos hallazgos se han intentado traspolar a pacientes embarazadas con hallazgos contradictorios entre los diferentes estudios. Sin embargo, debido a su fácil acceso y rápida determinación pueden ser de alto valor en pacientes con preeclampsia en las que podrían determinar la posibilidad de complicaciones y con ello su tratamiento oportuno, disminuyendo los días de estancia intrahospitalaria y el uso de unidades de cuidados intensivos, representando una disminución en costos generados hasta ahora por la enfermedad.

3. Planteamiento del problema

La preeclampsia es y ha sido una patología de difícil pronóstico, en la que se han realizado múltiples estudios en su prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento, sin embargo, aun continua siendo de relevante importancia al limitarse los estudios de diagnóstico temprano en el embarazo tanto por ultrasonido como a nivel bioquímico a un reducido número de pacientes en comparación con las que se diagnostican tardíamente, además de que dichos marcadores son de difícil acceso a la población general; bajo este contexto, la mayoría de nuestra población en el Hospital de la Mujer Ciudad de México no tiene la posibilidad de un diagnóstico precoz y tratamiento preventivo, por lo que ingresan a nuestra unidad con compromiso clínico y/o bioquímico que amerita una intervención inmediata con posibilidad elevada de complicaciones materno fetales. Asimismo el diagnóstico de preeclampsia amerita el uso de infraestructura de laboratorio que en ocasiones se demora en completarse o es de difícil acceso en algunas ocasiones, dificultando el diagnóstico y tratamiento, repercutiendo en los resultados materno fetales, por lo que es de vital importancia tener como referencia parámetros de fácil acceso e interpretación por lo que surge la pregunta: ¿serán de utilidad el valor del ancho de distribución eritrocitaria, volumen plaquetario medio e índice volumen plaquetario medio/conteo plaquetario como pronóstico en pacientes con preeclampsia?

4. Objetivo

Determinar la utilidad de usar el valor del ancho de distribución eritrocitaria, volumen plaquetario medio y el índice conteo plaquetario/volumen plaquetario medio como pronóstico en pacientes con preeclampsia diagnosticadas en el tercer trimestre.

5. Hipótesis

Las pacientes con disminución en los valores de ancho de distribución eritrocitaria, del volumen plaquetario medio y del índice conteo plaquetario/volumen plaquetario medio a su ingreso, presentarán mayor número de complicaciones maternas.

6. Material y Métodos

Tipo de Estudio: Retrospectivo observacional analítico, de casos y controles

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de preeclampsia que hayan tenido resolución de su embarazo en el Hospital de la Mujer Ciudad de México durante el periodo de marzo 2018 a febrero 2019.

7. Método

Se realizará revisión de expedientes de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia durante el periodo del 1º de marzo 2018 al 28 de febrero de 2019 en el Hospital de la Mujer Ciudad de México, de las cuales se seleccionará a las pacientes sin comorbilidades previas al embarazo; las cuales conformaran el grupo de casos que será comparado con un número igual de pacientes sin alteraciones en cifras tensionales en el mismo periodo de gestación y puerperio que los controles, se realizará un análisis estadístico cuantitativo con programa el SPSS de la relación de valores en citometría hemática con los resultados perinatales maternos (cifras de tensión arterial a las 24 horas de su ingreso hospitalario y al egreso, días de estancia hospitalaria, uso de antihipertensivos, alteraciones en citometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático) para determinar la utilidad de dichos valores en el pronóstico de pacientes con preeclampsia.

8. Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de preeclampsia de acuerdo a los parámetros internacionales, durante el tercer trimestre.
- Pacientes con estudios de los valores de ancho de distribución eritrocitaria, del volumen plaquetario medio y del índice plaquetario medio/conteo plaquetario a su ingreso.
- Pacientes con diagnóstico de preeclampsia que permanezcan en el hospital hasta la resolución de su embarazo y egreso médico.

9. Criterios de Exclusión

- Pacientes con comorbilidades (por ejemplo, diabetes, enfermedad pulmonar, cardiopatías).
- Pacientes que previo al diagnóstico de preeclampsia se encuentren bajo tratamientos médicos que puedan modificar la citometría hemática.
- Pacientes con diagnóstico de preeclampsia durante primer y segundo trimestre embarazo.
- Pacientes que hayan sido trasladadas a otro hospital previo a resolución del embarazo.
- Pacientes con expedientes incompletos, que no permitan recolección de datos necesarios para el protocolo.

Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo de Variable	Medición
Ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW)	Medida de la heterogeneidad del tamaño de los glóbulos rojos.	Cuantitativa discreta	Porcentaje, %
Volumen plaquetario medio	Medición geométrica del tamaño de las plaquetas	Cuantitativa discreta	Fentolitros (fL)
Índice volumen plaquetario medio/conteo plaquetario	Relación del volumen plaquetario y el conteo total de plaquetas	Cuantitativa discreta	Numeración cardinal
Tensión Arterial	Cantidad de presión que se ejerce en las paredes de las arterias al desplazarse la sangre por ellas.	Cuantitativa discreta	mmHg
Antihipertensivos	Toda sustancia farmacológica que reduce la presión arterial.	Cuantitativa discreta	Numeración cardinal (1, 2, 3 o más)
Preeclampsia	Síndrome multisistémico caracterizado por aparición posterior a la semana 20 de gestación, con cifras tensionales elevadas y afectaciones clínicas y/o bioquímicas.	Cualitativa ordinal	Criterios de severidad Sin criterios de severidad

10. Resultados:

Se revisaron un total de 512 expedientes, de los cuales solo incluimos 195 de casos y 195 controles. En la tabla 1 se muestran las características principales de la población estudiada:

Tabla 1. Descripción demográfica

Variable	Controles Media (Desviación estándar)	Pacientes Media (Desviación estándar)	Valor de p
Edad	24 (6.15)	26.55 (7.07)	**0.0029
Hb	12.65 (1.28)	12.87 (1.67)	*0.044
Hto	38.8 (4.7)	43.23 (36.11)	*0.011
Plaquetas (cels x 10³)	228.03 (56.38)	185.6 (68.76)	*<0.0001
RDW-SD	14.55 (1.79)	14.82 (2.165)	0.26
VPM	9.03 (1.05)	10.14 (5.149)	***<0.0001
PLT/VPM	26028 (8369)	19469 (8656)	*** <0.0001
Creatinina	-	0.69 (0.24)	-
Ácido Úrico	-	5.99 (1.37)	-
TGP	-	42.6 (92.63)	-
TGO	-	45.08 (96.89)	-
DHL	-	341.5 (217.9)	-
Prot EGO	-	143 (299.9)	-
TA Sistólica al ingreso	111.5 (13.92)	148.9 (19)	***<0.0001
TA Diastólica al ingreso	71.93 (9.67)	96.41 (13.07)	***<0.0001
TAM al ingreso	85.51 (8.33)	101.4 (37.91)	***<0.0001
TA Sistólica al egreso	108.9 (10)	120.4 (13.2)	***<0.0001
TA Diastólica al egreso	70.72 (8.53)	76.80 (9.87)	***<0.0001
TAM al egreso	83.43 (7.91)	81.31 (30.16)	***<0.0001
Número de días en UCIA	-	0.634 (1.03)	-
Número de antihipertensivos	-	1.325 (0.61)	-
Número de días de EIH	1.65 (0.53)	3.26 (1.64)	0.0029

NS = no significativo, *= Diferencias significativas.

Una vez formada la base de datos, se procedió al análisis de las correlaciones. Se determinó la distribución de los datos con la prueba estadística de Shapiro Wilk tomando un valor de $p > 0.05$ para considerar una distribución normal o paramétrica. Ya que la mayoría de los datos no pasaron la prueba de normalidad, se decidió realizar el análisis de correlación mediante la prueba de correlación de Spearmann, considerando como variables independientes el ancho de distribución eritrocitario (RDW),

el volumen plaquetario medio (VPM) y el índice PLT/VPM. De igual forma, se usó la prueba de “U de Mann Whitney” para las comparaciones entre pacientes y controles.

Como se describe en la **tabla 1**, se encontraron diferencias significativas interesantes. Las pacientes con preeclampsia tenían una mayor edad a las pacientes sanas ($p=0.0029$), además, los valores de hemoglobina y hematocrito fueron mayores en el grupo de pacientes con preeclampsia ($p=0.04$ y 0.011). Como era esperado, el número de plaquetas fue menor en el grupo de pacientes ($p<0.0001$), además, el VPM resultó significativamente mayor ($p<0.0001$) en el grupo de pacientes con preeclampsia al compararse con los controles, además, el índice PLT/VPM es significativamente menor en las pacientes ($p<0.0001$). **Figura 1.**

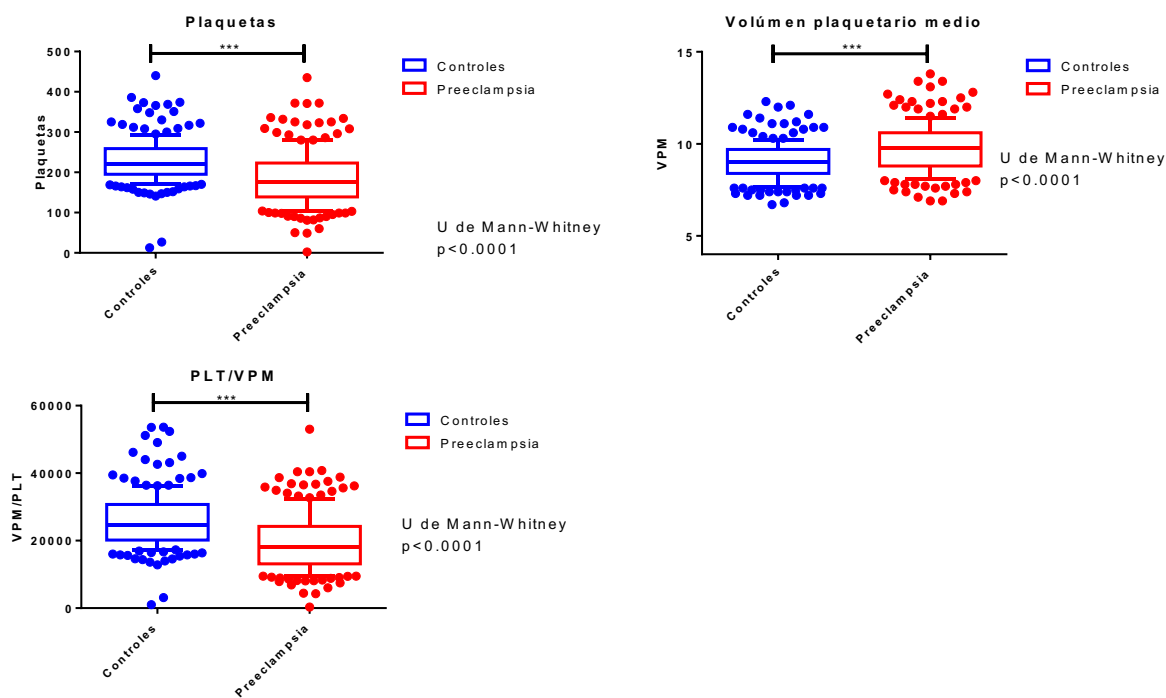


Figura 1. Comparación entre los valores de plaquetas, VPM e índice PLT/VPM en pacientes y controles. Se muestran las medianas en gráficas de cajas y bigotes \pm el percentil 5 y 95 de los datos. ***= Diferencias significativas.

Al determinar las correlaciones del ancho de distribución eritrocitario, no pudimos encontrar correlaciones significativas con las variables bioquímicas ni con los valores de tensión arterial al ingreso, sin embargo, se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa con la TAM y TA diastólica al egreso, como se muestra en la **figura 2**.

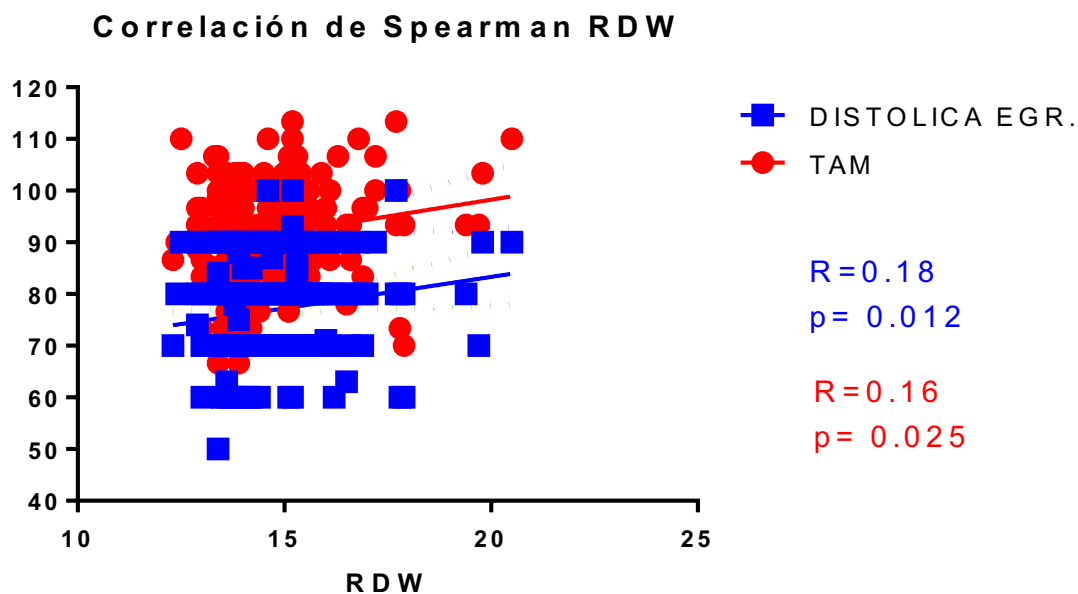


Figura 2 Correlación entre el ancho de distribución eritrocitario y la tensión arterial al egreso.

Se muestran los valores de RDW en el eje de las X graficado contra los valores de TA diastólica y media al egreso. Así mismo se muestran las líneas de tendencia (línea continua) con el intervalo de confianza al 95% (líneas punteadas).

Por otro lado, el volumen plaquetario medio mostró una correlación positiva con los valores de ácido úrico (R de Spearman =0.22, p=0.002) y una correlación negativa con los valores de DHL (R= -0.16, p=0.23), **Figura 3**.

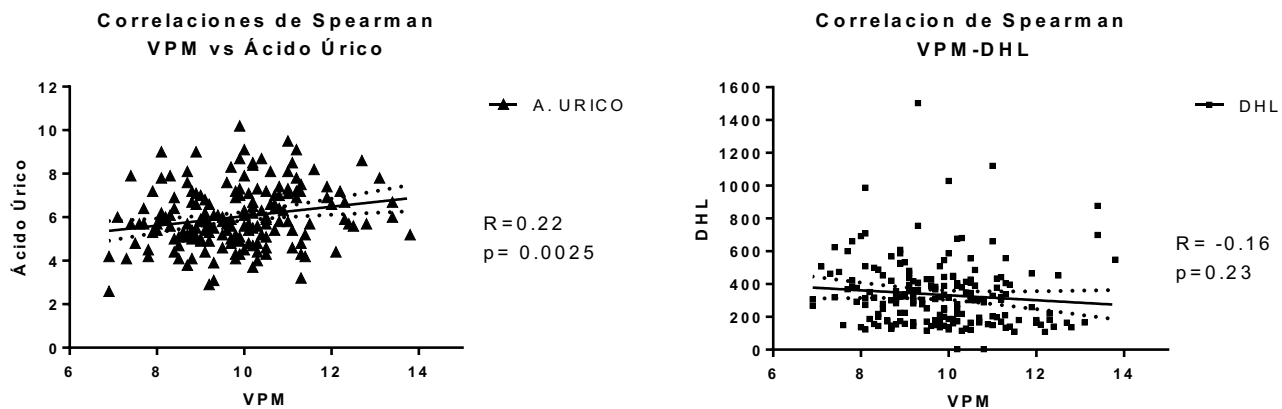


Figura 3. Correlaciones del volumen plaquetario medio con las concentraciones de ácido úrico y DHL.

Se muestran los valores de VPM en el eje de las X graficado contra los valores de ácido úrico y DHL. Así mismo se muestran las líneas de tendencia (línea continua) con el intervalo de confianza al 95% (líneas punteadas).

De forma muy interesante, el índice PLT/VPM mostró correlacionarse negativamente de forma muy importante con el ácido úrico y con los marcadores de función hepática, es decir, mientras mayor es el índice, menores son las concentraciones de TGO, TGP y DHL, tal y como se muestra en la **figura 4**.

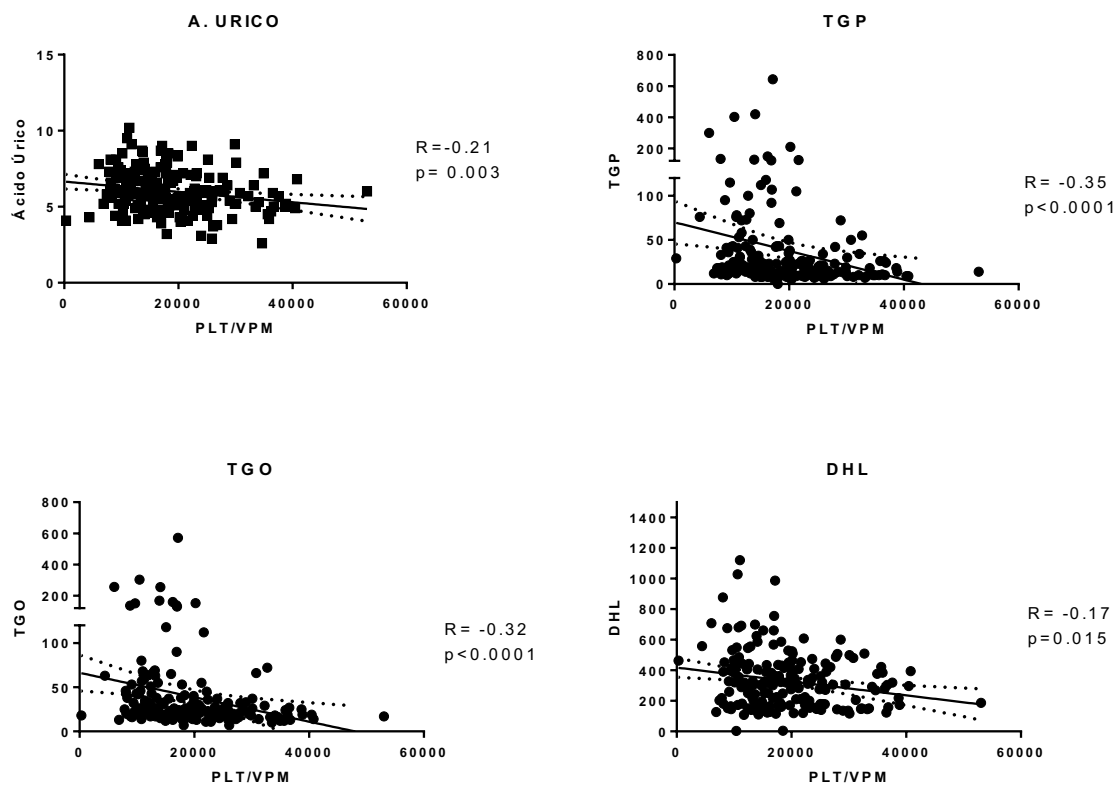


Figura 4. Correlaciones del índice PLT/VPM con el ácido úrico y las variables de función hepática. Se muestran los valores de VPM/PLT en el eje de las X graficado contra los valores de Ácido úrico, TGO, TGP y DHL. Así mismo se muestran las líneas de tendencia (línea continua) con el intervalo de confianza al 95% (líneas punteadas).

Cuando correlacionamos los valores del índice PLT/VPM con los valores de tensión arterial de las pacientes, encontramos que este se correlaciona de forma positiva con los valores de tensión arterial sistólica, diastólica y TAM al ingreso. **(Figura 5)**. No se encontraron correlaciones significativas con los valores de TA al egreso. Tampoco encontramos correlaciones entre los valores del índice PLT/VPM y tensión arterial de las pacientes normotensas.

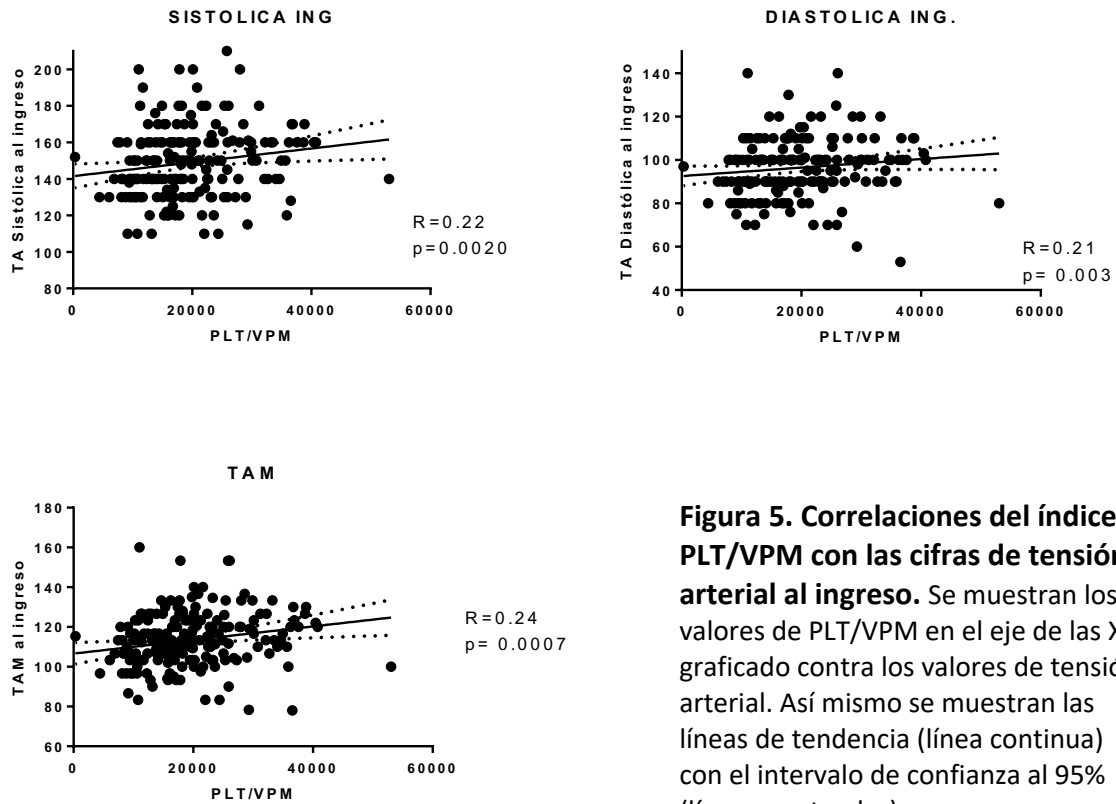


Figura 5. Correlaciones del índice PLT/VPM con las cifras de tensión arterial al ingreso. Se muestran los valores de PLT/VPM en el eje de las X graficado contra los valores de tensión arterial. Así mismo se muestran las líneas de tendencia (línea continua) con el intervalo de confianza al 95% (líneas punteadas).

Por último, respecto a la evolución de las pacientes. El índice PLT/VPM mostró una correlación negativa con el número de días de estancia intrahospitalaria y el número de días en la unidad de cuidados intensivos. **(Figura 6)** Este resultado está probablemente asociado con la misma correlación positiva con los marcadores de daño hepático descritos previamente.

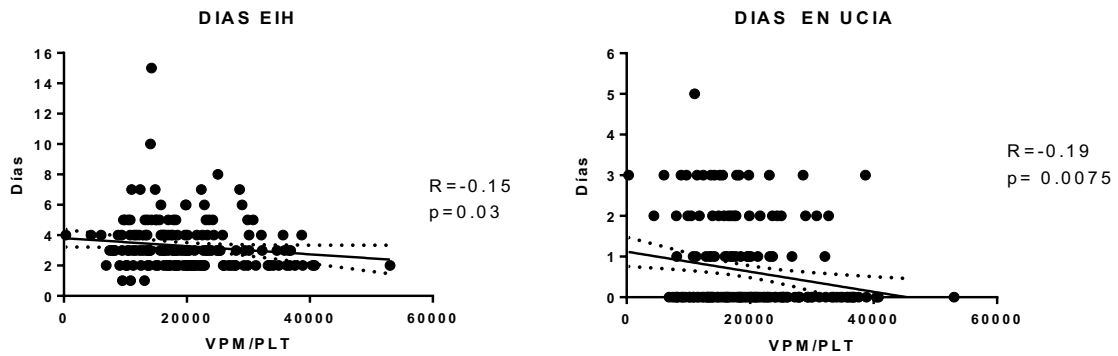


Figura 6. Correlaciones del índice PLT/VPM con los días de estancia en la UCIA. Se muestran los valores de PLT/VPM en el eje de las X graficado contra el número de días de estancia. Así mismo se muestran las líneas de tendencia (línea continua) con el intervalo de confianza al 95% (líneas punteadas).

11. Discusión:

En nuestros datos encontramos un menor índice PLT/VPM en las pacientes comparadas con los controles, sin embargo, de forma interesante dentro del grupo de pacientes, este valor mostró una correlación positiva con los valores de TA al ingreso; esta correlación no es evidente al hacer la correlación en el grupo de pacientes sanas, por lo que parece ser una característica exclusiva de las pacientes preeclámpicas. La causa de esta correlación no parece clara, ya que el resto de nuestros resultados (correlaciones positivas con daño hepático y estancia en la UCI) indicarían que una disminución en el índice PLT es un buen indicador de la severidad de la enfermedad, por lo que probablemente existan causas fisiopatológicas subyacentes que expliquen la disparidad en estos resultados.

Abdullahi et al no encontraron diferencias en el RDW entre mujeres con preeclampsia y controles. Tampoco hubo diferencias en la RDW entre mujeres con preeclampsia leve y grave. Además, en el estudio no hubo correlación entre RDW y preeclampsia⁽³⁴⁾. Por otra parte Keskin et al, observaron que RDW fue significativamente mayor en las mujeres con preeclampsia y RDW se asoció con la gravedad de la preeclampsia⁽³⁵⁾. Hay pocos datos sobre la influencia del embarazo normal en el RDW, pero se ha informado un RDW alto entre las 34 semanas de gestación y el inicio del parto⁽¹⁸⁾. Aunque el mecanismo de la relación entre RDW e hipertensión no se entiende claramente, el aumento de la inflamación es la teoría más plausible⁽³⁶⁾.

Recientemente, una variedad de estudios han respaldado que RDW podría ser un parámetro útil para recopilar información útil, ya sea diagnóstica o pronóstica, en diferentes enfermedades⁽³⁷⁾. Sin embargo, todavía no está claro si la anisocitosis (reflejada por RDW) podría ser la causa, o un simple epifenómeno de una enfermedad subyacente, o tal vez un elemento de ambas. Sin embargo, el RDW es una investigación fácil, económica y reportada de manera rutinaria, que podría permitir la adquisición de información diagnóstica y pronóstica significativa en pacientes con hipertensión y preeclampsia.

En cuanto a los índices plaquetarios Muneera et al, demostraron una proporción significativamente menor de PLT y PLT/VPM en pacientes con preeclampsia en comparación con los controles normales⁽³⁸⁾, así mismo Doğan et al observaron PLT y PLT/VPM significativamente más bajos en mujeres

preeclámpticas en comparación con los controles⁽³⁹⁾ . El mismo estudio documentó VPM significativamente más alto en mujeres preeclámpticas que en el grupo de control. Asimismo, Freitas et al informaron una PLT más baja en mujeres con preeclampsia ⁽⁴⁰⁾.

Aunque los datos entran en conflicto en cierta medida, la utilidad del VPM en la predicción de PE se ha demostrado en varios estudios; En las mujeres preeclámpticas, los recuentos de plaquetas circulantes son más bajos y los valores de VPM son más altos ⁽⁴¹⁾. Von Dadelszen et al sugirieron que la relación PLT / VPM reflejaba el consumo de plaquetas, y podría usarse como un indicador del pobre progreso en enfermedad en casos de preeclampsia⁽⁴²⁾ . Keziiban et al encontraron resultados similares, las proporciones de recuento de plaquetas, VPM y PLT /VPM diferían significativamente entre las mujeres con preeclampsia y las normotensas. La relación PLT/VPM puede ser particularmente útil para predecir el riesgo de EP⁽³⁹⁾ .

Por lo tanto, como parámetros para la activación plaquetaria, MPV y PDW aumentan en PE más que en mujeres embarazadas normales. Estos resultados sugieren una renovación activa de la producción de plaquetas en la médula ósea que resulta en un consumo continuo de plaquetas en la sangre periférica, y está de acuerdo con los resultados de estudios previos⁽⁴³⁾ . En consecuencia, el recuento de plaquetas no es un indicador absoluto de la progresión de la PE, y se debe evaluar la alteración de la función y actividad de las plaquetas.

La PE es una enfermedad multiorgánica; por lo tanto, es difícil establecer marcadores de gravedad para el desarrollo de PE. Dundar y col. ⁽⁴¹⁾ sugirió que el MPV podría usarse como marcador para la predicción del desarrollo de PE. Sin embargo, no hay evidencia que demuestre la relación entre los índices de plaquetas y la predicción de la gravedad. En este estudio, el MPV y el PDW en mujeres embarazadas con PE mostraron un mayor aumento en los casos de PE grave. A través de este estudio, podemos concluir que el PDW es un marcador adecuado para la gravedad de la PE.

Conclusiones

Los índices eritrocitarios y plaquetarios representan una ventana de oportunidad para el diagnóstico de enfermedades hipertensivas durante el embarazo, en especial el índice PLT/VPM que mostró en nuestro estudio ser un parámetro útil para evaluar el pronóstico a corto plazo de pacientes con preeclampsia, así mismo parece tener utilidad también al momento del diagnóstico, por lo que de acuerdo a nuestros hallazgos es el marcador con mayor utilidad clínica, así mismo el RDW no parece tener relevancia al momento del diagnóstico pero sí en el seguimiento a corto plazo, sin embargo hacen falta más estudios con población más amplia que puedan replicar los hallazgos de esta investigación.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
2. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Mexico: Secretaría de Salud; 09/03/2017.
3. Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, Ugarte C, Illanes SE. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(3):280-94.
4. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83.
5. King A, Hiby SE, Gardner L, Joseph S, Bowen JM, Verma S, et al. Recognition of trophoblast HLA class I molecules by decidual NK cell receptors--a review. *Placenta.* 2000;21 Suppl A:S81-5.
6. Luppi P, Deloia JA. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clin Immunol.* 2006;118(2-3):268-75.
7. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of preeclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *Bmj.* 2005;331(7521):877.
8. National Institute for Health and Clinical E. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy: NICE; 2010.
9. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500-7.
10. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *Bmj.* 2010;341:c2207.
11. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Bjog.* 2012;119(7):778-87.
12. Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorgiou AT, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):658-63.
13. Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(9):1247-9.
14. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2011;50(4):635-41.

15. Paliogiannis P, Zinellu A, Mangoni AA, Capobianco G, Dessole S, Cherchi PL, et al. Red blood cell distribution width in pregnancy: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28(3):030502.
16. Fici F, Celik T, Balta S, Iyisoy A, Unlu M, Demitkol S, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(4):388-93.
17. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(2):86-105.
18. Shehata HA, Ali MM, Evans-Jones JC, Upton GJ, Manyonda IT. Red cell distribution width (RDW) changes in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;62(1):43-6.
19. Casanova BF, Sammel MD, Macones GA. Development of a clinical prediction rule for iron deficiency anemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):460-6.
20. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(4):631-4.
21. Yayla Abide C, Vural F, Kilicci C, Bostanci Ergen E, Yenidede I, Eser A, et al. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? *Turk J Obstet Gynecol*. 2017;14(3):160-5.
22. Sen-Yu W, Chao X. Assessment of the relationship between red blood cell distribution width and pregnancy hypertension disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(10):1258-62.
23. Ozcan F, Turak O, Durak A, Isleyen A, Ucar F, Ginis Z, et al. Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension. *Blood Press*. 2013;22(2):80-5.
24. Li A, Yang S, Zhang J, Qiao R. Establishment of reference intervals for complete blood count parameters during normal pregnancy in Beijing. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(6).
25. Osselaer J-C, Jamart J, Scheiff J-M. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clinical Chemistry*. 1997;43(6):1072-6.
26. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28.
27. Rabini RA, Salvolini E, Staffolani R, Pugnali A, Simonelli L, Biagini G, et al. Biochemical-morphological modifications of platelet membranes during pregnancy-induced hypertension. *Experimental and molecular pathology*. 1995;63(3):175-85.
28. Calvert SM, Tuffnell DJ, Haley J. Poor predictive value of platelet count, mean platelet volume and serum urate in hypertension in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1996;64(2):179-84.
29. Mason KD, Carpinelli MR, Fletcher JI, Collinge JE, Hilton AA, Ellis S, et al. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell*. 2007;128(6):1173-86.
30. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Kiyokawa Y, Power GG, Araki T. Plasma adenosine levels and P-selectin expression on platelets in preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;97(3):366-70.
31. Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O'Herlihy C, Conroy R, Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001;108(7):709-15.

32. Alacacioglu I, Ozcan MA, Piskin O, Yuksel F, Alacacioglu A, Demirkan F, et al. Increased concentration of soluble CD40 ligand in preeclampsia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2007;13(2):201-5.
33. Valera M-C, Parant O, Vayssiere C, Arnal J-F, Payrastre B. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets*. 2010;21(8):587-95.
34. Abdullahi H, Osman A, Rayis DA, Gasim GI, Imam AM, Adam I. Red blood cell distribution width is not correlated with preeclampsia among pregnant Sudanese women. *Diagnostic pathology*. 2014;9(1):29.
35. Kurt RK, Aras Z, Silfeler DB, Kunt C, Islimye M, Kosar O. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of preeclampsia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015;21(2):128-31.
36. Özcan F, Turak O, Durak A, İşleyen A, Uçar F, Giniş Z, et al. Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension. *Blood pressure*. 2013;22(2):80-5.
37. Tanindi A, Topal FE, Topal F, Celik B. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood pressure*. 2012;21(3):177-81.
38. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vascular health and risk management*. 2016;12:477.
39. Dogan K, Guraslan H, Senturk MB, Helvacioğlu C, Idil S, Ekin M. Can Platelet Count and Platelet Indices Predict the Risk and the Prognosis of Preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(4):434-42.
40. Freitas LG, Alpoim PN, Komatsuzaki F, Carvalho M, Dusse LM. Preeclampsia: are platelet count and indices useful for its prognostic? *Hematology*. 2013;18(6):360-4.
41. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Akyol Erikci A, Muhcu M, Ergur AR, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2008;28(11):1052-6.
42. von Dadelszen P, Magee LA, Devarakonda RM, Hamilton T, Ainsworth LM, Yin R, et al. The prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2004;26(10):871-9.
43. Piazzè J, Gioia S, Maranghi L, Anceschi M. Mean platelet and red blood cell volume measurements to estimate the severity of hypertension in pregnancy. *Journal of perinatal medicine*. 2006;34(3):246-7.