

**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

Utilidad del AST to platelet ratio index (APRI score) como predictor del Síndrome de HELLP en embarazadas ingresadas en el Hospital Alfredo Paulson durante el periodo de enero del 2018 a enero del 2021.

**AUTOR (ES):**

Altamirano Baquerizo Iván Alfonso  
Egüez Cabrera Rafael Alfredo

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de  
MEDICINA**

**TUTOR:**

Dr. Iván Elías Altamirano Barcia

**Guayaquil, Ecuador  
1 de mayo del 2021**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

## CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **ALTAMIRANO BAQUERIZO IVÁN ALFONSO Y EGÜEZ CABRERA RAFAEL ALFREDO**, como requerimiento para la obtención del título de **MEDICINA**.

### TUTOR (A)

f. \_\_\_\_\_  
**DR. IVÁN ELIAS ALTAMIRANO BARCIA**

### DIRECTOR DE LA CARRERA

f. \_\_\_\_\_  
**DR. JUAN LUIS AGUIRRE MARTINEZ**

**Guayaquil, al día 1 del mes de mayo del año 2021**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Nosotros, **ALTAMIRANO BAQUERIZO IVÁN ALFONSO Y EGÜEZ CABRERA RAFAEL ALFREDO**

### **DECLARAMOS QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Utilidad del AST to platelet ratio index (APRI score) como predictor del Síndrome de HELLP en embarazadas ingresadas en el Hospital Alfredo Paulson durante el periodo de enero del 2018 a enero del 2021**. Previo a la obtención del título de **MEDICINA** ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, al día 1 del mes de mayo del año 2021**

f. \_\_\_\_\_

**ALTAMIRANO BAQUERIZO IVÁN ALFONSO**

f. \_\_\_\_\_

**EGÜEZ CABRERA RAFAEL ALFREDO**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

Nosotros, **ALTAMIRANO BAQUERIZO IVÁN ALFONSO Y EGÜEZ  
CABRERA RAFAEL ALFREDO**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Utilidad del AST to platelet ratio index (APRI score) como predictor del Síndrome de HELLP en embarazadas ingresadas en el Hospital Alfredo Paulson durante el periodo de Enero del 2018 a enero del 2021**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, al día 1 del mes de mayo del año 2021**

**EL AUTOR:**

f. \_\_\_\_\_

**ALTAMIRANO BAQUERIZO IVÁN ALFONSO**

**EL AUTOR:**

f. \_\_\_\_\_

**EGÜEZ CABRERA RAFAEL ALFREDO**

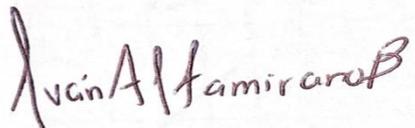


**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE MEDICINA  
CARRERA DE MEDICINA**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_  
**DR. AGUIRRE MARTINEZ JUAN LUIS**  
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. \_\_\_\_\_  
**DR. AYON GENKUONG ANDRES MAURICIO**  
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f.   
\_\_\_\_\_  
**ALTAMIRANO BAQUERIZO IVÁN ALFONSO**  
OPONENTE

f.   
\_\_\_\_\_  
**EGÜEZ CABRERA RAFAEL ALFREDO**  
OPONENTE

## Document Information

---

Analyzed document	P66 ALTAMIRANO EGUEZ.doc (D101439441)
Submitted	4/13/2021 4:22:00 AM
Submitted by	
Submitter email	iaaltamiranob@gmail.com
Similarity	0%
Analysis address	danny.salazar.ucsg@analysis.orkund.com

## Sources included in the report

---

<b>SA</b>	<b>TESIS IRO RUTH HERNANDEZ ARIAS corregido.docx</b> Document TESIS IRO RUTH HERNANDEZ ARIAS corregido.docx (D64991208)
-----------	--

 1



Dr. Iván Altamirano

## **AGRADECIMIENTO**

Primeramente agradecemos a Dios porque sin el nada de esto fuera posible.

Agradecemos a todos los que nos acompañaron a lo largo de estos 6 años, en especial a nuestra familia y amigos.

Al Dr. Iván Altamirano por brindarnos sus conocimientos y ayuda necesaria para la elaboración de este trabajo.

A la Dra. Paola Alprecht por el conocimiento, tiempo y ayuda brindada para la elaboración de este trabajo de investigación.

A todos aquellos docentes que a lo largo de nuestros estudios, colaboraron con un granito de arena para nuestra correcta formación personal y profesional.

Atentamente,

Iván Alfonso Altamirano Baquerizo y Rafael Alfredo Egüez Cabrera

## DEDICATORIA

Este trabajo de investigación va dedicado a las personas más importantes de mi vida. A mis padres Rafael y Patricia, que han sido los mejores guías en mi vida, gracias a su incansable esfuerzo y apoyo he podido terminar la carrera y cumplir un sueño de toda la vida.

A mi hermana Andrea, porque al igual que mis padres ha sido un pilar importante en mi vida, siempre estando para mí y siendo un ejemplo para mi vida

A mis abuelos, en especial a mi abuelo Vicente, quien desde el cielo estoy seguro está acompañándome y cuyo sueño más grande siempre fue verme graduado de médico.

Rafael Alfredo Egüez Cabrera

Este trabajo va dedicado para quienes siempre estuvieron conmigo en los momentos más difíciles. A mis padres Iván y Anita que siempre me brindaron su amor y apoyo incondicional.

A mis hermanos Anita Lorena e Iván Elías quienes que con su apoyo también ayudaron a sobrellevar lo difícil de esta carrera, a mis sobrinas Isabella y Luciana quienes fueron inspiración para seguir adelante, A mi abuela Gloria quien me enseñó mis primeras palabras y números, se que ahora esta orgullosa que me convierta en Médico.

A mis abuelos Alfonso, Mariana e Iván que desde el cielo estarán felices de verme graduado como médico.

De manera especial a mi Abuelo Alfonso, recuerdo que me decía que su sueño era verme convertido en un gran Médico y que el día que esto pasara sería el más feliz del mundo, desde el cielo estarás viendo que tu sueño es ya una realidad.

Una mención especial también para mi padre Iván, que fue quien me guió y apoyó para conseguir este título, siempre fuiste y serás un ejemplo para mí, como profesor y persona.

Iván Altamirano Baquerizo

# ÍNDICE

## Contenido

Resumen.....	X
Abstract .....	XI
CAPÍTULO I.....	2
1.1    Introducción .....	2
1.2    Planteamiento de problema .....	3
CAPÍTULO II: OBJETIVOS .....	4
2.1    Objetivo general.....	4
2.2    Objetivos específicos .....	4
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS .....	5
CAPÍTULO IV: MARCO TEÓRICO.....	6
4.1    Marco teórico .....	6
4.1.1    Síndrome de HELLP .....	6
4.1.2    Fibrosis hepática y APRI score .....	13
4.2    Justificación.....	17
CAPÍTULO V: METODOLOGÍA .....	18
5.1    Materiales y métodos.....	18
5.2    Criterios de inclusión.....	18
5.3    Criterios de exclusión.....	18
5.4    Variable independiente.....	18
5.5    Variable dependiente.....	18
CAPÍTULO VI: RESULTADOS.....	19
CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN .....	27
CAPÍTULO VIII: CONCLUSIÓN .....	30
CAPÍTULO IX: RECOMENDACIONES .....	31
Bibliografía .....	32
CAPÍTULO X: ANEXOS.....	35

## ÍNDICE DE TABLAS Y ANEXOS

Tabla 1. Tabla de características de la población estudiada.....	20
Anexo 1. Tabla de operacionalización de variables.....	35
Anexo 2. Prueba Sesgo y Kurtosis.....	36
Anexo 3. Tabla de correlación APRI score y complicaciones maternas. ....	37
Anexo 4. Tabla de Kruskas-Wallis. ....	38
Anexo 5. Tabla de correlación entre APRI score y escala de Mississippi.....	39

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentaje de factores de riesgo presentes en las pacientes diagnosticadas con Sx HELLP. ....	22
Gráfico 2. Porcentaje complicaciones síntomas presentes en pacientes diagnosticadas con Sx HELLP. ....	23
Gráfico 3. Porcentaje complicaciones maternas en Sx HELLP.....	24
Gráfico 4. Porcentaje complicaciones neonatales en Sx HELLP. ....	25
Gráfico 5. Gráfico de dispersión entre APRI score y complicaciones maternas. ....	26

## Resumen

**Introducción:** El índice APRI, es la división entre aspartato aminotransferasa y nivel de plaquetas, corresponde a un modelo bioquímico usualmente usado como predictor para la fibrosis y cirrosis hepática que en la actualidad ha sido asociado con el síndrome de HELLP como predictor de esta patología. Este síndrome es caracterizado por elevación de las enzimas hepáticas, hemolisis y disminución de plaquetas.

**Objetivo:** Determinar la utilidad del APRI score en pacientes que cursan con síndrome de HELLP y su relación con complicaciones materno-infantiles.

**Materiales y métodos:** Este es un estudio observacional, retrospectivo, analítico y comparativo, en el cual se revisaron historias clínicas de las pacientes ingresadas al Hospital de la Mujer Alfredo Paulson con diagnóstico de Síndrome de HELLP durante el periodo de Enero del 2018 a Enero del 2021.

**Resultados:** Un total de 107 pacientes fueron estudiadas con una media de 28 años siendo mínima edad 16 y máxima 43. La complicación materna más frecuente fue hemorragia uterina con un 29,91% de incidencia, seguido de insuficiencia renal aguda con un valor del 23,5%. El 59.81% de los recién nacidos fueron prematuros.

**Conclusión:** La aplicación del Score APRI presentó cierto grado de utilidad en el pronóstico de complicaciones maternas del síndrome HELLP, sin embargo, este no representa ningún valor predictivo en el desarrollo de complicaciones neonatales.

**Palabras claves:** Índice APRI, complicaciones, Escala de MISSISSIPPI, Síndrome de HELLP, predictor, embarazo.

## Abstract

**Introduction:** APRI score is the division between aspartate aminotransferase and platelet level, it corresponds to a biochemical model usually used as a predictor for liver fibrosis and cirrhosis that at present has been associated with HELLP syndrome as a predictor of this pathology. This syndrome is characteristic of elevated liver enzymes, hemolysis, and decreased platelets.

**Objective:** To determine the usefulness of the APRI score in patients with HELLP syndrome and the relationship with maternal and child complications.

**Methods & Materials:** This is an observational, retrospective, analytical and comparative study, in which the clinical records of the patients admitted to the Alfredo Paulson Women's Hospital with a diagnosis of HELLP Syndrome were reviewed during the period from January 2018 to January 2021.

**Results:** A total of 107 patients were studied with a mean age of 28, with a minimum age of 16 and a maximum age of 43. The most frequent maternal complication was uterine bleeding with an incidence of 29.91%, followed by acute renal failure with a value of 23.5 %. 59.81% of the newborns were premature.

**Conclusion:** The application of the APRI Score presented a certain degree of utility in the prognosis of maternal complications of HELLP syndrome; however, it does not represent any predictive value in the development of neonatal complications.

**Key words:** APRI score, complications, MISSISSIPI scale, HELLP syndrome, predictor, pregnancy.

## 1.1 Introducción

En el año 2003 se describió el índice APRI score como un factor predictor para fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica. El cual consistía en dividir el aspartato aminotransferasa (TGO) para el conteo de plaquetas. En este estudio se determinó que el aumento de la TGO y el descenso de las plaquetas eran un predictor muy significativo para la fibrosis hepática (1). Una publicación reciente (2), reporta que el Síndrome de HELLP se caracteriza por una elevación de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (TGO) y alanina aminotransferasa (TGP) y una disminución del conteo plaquetario.

Según Vigil-de Gracia et al (3), las pacientes con síndrome de HELLP cursan con signos y síntomas iguales a los de la preeclampsia y eclampsia. Además recomiendan usar la escala de Mississippi para determinar si es o no el síndrome. En el año 2011, Kosic et al (4) reportaron una asociación entre resultados hepáticos anormales y mujeres embarazadas con preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP.

En el 2019, Sasmaz et al (5), realizaron un estudio llamado: "Aspartate-aminotransferase to platelet ratio index score for predicting HELLP syndrome" en el que hablaban sobre la escasez de criterios diagnósticos y de exámenes para predecir este síndrome que puede causar mortalidad materno-fetal. Por lo que en el estudio se buscó determinar el índice APRI score como diagnóstico del Síndrome de HELLP en el que se analizó 164 pacientes divididas en dos grupos, uno que eran las pacientes con Síndrome de HELLP y otro un grupo control de mujeres sin dicho síndrome. Como resultado de esta investigación, se concluyó que el índice de APRI score tiene un valor predictivo muy alto comparado con la TGO sola.

## **1.2 Planteamiento de problema**

Este estudio pretende evaluar el rol importante que puede desempeñar el APRI score. Actualmente, no hay suficientes criterios diagnósticos estandarizados para predecir el diagnóstico del síndrome de HELLP. El objetivo del presente estudio será demostrar la utilidad del APRI score para el diagnóstico Síndrome de HELLP; sabiendo que esta patología se desarrolla más frecuentemente entre la semana 28 y 34 de gestación. Por lo tanto, este estudio busca aportar a un mejor diagnóstico de la patología para poder brindar una oportuna estrategia de tratamiento para evitar complicaciones.

## CAPÍTULO II: OBJETIVOS

---

### **2.1 Objetivo general**

Determinar la utilidad del APRI score en pacientes que cursan con síndrome de HELLP y su relación con complicaciones materno-infantiles.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Identificar las características generales de la población estudiada.
2. Determinar la relación entre el APRI score y la gravedad de síndrome de HELLP, tomando en cuenta la escala de Mississippi.
3. Determinar las características clínicas de las pacientes con síndrome de HELLP y sus posibles complicaciones maternas
4. Determinar las características clínicas de las pacientes con síndrome de HELLP y sus complicaciones neonatales.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS

---

El APRI score a mayor puntuación, mayor complicaciones materno-infantiles.

## CAPÍTULO IV: MARCO TEÓRICO

---

### 4.1 Marco teórico

#### 4.1.1 Síndrome de HELLP

Los trastornos hipertensivos en el embarazo son de las complicaciones más comunes durante el embarazo y tienen gran importancia ya que si no es tratada adecuadamente puede evolucionar a preeclampsia grave. Se caracteriza por disfunción del endotelio materno como del lecho placentario lo que lleva a isquemia placentaria, placentación anómala agregando a esto que pacientes con antecedentes familiares de trastornos hipertensivos son más propensas a desarrollar dicha condición. Si bien es un trastorno multisistémico, se sabe que los factores angiogénicos, VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), PIGF (factor de crecimiento placentario) y factores antiangiogénicos, endoglina soluble, tirosinquinasa tipo fms 1 soluble (sFlt-1) tienen un rol importante dentro de la fisiopatología de la enfermedad al haber un desbalance entre ellos apareciendo en circulación aumentadas semanas antes de la aparición de los primeros síntomas. (7) Existe también alteraciones enzimáticas como el óxido nítrico que provoca estrés oxidativo en el endotelio materno y placentario con aumento de Tromboxano A<sub>2</sub>, prostaciclina, y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona lo que provocará vasoconstricción generalizada y aumento de resistencia vascular periférica. (6)

La preeclampsia es una de las principales complicaciones de los trastornos hipertensivos en embarazadas, se presenta después de la semana 20 de gestación, durante y después del parto. Las manifestaciones clínicas suelen ser variadas como hipertensión arterial con o sin presencia de proteinuria, trombocitopenia  $<100,000\mu\text{L}$ , insuficiencia hepática con elevación de transaminasas al doble de lo normal, edema pulmonar, insuficiencia renal (creatinina  $>1.1\text{mg/dL}$ ) y en casos más graves aparición de signos neurológicos. (8) Las complicaciones letales son muy frecuentes mientras más marcada sea la preeclampsia entre ellas, coagulación intravascular diseminada, desprendimiento placentario, falla hepática y renal y hemorragia cerebral.

Se puede clasificar a la preeclampsia por la presencia de signos de severidad o ausencia de signos de severidad. La preeclampsia sin signos de severidad se caracteriza por PAS  $\geq$  140 mm Hg y  $<$ 160 mmHg y/o PAD  $\geq$  90 mmHg y  $<$ 110 mmHg acompañado con proteinuria. Por otro lado, la preeclampsia con signos de severidad se caracteriza por PAS  $\geq$  160 mmHg y/o PAD  $\geq$  110 mmHg y/o más afección de órganos blancos. Dentro de los criterios de gravedad y afectación de órganos blanco se destacan los siguientes: Trombocitopenia  $<$ 100,000 $\mu$ L, elevación de transaminasas (doble del valor normal) más dolor en el cuadrante superior de derecho que no es explicado por otro diagnóstico ni cede con medicación, insuficiencia renal con concentraciones de creatinina  $>$ 1,1mg / dL, o doble de las concentraciones séricas de creatinina basales en ausencia de enfermedad renal, edema pulmonar, y alteraciones visuales como fotofobia, visión borrosa, diplopía, y neurológicas como cefalea persistente, confusión. (6)

El Síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas disminuidas) es una complicación grave de las pacientes que presentan preeclampsia/eclampsia, teniendo y se presenta en el 1% de las gestaciones, 20% de las gestaciones con preeclampsia. Su sintomatología se presenta por lo general durante las semanas 27 a 37 de gestación y en un porcentaje menor durante el puerperio. Se caracteriza por ser una patología multisistémica con afectación principalmente hígado, riñón, pulmones, cerebro. Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes, dolor en cuadrante superior derecho, ictericia, cefalea, náusea y vómitos. (9)

Este síndrome se presenta aproximadamente en el 1% de los embarazos sin complicaciones, aumentando a aproximadamente un 15-20% en embarazadas diagnosticadas con preeclampsia/eclampsia. Se presenta con mayor incidencia en pacientes que cursan el tercer trimestre del embarazo (semana 27 a 37) en un 70%, aunque en algunos casos puede desarrollarse durante el puerperio, con una edad promedio entre 25-30 años multíparas y de raza blanca. La mortalidad materna depende de las complicaciones de dicho síndrome que oscila entre el 1-25% y la mortalidad perinatal es del 40%. Si llegase a existir coagulopatía la mortalidad materna y perinatal aumentan a un 50%. (1)

Las pacientes con síndrome de HELLP tienen sintomatología similar a pacientes que presentan preeclampsia. El cuadro clínico se presenta por lo general con dolor epigástrico o en hipocondrio derecho acompañado de ictericia en el 90% de los pacientes, pueden haber síntomas inespecíficos como cefalea, alteraciones visuales, náuseas y vómitos. Dado que este síndrome es una coagulopatía principalmente las pacientes presentan también anemia, alteraciones plaquetarias que provocan síntomas como sangrado de mucosas, hematuria, hemorragias petequiales, equimosis. El 5% de las alteraciones hemorrágicas pueden llegar a ser mortales tanto para la madre como para el feto. (2)

La fisiopatología de esta enfermedad ocurre por infiltración inadecuada de células de citotrofoblasto en las arterias espirales que provocará estrechez y flujo placentario inadecuado con disfunción trofoblástica. La isquemia placentaria provoca disfunción en el endotelio vascular femenino con aumento de endotelina y tromboxano A<sub>2</sub>, disminución de agentes vasodilatadores (óxido nítrico y angiotensina II). Los cambios ateroscleróticos en las arterias espirales provocan vasculopatía decidual hipertrófica, lesión común en insuficiencias placentarias. Esto se traduce en restricción de crecimiento intrauterino y preeclampsia. (9) La aparición de vasculopatía decidual hipertrófica está relacionada con un cuadro clínico de peor pronóstico, mayor alteración en la presión arterial, mayor daño renal y muerte perinatal. El endometrio uterino sufre cambios estromales que predisponen a mala implantación y aumentan el riesgo de desarrollo de preeclampsia.

El desequilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras provoca agregación plaquetaria cada vez mayor. La falta de oxígeno que ocurre en la placenta es un principal factor en la patogénesis de la preeclampsia. Lo que ocurre es que durante las fases temprana de la implantación el saco gestacional necesita una demanda de oxígeno baja para favorecer la proliferación trofoblástica.(10) Este trofoblasto se une el blastocito a las arterias espirales de la madre que posteriormente colapsan, lo que predispone a la formación de espacios intervelllosos donde llegara mayor aporte sanguíneo por parte de la madre, por ende una mayor demanda de oxígeno generando estrés oxidativo y diferenciando a los trofoblastos a un nuevo

fenotipo mucho más invasivo. Los marcadores HIF (Hypoxia-inducible factors) 1 $\alpha$  y 2 $\alpha$  se elevan en los trofoblastos de mujeres con preeclampsia.

La sobre expresión de HIF-1 $\alpha$  se relaciona con hipertensión, proteinuria y restricción del crecimiento intrauterino. La vida media de las plaquetas en el Síndrome de HELLP es menor (3 días) y su disfunción en la membrana provocará liberación de ácido araquidónico que provocará vasoconstricción y por ende mayor agregación plaquetaria acelerando el proceso de destrucción de las mismas. A nivel hepático también hay afección, ocurre hemorragia subcapsular y en casos extremos ruptura hepática. El daño hepático ocurre por depósitos de fibrina anormales en los sinusoides hepáticas que puede evolucionar en necrosis periportal. Esto justifica la elevación de enzimas hepáticas, una de ellas la AST, indispensable en el estudio que realizará ya que es tomada como parámetro primordial en el score APRI. Los depósitos de fibrina pueden obstaculizar el flujo sanguíneo provocando distensión del hígado, que explica el dolor en epigastrio o hipocondrio derecho. (5)

Últimamente se ha propuesto un papel importante que desempeñan los MicroARNs, como potenciadores para expresar genes, participan además en procesos fisiopatológicos asociados a angiogénesis, adhesión y actividad celular inmune. Se trata de estructuras de una hebra (compuesta de 22 nucleótidos) de moléculas de ARN, no trasladan proteínas. Estos microARN durante el embarazo regulan la invasión de células trofoblásticas y angiogénesis (regulando expresión de genes como VEGF, sFlt-1, HIF-1 $\alpha$ ). Se asocia además a mayores complicaciones cardiovasculares y cerebro vasculares en embarazos diagnosticados con preeclampsia. Existen patrones específicos de expresión de microARNs encontrados en placenta materna como miRNA-185a -5p, el cual juega un papel importante ya que actúa como antiproliferador, induce a la apoptosis, inhibe el ciclo celular y además inhibe la invasión trofoblástica inhibiendo la actividad de las metaloproteasas 2 y 9. (8-9-10)

La hemólisis es un signo muy común en este síndrome, su causa se debe a una anemia hemolítica microangiopática. Se cree que el daño causado en los eritrocitos es porque el endotelio vascular está afectado y por los abundantes depósitos de fibrina en las paredes de los vasos sanguíneos (11-12).

La descomposición de eritrocitos en fragmentos más pequeños da como resultado a los esquistocitos, que son hematíes maduros de tamaño y forma irregular debido al proceso hemolítico que sufren los glóbulos rojos. Una característica muy común de estos pacientes con síndrome de HELLP, es que en el frotis de sangre periférica es que los esquistocitos se presentan hasta en un 80%. A diferencia de otras patologías que tienen un recuento mucho menor de estas estructuras hemáticas. (10-13). Por otro lado, estos eventos que ocurren en el síndrome, tal como la hemólisis, pueden ser explicados por una respuesta inflamatoria de tipo sistémica que está iniciada por una mala función de las células que conforman el endotelio. La activación de este sistema endotelial produce respuestas anormales debido a procesos como la microangiopatía hemolítica, que puede ir de la mano con necrosis del parénquima hepático. Esto desencadenará un aumento en plasma de la AST y de la alfa glutatuión S transferasa 1-1, que son marcadores de daño celular. (14-15)

En las complicaciones del síndrome de HELLP encontramos que la más común de estas es la hemorragia y existen otras como ceguera cortical, ruptura hepática, edema cerebral. Se debe sospechar de hemorragia cuando hay aumento de la presión sistólica 30mmHg y 15mmHg en la presión diastólica. Las complicaciones son más comunes en las etapas tempranas del tercer trimestre y las primeras horas del puerperio hasta 7 días después. Las complicaciones más comunes en etapa de puerperio son Insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. La hemorragia hepática es una complicación mortal poco común 1 cada 15,000 mujeres. Estas presentan cuadro clínico caracterizado por dolor en epigastrio y shock. En preeclampsia no tratada las complicaciones hemorrágicas sobresalen, pero tienen un pronóstico de recuperación luego del parto. (2)

El diagnóstico se realiza relacionando la clínica del paciente con parámetros de laboratorios. Se debe solicitar estos exámenes de laboratorios a pacientes que presenten dolor en hipocondrio derecho acompañado con ictericia independientemente que presenten o no presiones elevadas. Los principales parámetros que se deben analizar son hematocrito, LDH, enzimas hepáticas, bilirrubinas. Un hallazgo importante en estos pacientes con síndrome de

HELLP es esquistocitos en frotis de sangre periférica lo cual es sugestivo de hemólisis (6). Las enzimas hepáticas se afectan sobre todo la aspartato aminotransferasa (AST) con niveles  $\geq 70$  UI/L, muy importante en este estudio, ya que es un parámetro que se toma en cuenta en el APRI score. La escala de Mississippi utilizada para clasificar el síndrome de HELLP en tres categorías teniendo en cuenta el número total de plaquetas, mientras menor sea el número total de plaquetas mayor será la severidad de las complicaciones de esta enfermedad. Existe otra escala de Tennessee la cual clasifica al síndrome de HELLP como completo o verdadero si cumple los siguientes criterios: Trombocitopenia  $\leq 100\ 000$ /ml, LDH  $\geq 600$  UI/L y AST  $\geq 70$  UI/L. En algunos casos dicho síndrome se presenta de manera atípica donde puede no haber hemólisis (ELLP) y existe solo aumento de enzimas hepáticas y bajo conteo de plaquetas o puede haber solo bajo conteo plaquetario con enzimas hepáticas en niveles normales (2).

El parto es el tratamiento definitivo para los casos más graves, debe considerarse el esquema de maduración pulmonar de inmediato. En casos leves a moderado se recomienda vigilancia a partir de la semana 34. Es necesario el uso de antihipertensivos como hidralazina para control inmediato de presión, nifedipino para control a corto plazo y labetalol para control a largo plazo en casos que sea mandatorio. El uso de corticoides controla la producción de plaquetas, modificando la activación plaquetaria en el bazo. La plasmaféresis se realiza en casos que la paciente tenga elevación exagerada de bilirrubinas, creatinina, trombocitopenia grave y en casos que el síndrome persiste más de 72h después del parto. (2). Si bien no hay tratamiento definitivo para la preeclampsia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone administrarse dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) con una dosis de 75-100mg desde la semana 12 de gestación. Según Tong et al concluyó que para que AAS tenga efecto positivo en mujeres con mayor riesgo a desarrollar preeclampsia la dosis debe ser mayor a 100mg y debe instaurarse a partir de la semana 16. (8-9). Otras medidas preventivas como uso de magnesio, vitamina C, D, E han sido propuestas pero no han demostrado beneficio alguno frente a preeclampsia. El calcio ha demostrado eficacia frente a partos pre-términos pero en lugares donde la ingesta de calcio es baja  $<600$ mg/día

como en países subdesarrollados o países en vías de desarrollo. En estos casos la OMS recomienda ingesta de 2g de Calcio al día. (13).

El pronóstico de las mujeres cuyos embarazos fueron complicados por este síndrome depende casi en su totalidad del diagnóstico precoz de este trastorno como del enfoque terapéutico. Las funciones del organismo afectadas en el transcurso del embarazo por el síndrome de HELLP se ven restauradas al pasar el tiempo hasta el punto que llegan a su estado basal de salud. Así mismo, los valores de AST y LDH se normalizan. Los trastornos psiquiátricos van de la mano con este síndrome, ya que gran cantidad de pacientes sufre ansiedad o depresión. Están relacionados con estadías hospitalarias prolongadas o muerte del producto. (2-7)

En el caso de las mujeres que presentan coagulación intravascular diseminada (CID) se observó que pueden tener una resolución retrasada e incluso deterioro de la salud en el periodo posparto. También se demostró que existe un 33% de incidencia de hipertensión en estas personas. Con respecto a la recurrencia, los valores pueden ir de 3% a 27%. Si la mujer tiene historia de recurrencia de síndrome de HELLP, el riesgo de trastornos hipertensivos en las siguientes gestas crece de manera sustancial. Los trastornos de la coagulación, de tipo cardiopulmonar, hepático y gastrointestinales son los que mayor incidencia tienen en la muerte materna pudiendo ser del 1 y 24% de los casos afectados con HELLP. (2)

La prevención es importante tener en cuenta las medidas que ayuden a retrasar el progreso de y detectar de manera temprana esta enfermedad. La prevención primaria consiste en un control prenatal adecuado, en las semanas que corresponden puede detectar alguna anomalía tanto de la madre como del feto que sean sugestivas de síndrome de HELLP. La prevención secundaria juega un papel importante el criterio médico, en pacientes donde tengan una alta probabilidad de desarrollar síndrome de HELLP, ya sea por genética o factores de riesgo como obesidad, nuliparidad, deberán de vigilarse de cerca de tal manera que se puedan identificar los síntomas de manera precoz para empezar tratamiento temprano y evitar complicaciones que pueden ser mortales tanto para la madre como para el feto. (2)

Este estudio busca implementar una nueva herramienta diagnóstica/preventiva para la severidad de esta enfermedad, relacionando el APRI score como una herramienta predictora del síndrome en estadios temprano, de tal manera que ayude a médicos a tomar medidas tempranas para poder tratar a pacientes en estadios tempranos reduciendo la mortalidad tanto como para la madre como para el feto. (15)

#### **4.1.2 Fibrosis hepática y APRI score**

El virus de la hepatitis C (VHC) es uno de los patógenos que afectan de forma muy común al ser humano. Es considerado un problema de salud pública a nivel mundial, ya que tiene graves consecuencias en el estado de salud. El desenlace más común de estas infecciones crónicas son la cirrosis (10%-20%) y el carcinoma hepatocelular (1%-5%). El VHC es un virus de la familia de los flavivirus del gen hepacivirus. La transmisión se da por vía hematogena, siendo las más comunes, el uso de drogas de abuso inyectable, transfusiones de sangre, trasplantes de órganos o la reutilización de implementos médicos sin su adecuada esterilización. Aproximadamente más de 100 millones de personas a nivel mundial están infectadas y se infectan de 2 a 3 millones por año (18). La cirrosis producida por este virus es una de las causas más comunes de trasplante hepático en gran cantidad de países. En general esta patología es un proceso necrótico e inflamatorio del parénquima hepático. (19)

Está descrito que este virus daña las células del parénquima hepático, pero el mecanismo exacto todavía está en revisión. Lo que se cree hasta ahora es que las células se ven afectadas por la respuesta inmune de la persona. Esta teoría tiene su base en que los pacientes inmunocomprometidos presentan daños mínimos e incluso ausencia de daños hepáticos. La recurrencia de hepatitis C en pacientes con trasplante hepático es un suceso muy común puede llegar hasta a un 30% de casos. En el hígado se encontrará un infiltrado linfocitario de células T CD8+, CD4+, NK y células T reguladoras para mediar la replicación del virus. La fibrosis hepáticas es causada por diferentes células inflamatorias que secretan citoquinas y quimiocinas que van a hacer que las células hepáticas estrelladas iniciando el mecanismo de secreción de colágeno. (20)

Estas células estrelladas hepáticas son aproximadamente el 15% de todas las células que conforman el tejido hepático. Tienen como función primaria el almacenamiento y la homeostasis de la vitamina A. Las células estrelladas se encargan de contribuir en la homeostasis de la matriz extracelular realizando funciones como regular el flujo sanguíneo en capilares sinusoidales, producción de apolipoproteínas, prostaglandinas y diversos factores de crecimiento. Su localización va a ser en el espacio de Disse, entre los hepatocitos y las diferentes células endoteliales que forman los capilares sinusoidales. Cuando el hígado recibe agresión de cualquier tipo (pudiendo ser viral o toxinas) estas células reciben información de los diferentes tipos de células afectadas y proceden a activarse y a provocar una transdiferenciación en una especie de miofibroblastos para producir células productoras de MEC, así generando una cicatriz temporal en el sitio afectado. (21).

La fibrosis hepática puede ser consecuencia de un sin número de causas en las cuales se ve afectado el parénquima hepático. Una de ellas, es la infección por Hepatitis C. La forma crónica puede cursar con fibrosis hepática y tener un desenlace de peor pronóstico. Este cambio del contenido histológico a nivel hepático puede se produce por la acumulación excesiva de matriz extracelular sin el correcto remodelado de la arquitectura normal de este órgano. Las proteínas que van a estar aumentadas en esta complicación por lo general son las colágenas tipo I, que son depositadas por las células estrelladas como consecuencia de la activación de factores como el factor de necrosis tumoral alfa, factores transformadores beta y alfa. En la actualidad se sabe que estas células estrelladas participan en un 80% del proceso fibrótico. (21)

Existen antecedentes de este estudio en el 2019, Sasmaz et al, realizaron un estudio llamado: "Aspartate-aminotransferase to platelet ratio index score for predicting HELLP syndrome" en el que hablaban sobre la escasez de criterios diagnósticos y de exámenes para predecir este síndrome que puede causar mortalidad materno-fetal. Por lo que en el estudio se buscó determinar el índice APRI score como diagnóstico del Síndrome de HELLP en el que se analizó 164 pacientes divididas en dos grupos, uno que eran las pacientes con Síndrome de HELLP y otro un grupo control de mujeres sin dicho síndrome.

Como resultado de esta investigación, se concluyó que el índice de APRI score tiene un valor predictivo muy alto comparado. (5)

En el año 2003 se describió el índice APRI score como un factor predictor para fibrosis hepática el cual consistía en un procedimiento simple, no invasivo y sin ningún tipo de riesgo hacia la persona estudiada. Este método fue descrito por Chun-Tao Wai en dicho año en su artículo "A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C", en el cual se habla sobre los distintos métodos para detectar la histología hepática en pacientes con hepatitis C. en este estudio se llegó a determinar que a diferencia de los otros métodos y del catalogado como "gold standard" para la determinación histológica, la utilización de dos marcadores biométricos como el aspartato aminotransferasa y el nivel de plaquetas en una simple ecuación podían servir como predictor de fibrosis y cirrosis en estos pacientes con un bajo margen de error. En este estudio se estimó un rango el cual permitía predecir la presencia o ausencia de fibrosis hepática, si era menor o igual a 0.5 se consideraba como un valor predictor de ausencia y mayor de 1.5 como valor predictor de presencia de fibrosis. Con respecto a cirrosis, se determinó que un valor menor a 1 predecía ausencia y un valor mayor a 2 presencia de cirrosis (1)

Inicialmente el índice entre aspartato amino transferasa y el nivel de plaquetas, APRI en inglés, fue descrito como un marcador que tenía utilidad para predecir el nivel de fibrosis hepática y de cirrosis en infectados por hepatitis-C. Pero últimamente se han demostrado otras utilidades para este índice, tal como la mortalidad asociada a trastornos ocasionados por el consumo excesivo de alcohol. Existen ciertos hallazgos que han puesto la utilidad de este índice en duda, pero a pesar de esto, sigue siendo un marcador muy interesante para determinar el pronóstico de este tipo de enfermedades ya mencionadas, razón por la cual este método es muy utilizado. Lo interesante de este índice es que es un método simple, totalmente invasivo y muy práctico que permite a los profesionales de la salud determinar los cuidados y cómo puede ir encaminada la evolución de los pacientes. (16)

A pesar de que este índice generalmente se lo utiliza para pronosticar el nivel de cirrosis o fibrosis hepáticas en pacientes infectados por VHC, se han registrado otros usos como por ejemplo una cifra elevada resultante de la ecuación para conseguir este índice ha sido asociada al incremento de mortalidad en los pacientes VIH en un país Africano. En este caso, los pacientes con fibrosis hepática tuvieron un porcentaje más elevado (50%) de muerte al obtener un índice alto que los que tenían un APRI normal. Este método de pronosticar de forma simple y no invasiva si bien ha superado las expectativas de muchos, todavía no está consolidado como una forma 100% eficaz de predecir la mortalidad en pacientes con trastornos hepáticos y VIH. (22).

Conociendo ya el uso del APRI score y los parámetros que estudia podemos concluir que tanto enfermedades hepáticas per se tales como: hepatitis c, patología en la cual van a ocurrir diferentes respuestas inmunes debido a la replicación del virus dentro del hígado siendo este proceso el causal del daño del parénquima hepático y un evento gatillo para la respuesta inmune. Se secretan citocinas y quimiocinas, las cuales van a activar a las células estrelladas hepáticas que comenzarán el proceso de reparación celular concluyendo en cirrosis o fibrosis (pudiendo ser temporal) de dicho órgano. Con respecto a las enzimas hepáticas, en esta patología pueden fluctuar entre valores elevados o valores basales. La cirrosis tiene como uno de sus causas más comunes la infección por hepatitis c, por lo tanto los procesos fisiopatológicos y cambios estructurales en el órgano son prácticamente los mismos. Es justificable también que en pacientes que presentan Síndrome de HELLP pueda utilizarse el APRI score como predictor del desarrollo de la enfermedad, ya que ocurre a nivel hepático hemorragia subcapsular y ruptura hepática. El daño hepático ocurre por depósitos de fibrina anormales en los sinusoides hepáticas que puede evolucionar en necrosis periportal, que provoca alteración de las enzimas hepáticas. (19-17-5)

## **4.2 Justificación**

Según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, de cada 1000 embarazos aproximadamente 3 cursan con Síndrome de HELLP. De estos, 1-2% tienen muerte materna y de 10-35% culminan en muerte fetal. El Síndrome de HELLP es un síndrome dramático que complica el embarazo y puede provocar falla multiorgánica y ruptura hepática. En un 27% de los casos, este síndrome puede recurrir. Hasta la fecha de hoy no existen criterios predictivos que permitan optimizar su diagnóstico. Este estudio tiene relevancia ya que va a aportar datos reales sobre el APRI score. Se ha elegido este tema, ya que pretende aportar con datos científicos sobre el real valor predictivo del APRI score para el diagnóstico de gestantes con Síndrome de HELLP.

## CAPÍTULO V: METODOLOGÍA

---

### **5.1 Materiales y métodos**

Estudio observacional, retrospectivo, analítico y comparativo. Caracterizado por la Revisión de historias clínicas de las pacientes ingresadas al Hospital de la Mujer Alfredo Paulson que hayan tenido el diagnóstico con Síndrome de HELLP durante el periodo de Enero del 2018 a Enero del 2021. El universo fue 150 pacientes de las cuales 107 cumplían con las características clínicas del síndrome estudiado.

### **5.2 Criterios de inclusión**

Pacientes embarazadas que ingresaron con diagnóstico de Síndrome de HELLP al Hospital de la Mujer Alfredo Paulson durante el periodo de Enero de 2018 a Junio de 2021. Las pacientes fueron registradas a la base de datos de estadística del Hospital.

### **5.3 Criterios de exclusión**

Pacientes embarazadas que ingresaron al Hospital de la Mujer Alfredo Paulson durante el período de Enero de 2018 a Enero de 2021 que presentaron otras condiciones médicas que podrían haber alterado los niveles de las enzimas hepáticas o los niveles plaquetarios, que condicionen a que la muestra no sea creíble.

### **5.4 Variable independiente**

APRI score

### **5.5 Variable dependiente**

Complicaciones maternas, Complicaciones neonatales, Escala de Mississippi.

## CAPÍTULO VI: RESULTADOS

---

Esta investigación incluyó pacientes embarazadas diagnosticada con síndrome HELLP según la base de datos estadística del hospital de la mujer Alfredo Paulson durante el periodo comprendido desde enero del 2018 a enero del 2021, de esta población, por motivos intrínsecos de la investigación fueron excluidos aquellos casos que presentaban condiciones médicas subyacentes que alteraban los valores normales de plaquetas y enzimas hepáticas, lo cual pudieran condicionar los resultados del estudio, dejando una población total de 107 participantes.

Los datos de laboratorio de interés para el estudio son aquellos que indican daño tisular (enzimas hepática y LDH) y el conteo plaquetario, entre ellos se reportaron valores promedios de TGO/AST y TGP/ALT de 384 y 249 UI/L respectivamente, tomando en cuenta que los valores de laboratorio máximos normales para estas moléculas son de 40 UI/L para la TGO y 50 UI/L para la TGP se podría concluir que el promedio de valores se encuentra elevado en esta población, en lo que respecta al LDH se muestra con un promedio de 948, encima de los valores máximos permitidos de 350, y finalmente el número de plaquetas medio es de 101 mil por mm<sup>3</sup>, cuya media es inferior a los valores mínimos normales.

Tabla 1. Tabla de características de la población estudiada.

	<b>X</b>	<b>min-max</b>
Edad materna	28	16-43
Edad Gestacional	35	26-40
TGO	384	24-3077
TGP	249	14-2544
Plaquetas	101	21-303
LDH	948	185-6181
<b>Síntomas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Neurológicos	87	81,31
Epigastralgia	88	82,24
Edema	38	35,51
Náusea y vómitos	9	8,41
<b>Factores de riesgo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
HTA crónica	3	2,8
>35 años	21	19,63
Nuliparidad	34	31,77
Preeclampsia previa	10	9,35
<b>Complicaciones maternas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Insuficiencia renal aguda	23	21,50
Edema agudo de pulmón	3	2,80
Desprendimiento prematuro placenta	18	16,82
Ruptura hepática	5	4,67
Coagulación intravascular diseminada	1	0,93
Hemorragia uterina	32	29,91
SDRA	1	0,93
Hipotonía uterina	15	14,02
Eclampsia	15	14,02
<b>Complicaciones neonatales</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Prematuridad	64	59,81
PEG	35	32,71
AEG	61	57,01
GEG	7	6,54
Ingreso a UCIN	33	30,84

**Fuente:** Hospital Alfredo G. Paulson

**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egüez

**TGO:** aspartate aminotransferase (AST)

**TGP:** alanino aminotransferasa (ALT)

**LDH:** lactato deshidrogenasa

**SDRA:** Síndrome Distress respiratorio del adulto.

**PEG:** Pequeño para edad gestacional

**AEG:** adecuado para edad gestacional

**GEG:** grande para edad gestacional

**UCIN:** Unidad de cuidados intensivos de neonatos.

**Interpretación:** La edad media de la población de análisis fue de 28 años y una desviación estándar de 5.81 años en relación a la media, mientras que el rango de edad registraba un mínimo y un máximo de edad de 16 y 43 años respectivamente, de las cuales un 80.37% correspondía a mujeres con edades inferiores a 35 años, siendo el restante 19,63% de una edad superior (el cual se ha mostrado como un factor de riesgo importante para el desarrollo de esta condición según estudios previos). En lo que respecta a la edad gestacional de presentación del trastorno, se observó una media de 35 semana de gestación (SG) con una desviación estándar de 3.23 SG con relación al promedio, los límites mínimos y máximos corresponden a 26 y 40 SG respectivamente.

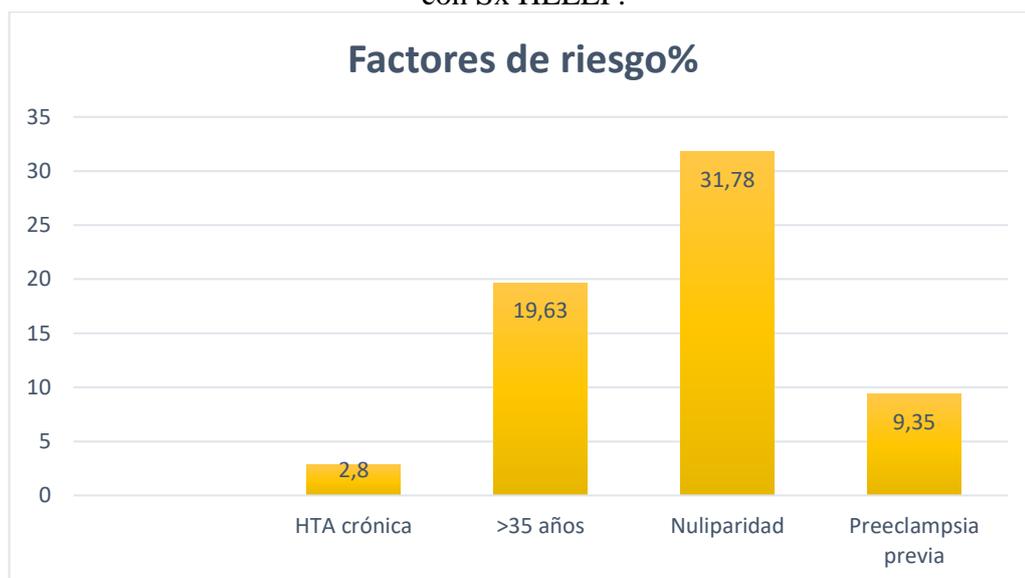
Se utilizó una prueba de correlación para probar que las variables se comportan de manera independiente para determinar si es que el APRI score es afectado por el número de complicaciones tanto maternas como neonatales. Se utilizó la prueba de correlación de Spearman ya que las variables utilizadas son variables que tienen distribución no paramétrica, es decir no se asemejan a la distribución normal. (Ver anexo 2).

La Asociación positiva tuvo un tamaño de efecto de una baja magnitud (Spearman's rho 0.25,  $p < 0.01$ ), Esto quiere decir que mientras mayor complicaciones maternas presente la paciente, mayor será el APRI score en un 25%. Para verificar si existe una relación entre el número de complicaciones maternas y el APRI score se realizó prueba de Kruskal-Wallis. El test mostró que si existe una diferencia significativa entre los grupos  $\chi^2 (4) = 19.867$ ,  $p = 0.0005$ , ya que la hipótesis indica que el número de complicaciones maternas es diferente o cambia de acuerdo al APRI score. (Ver anexo 3 y 4).

Para la correcta interpretación de los datos de mayor relevancia en la investigación se detalla que el APRI SCORE demuestra un valor que puede ser clasificado dentro de tres categorías jerárquicas, en donde un estrato superior representa un peor pronóstico en el individuo evaluado, la escala de MISSISSIPPI también comparte una escala de tres grados, sin embargo, esta diverge en que el peor pronóstico lo representa una categoría de rango inferior, en vez del superior. La principal relación existente en el estudio fue

existencia de una correlación negativa fuerte (Spearman's rho  $-0.0728$ ,  $p < 0.01$ ) entre la valoración del APRI SCORE y la escala de MISSISSIPPI. (Ver anexo 5). En lo que respecta al pronóstico de complicaciones perinatales de la técnica se reportó no existe una relación entre APRI score y complicaciones neonatales, es decir se rechaza la hipótesis de que son variables independientes. (Ver anexo 6).

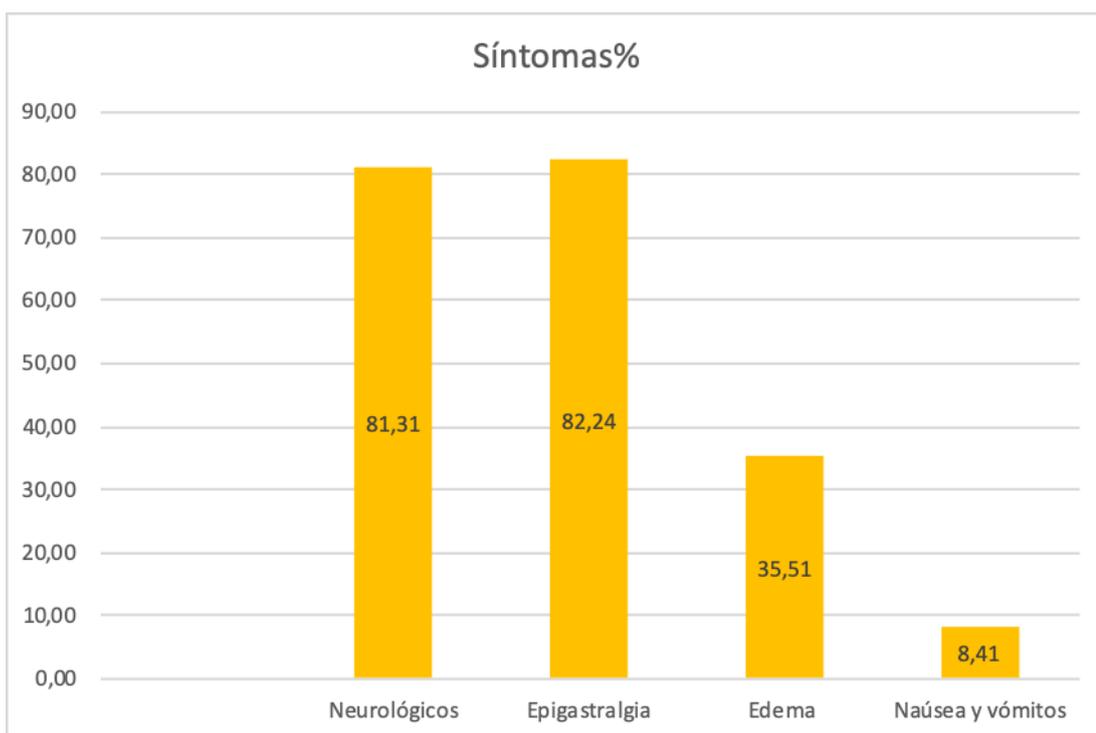
Gráfico 1. Porcentaje de factores de riesgo presentes en las pacientes diagnosticadas con Sx HELLP.



**Fuente:** Hospital Alfredo G. Paulson  
**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egüez  
**HTA:** Hipertensión arterial

**Interpretación:** Según el análisis epidemiológico de las participantes se pueden identificar importantes factores de riesgo relevantes en esta población, entre los que se destaca la elevada prevalencia de nuliparidad, cuyos valores alcanzan el 31,78% del total de datos, en segundo lugar, con una notable diferencia, se presenta en un 19,63% de casos a una edad por encima de 35 años, dejando con menor magnitud el historial de preeclampsia previa e hipertensión arterial crónica, con valores de 9,35% y 2,8% del total de la población respectivamente.

Gráfico 2. Porcentaje complicaciones síntomas presentes en pacientes diagnosticadas con Sx HELLP.

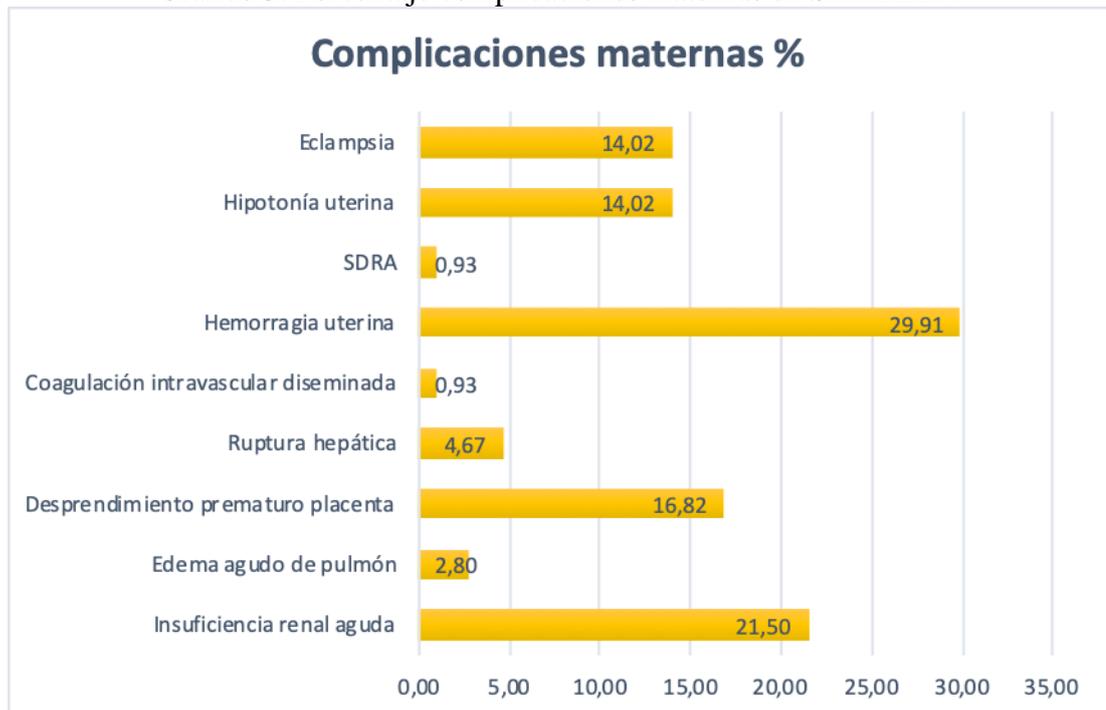


**Fuente:** Hospital Alfredo G. Paulson

**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egüez

**Interpretación:** Entre las características clínicas de este grupo se destaca la elevada proporción de pacientes con epigastralgia y sintomatología neurológica con valores correspondiente al 82,24% y 81,31% respectivamente, es de notar que no existe una diferencia notable entre ambos datos, por lo cual se consolidan como las manifestaciones predominantes de esta población, posterior a ello se reporta edema en el 35,51% de pacientes, dejando con una frecuencia de aparición menor a los casos de náusea y vómitos que apenas constituyen el 8,41% del grupo.

Grafico 3. Porcentaje complicaciones maternas en Sx HELLP.



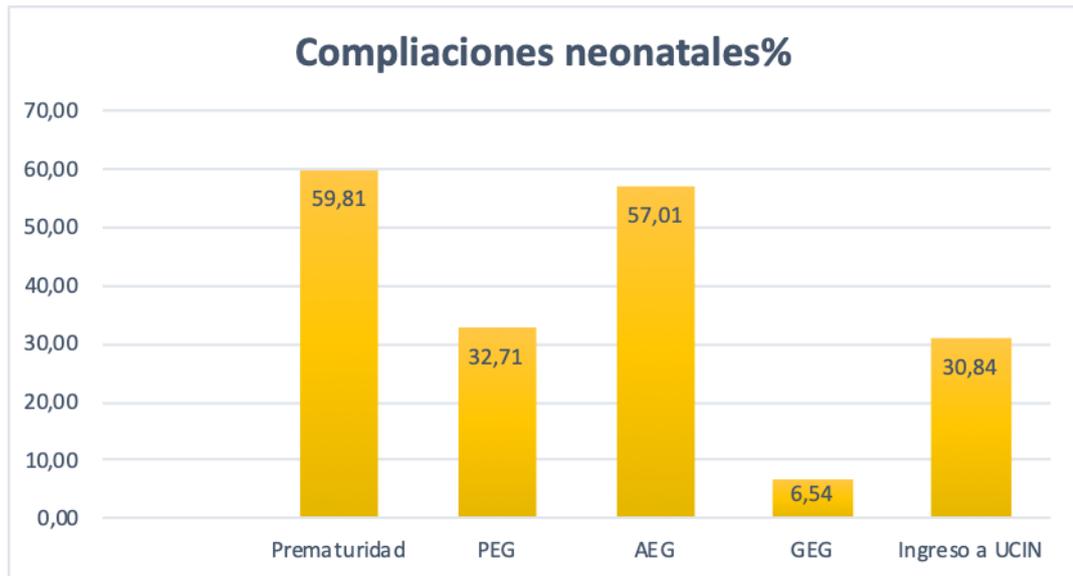
**Fuente:** Hospital Alfredo G. Paulson

**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egúez

**SDRA:** Síndrome Distress respiratorio del adulto.

**Interpretación:** Entre las complicaciones obstétricas maternas que representan especial relevancia en el grupo de estudio se destaca la hemorragia uterina con un 29,91% de incidencia, seguido de este la insuficiencia renal aguda también representa una complicación frecuente con un valor del 21,5%, otros eventos relevantes fueron la hipotonía uterina y eclampsia que comparten el 14.02%, y la ruptura hepática con un 4.67%, finalmente las complicaciones menos frecuentes, pero a su vez de mayor severidad se encuentra el edema pulmonar agudo con un 2,8%, la coagulación intravascular diseminada y el síndrome de distrés respiratorio del adulto, ambos compartiendo un 0,93% en la población.

Gráfico 4. Porcentaje complicaciones neonatales en Sx HELLP.



**Fuente:** Hospital Alfredo G. Paulson

**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egüez

**PEG:** Pequeño para edad gestacional

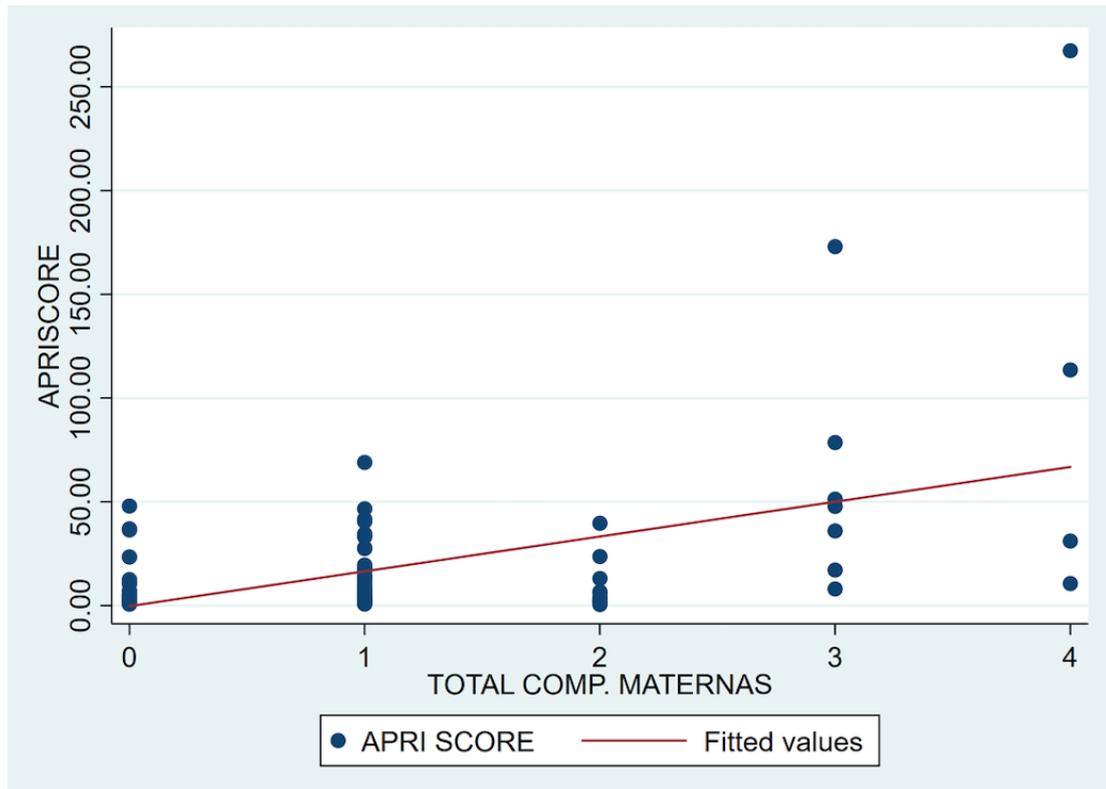
**AEG:** adecuado para edad gestacional

**GEG:** grande para edad gestacional

**UCIN:** Unidad de cuidados intensivos de neonatos.

**Interpretación:** Como punto final de la descripción clínica de la población se destacan los resultados perinatales de la enfermedad, en donde el 59,81% de los neonatos fueron recibidos con prematuridad, lo cual es importante debido al riesgo que conlleva en la causalidad de ciertas patologías, en lo que respecta a los rasgos biométricos de los RN, la mayor parte de ellos se presentaba con un peso adecuado para la edad gestacional (57,01%), el segundo lugar lo ocupan aquellos pequeños para la edad gestacional (32,71%) y finalmente aquellos grandes (6,54%), los casos más complicados que requieren internación en la unidad de cuidados intensivos neonatales represento el 30,84% de los casos.

Gráfico 5. Gráfico de dispersión entre APRI score y complicaciones maternas.



**Fuente:** Hospital Alfredo G. Paulson  
**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egüez

**Interpretación:** Este gráfico muestra las pacientes con el puntaje de APRI score, y la relación que tienen entre ellos se puede mostrar que tienen una correlación positiva. El gráfico muestra además la dispersión de los datos tomando referencia la variable independiente (APRI score) y el número de complicaciones maternas presentadas.

## CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN

---

Como resultado final del análisis estadístico desarrollado sobre esta población de estudio, se pudo determinar una importante utilidad diagnóstica de la puntuación APRI para el diagnóstico de mujeres que cursen con el síndrome HELLP, conclusión que se establece por su fuerte correlación existente con la escala de MISSISSIPPI, la cual corresponde a la herramienta diagnóstica más sensible en la actualidad para la identificación de este trastorno, a pesar de que esta escala permite una importante clasificación categórica de la magnitud de anomalías analíticas de vital relevancia en el cuadro clínico, el score APRI demostró una baja correlación entre sus valores y la aparición de complicaciones maternas, esto sugiere la existencia de otros parámetros clínicos o moleculares de mayor relevancia en el desarrollo de complicaciones maternas, al menos en el contexto epidemiológico estudiado, en lo que respecta a la detección de complicaciones perinatales, esta escala tiene una ausencia total de asociación con dichos trastornos.

En lo que respecta a estudios previos, un estudio turco de casos y control demostró diferencias significativas del valor APRI promedio en la población con síndrome HELLP con relación a embarazadas libres de la enfermedad, información que coincide que los resultados obtenidos en nuestro estudio (5), se realizó un análisis de correlación estadística entre el score APRI con la escala de MISSISSIPPI ya que plantean estimar el riesgo de complicaciones en las pacientes con síndrome HELLP aunque se demostró una elevada concordancia entre dichas pruebas, el valor predictivo del score APRI para detectar complicaciones no tuvo una correlación fuerte en el estudio, esto quizás se deba a limitaciones intrínsecas del diseño de estudio, por lo que sería importante la apropiada valoración de dicho fenómeno para obtener conclusiones significativas a partir de esta observación.

Es importante destacar que las manifestaciones clínicas más frecuentes del síndrome en nuestra población son el dolor en cuadrante abdominal superior derecho y las manifestaciones neurológicas. En un estudio realizado a lo largo de 10 años, se pudo evaluar a pacientes con diagnóstico de síndrome de HELLP (teniendo en cuenta las diferentes clases según la escala de

MISSISIPPI), Rimaitis y Grauslyte pudieron concluir que las manifestaciones clínicas que tuvieron una mayor incidencia a lo largo del estudio fueron las de tipo neurológico, seguidas de náuseas y vómitos teniendo en tercer lugar a la cefalea (23). A diferencia del estudio citado anteriormente, las náuseas y vómitos estuvieron presentes en muy pocas mujeres de la muestra evaluada.

En comparación con nuestro estudio, las pacientes tuvieron mayor incidencia de cefaleas y de manifestaciones neurológicas como acúfenos para dejar en tercer lugar a los edemas periféricos. En cuanto a los factores de riesgo más importante dentro de este estudio resalta la nuliparidad en un 31,7% de las pacientes. La mayoría de pacientes observadas eran jóvenes desde el punto de vista de fertilidad, con una edad promedio de 28 años (80,27% menores de 35 años). En un estudio publicado por C.A Kirkpatrick "The HELLP Syndrome" se evidencia que la forma de presentación de este síndrome es variada y se presenta típicamente en mujeres nulíparas de aproximadamente 16 años y en mayor frecuencia en multíparas >35 años de edad. La edad materna en este estudio fue el segundo factor de riesgo más importante con un 19,63%. (24).

Según un estudio realizado por Journal Clinical Medici llamado "Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Managament and the cardiovascular impact on the offspring" clasifica como factor de riesgo más importante haber presentado preeclampsia en embarazos previos e historia de enfermedad hipertensiva. Sin embargo, en este estudio realizado solamente el 9,35% de las pacientes presentaron preeclampsia en previos embarazos y tan solo el 2,85% presentaron Hipertensión arterial. Este mismo estudio realizado por Journal Clinical Medicin incluye otros factores de riesgo importantes como índice de masa corporal (IMC) >35 kg/m, embarazo gemelar y periodo intergenésico (PIG) >10 años, sin embargo dentro de este estudio no se pudieron constatar dichos datos por falta de datos en algunas historias clínicas (25)

La complicación materna más frecuente en nuestro medio fue la hemorragia intrauterina en un [29,9%], mientras que las menos frecuentes fueron el SDRA y la CID [ambas con el 0.93%], está última tiene una destacable diferencia con lo presentado por Garg et al en el año 2009, que se le asigna como la más prevalente con un 40% de su población estudiada, esto podría demostrar la

importante relación que ejercen las características poblacionales con el desarrollo natural de la enfermedad (26). Según ese estudio realizado por Sarah Novotny et al “Acute Kidney injury associated with preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome” la mayoría de pacientes presentó como complicación más común Insuficiencia renal aguda [466 pacientes (14,4%)] (27), por el otro lado en este estudio, la insuficiencia renal aguda fue la segunda complicación más frecuente con 21,5%.

Entre las limitaciones presentes en la investigación se puede destacar el relativamente limitado tamaño de la población de estudio en relación al intervalo de tiempo estudiado, esto puede deberse a la baja prevalencia del trastorno en la población general [0,17-0.85% de todos los embarazos] (6), o bien por las diferencias de accesibilidad médica entre los diversos estratos de nuestra comunidad, otro punto importante a tomar en cuenta es la heterogeneidad de datos clínicos y epidemiológicos presentes en la población, lo cual podría limitar en cierta medida la determinación exacta del alcance que presentan los resultados obtenidos, otras limitaciones de importancia son intrínsecas de la metodología de estudio aplicada. (28)

## CAPÍTULO VIII: CONCLUSIÓN

---

La aplicación del Score APRI presenta cierto grado de utilidad en el pronóstico de complicaciones maternas del síndrome HELLP, sin embargo, este no representa ningún valor predictivo en el desarrollo de complicaciones neonatales.

Este síndrome predomina en el último trimestre del embarazo, en donde la nuliparidad representaba un factor de riesgo significativo para su desarrollo, mientras que las manifestaciones predominantes del cuadro son la epigastralgia junto a la sintomatología neurológica. El Score APRI presenta una alta correlación con la escala de valoración MISSISSIPPI para el diagnóstico y pronóstico del síndrome HELLP en la población.

Las complicaciones críticas (edema agudo de pulmón, CID y SDRA) correspondiente a este cuadro Sindrómico son poco prevalentes en la población, siendo más elevadas aquellas de manejo obstétrico (hemorragia uterina, eclampsia e hipotonía uterina) y clínico general (insuficiencia renal).

Las consecuencias adversas más frecuentemente del síndrome de HELLP en neonatos son la prematuridad en más de la mitad de los casos, que va de la mano con la frecuente tasa de ingreso a UCIN en 1/3 de los casos.

## CAPÍTULO IX: RECOMENDACIONES

---

Se recomienda la realización de estudios de mayor complejidad en una población mucho mayor, a fin de poder determinar con exactitud la precisión que esta prueba de valoración representa en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Es importante examinar las características étnicas y raciales de la población en el desarrollo del síndrome, además se sugiere la valoración predominante del impacto real que esta patología representa en embarazos tardíos (mayores de 35 años), ambos parámetros nos permitirán una determinación más precisa de las características de cuadro a nivel local y regional.

Examinar las diferentes herramientas diagnósticas en virtud de las diferencias clínicas sintomáticas con las que se puedan presentar las integrantes de futuros estudios de investigación.

## Bibliografía

1. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. Agosto de 2003; 38(2):518-26.
2. Bracamonte-Peniche J, López-Bolio V, Mendicuti-Carrillo M del M, Ponce-Puerto JM, Sanabrais-López MJ, Mendez-Dominguez N. Características clínicas y fisiológicas del síndrome de Hellp. *Rev Biomed [Internet]*. 12 de mayo de 2018 [citado 18 de junio de 2020]; 29(2). Disponible en: <http://revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/612>
3. Vigil-De Gracia P, Síndrome HELLP, *Ginecol Obstet Mex* 2015; 83: 48-57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom151g.pdf>
4. Kozic JR, Benton SJ, Hutcheon JA, Payne BA, Magee LA, von Dadelszen P. Abnormal Liver Function Tests as Predictors of Adverse Maternal Outcomes in Women With Preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. Octubre de 2011; 33(10):995-1004.
5. Şaşmaz Mİ, Ayvaz MA, Dülger AC, Kuday Kaykısız EK, Güven R. Aspartate-aminotransferase to platelet ratio index score for predicting HELLP syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*. Marzo de 2020; 38(3):459-62.
6. Ananth C.V., Lavery J.A., Friedman A.M., Wapner R.J., Wright J.D. Serious Maternal Complications in Relation to Severe Pre-Eclampsia: A Retrospective Cohort Study of the Impact of Hospital Volume. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2017; 124:1246–1253. Doi: 10.1111/1471-0528.14384.
7. Guía práctica clínica, MSP. Trastornos hipertensivos del embarazo 2016
8. Huang X., Wu L., Zhang G., Tang R., Zhou X. Elevated MicroRNA-181a-5p Contributes to Trophoblast Dysfunction and Preeclampsia. *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif.* 2019;26:1121–1129. Doi: 10.1177/1933719118808916.

9. Pankiewicz K, Fijałkowska A, Issat T, Maciejewski TM. Insight into the key points of preeclampsia pathophysiology: Uterine artery remodeling and the role of MicroRNAs. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(6):3132
10. Matsubara K, Matsubara Y, Uchikura Y, Sugiyama T. Pathophysiology of preeclampsia: The role of exosomes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2572.
11. Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Miele MT, Limana F, et al. PIGF Immunological Impact during Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8714.
12. Tong S., Mol B.W., Walker S.P. Preventing preeclampsia with aspirin: Does dose or timing matter? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;216:95–97. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.003
13. Peres G, Mariana M, Cairrão E. Pre-eclampsia and eclampsia: An update on the pharmacological treatment applied in Portugal. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018;5(1):3.
14. Agüero Sánchez AC, Kourbanov Steller S, Polanco Méndez D, Ramírez Garita J, Salas Garita F. Actualización y conceptos claves del Síndrome de HELLP. CS [Internet]. 1 de junio de 2020;4(3). Disponible en: <http://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/133>
15. Sánchez SE, Gómez DJ, Morales GV. Preeclampsia severa, eclampsia, síndrome de HELLP, comportamiento clínico. *Rev Fac Med UNAM* . 2005;48(4):145-150.
16. Mao W, Sun Q, Fan J, Lin S, Ye B. AST to Platelet Ratio Index Predicts Mortality in Hospitalized Patients With Hepatitis B-Related Decompensated Cirrhosis: *Medicine.* marzo de 2016;95(9):e2946.
17. Carrillo-Esper R, Rosales-Gutiérrez AO. Anemia hemolítica microangiopática no inmune en preeclampsia-eclampsia. :2.
18. Sánchez DKH. PREECLAMPSIA. *Revista Médica Sinergia.* marzo de 2018;3(Num:3):: 8 – 12.

19. Dhingra S. Liver pathology of hepatitis C, beyond grading and staging of the disease. *WJG*. 2016;22(4):1357.
20. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *WJH*. 27 de febrero de 2018;10(2):186-212.
21. Batista AJH, Candina HJR, Leiseca AB. La multifuncional célula estrellada del hígado y su papel en la fibrosis hepática. :11.
22. Vinikoor MJ, Sinkala E, Mweemba A, Zanolini A, Mulenga L, Sikazwe I, et al. Elevated AST-to-platelet ratio index is associated with increased all-cause mortality among HIV-infected adults in Zambia. *Liver Int*. julio de 2015;35(7):1886-92
23. Rimaitis K, Grauslyte L, Zavackiene A, Baliuliene V, Nadisauskiene R, Macas A. Diagnosis of HELLP Syndrome: A 10-Year Survey in a Perinatology Centre. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. enero de 2019 [citado 16 de abril de 2021];16(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339138/>
24. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg*. 2010;65(2):91–7
25. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring. *J Clin Med*. 2019;8(10):1625.
26. Garg R, Nath MP, Bhalla AP, Kumar A. Disseminated intravascular coagulation complicating HELLP syndrome: perioperative management. *BMJ Case Rep*. 2009;2009(apr16 1):bcr1020081027–bcr1020081027.
27. Novotny S, Lee-Plenty N, Wallace K, Kassahun-Yimer W, Jayaram A, Bofill JA, et al. Acute kidney injury associated with preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:94–9.
28. HELLP syndrome: Understanding and management of a pregnancy-specific Disease

## CAPÍTULO X: ANEXOS

Anexo 1. Tabla de operacionalización de variables

Nombre Variables	INDICADOR	Tipo	RESULTADO FINAL
Edad	Años cumplidos	Numérica discreta	Años de las pacientes ingresadas
APRI score	Exámenes de laboratorio	Cuantitativa continua	<0.5 normal >1.5 alterado
Complicaciones obstétricas	SI o No	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hemorragia obstétrica</li> <li>● Hipotonía uterina</li> <li>● Desprendimiento placentario</li> <li>● Muerte neonatal</li> <li>● Prematuridad</li> </ul>
Plaquetas	Biometría hemática	Cuantitativa continua	150 a 400 × 10 <sup>9</sup> /L
Edad gestacional	Semanas de gestación	Numérica discreta	Semana de embarazo en la que se encuentra al momento de realizarse el diagnóstico
TGO	Examen de laboratorio	Cuantitativa continua	5 y 40 U/L
TGP	Examen de laboratorio	Cuantitativa continua	7 a 35 UI/L

## Anexo 2. Prueba Sesgo y Kurtosis

Skewness/Kurtosis tests for Normality					
Variable	Obs	Pr(Skewness)	Pr(Kurtosis)	adj chi2(2)	joint Prob>chi2
APRISCORE	107	0.0000	0.0000	.	0.0000
TOTALCOMPN~T	107	0.0987	0.0000	32.81	0.0000
TOTALCOMPM~R	107	0.0000	0.0343	18.35	0.0001

**Fuente:** Hospital Alfredo G. Paulson

**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egüez

**Obs:** observación

Anexo 3. Tabla de correlación APRI score y complicaciones maternas.

		APRI SCORE	TOTAL/COMP. MATER
Spearman's rho	Coeficiente de correlación	1,000	<b>,250**</b>
	APRI SCORE		
	Sig. (2-tailed)	.	,009
	N	107	107
	Coeficiente de correlación	<b>,250**</b>	1,000
	TOTAL/COMP.MATER		
	Sig. (2-tailed)	,009	.
	N	107	107

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Fuente:** Hospital Alfredo G. Paulson

**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egüez

Anexo 4. Tabla de Kruskas-Wallis.

TOTALC~R	Obs	Rank Sum
0	32	1504.50
1	52	2738.50
2	12	520.00
3	7	646.00
4	4	369.00

chi-squared = 19.867 with 4 d.f.  
probability = 0.0005

chi-squared with ties = 19.868 with 4 d.f.  
probability = 0.0005

**Obs:** observación

**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egüez

Anexo 5. Tabla de correlación entre APRI score y escala de Mississippi.

		APRI SCORE	Escala Mississippi
APRI SCORE	Coefficiente de correlación	1,000	-,728**
	Sig. (2-tailed)	.	,000
	N	107	107
Escala Mississippi	Coefficiente de correlación	-,728**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	.
	N	107	107

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Fuente:** Hospital Alfredo G. Paulson

**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egüez

Anexo 6. Correlación APRI score con total complicaciones neonatales

		APRI SCORE	TOTAL COMP/NEON AT
Spearman's rho	APRI SCORE	1,000	,058
			,552
		107	107
	TOTAL	,058	1,000
	COMP/NEONAT	,552	.
		107	107

**Fuente:** Hospital Alfredo G. Paulson

**Autores:** Iván Altamirano, Alfredo Egüez



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Altamirano Baquerizo Iván Alfonso**, con C.C: # 0920560588 y **Egüez Cabrebra Rafael Alfredo** con C.C: # 0922910328 autores del trabajo de titulación: **Utilidad del AST to platelet ratio index (APRI score) como predictor del Síndrome de HELLP en embarazadas ingresadas en el Hospital Alfredo Paulson durante el periodo de enero del 2018 a enero del 2021**, previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

**Guayaquil, 01 de mayo del 2021**

f. \_\_\_\_\_

**ALTAMIRANO BAQUERIZO IVAN ALFONSO**

**C.C: 0920560588**

f. \_\_\_\_\_

**EGÜEZ CABRERA RAFAEL ALFREDO**

**C.C: 0922910328**



## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Utilidad del AST to platelet ratio index (APRI score) como predictor del Síndrome de HELLP en embarazadas ingresadas en el Hospital Alfredo Paulson durante el periodo de enero del 2018 a enero del 2021		
<b>AUTOR(ES)</b>	Altamirano Baquerizo Ivan Alfonso Egüez Cabrera Rafael Alfredo		
<b>Revisor(Es)/Tutor(Es)</b>	Dr. Ivan Elias Altamirano Barcia		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Ciencias médicas		
<b>CARRERA:</b>	Medicina		
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b>	Médico		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	1 de mayo de 2021	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	40
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Salud de la mujer		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	APRI score, complications, MISSISSIPI scale, HELLP syndrome, predictor, pregnancy.		
<p><b>Introduction:</b> APRI score is the division between aspartate aminotransferase and platelet level, it corresponds to a biochemical model usually used as a predictor for liver fibrosis and cirrhosis that at present has been associated with HELLP syndrome as a predictor of this pathology. This syndrome is characteristic of elevated liver enzymes, hemolysis, and decreased platelets. <b>Objective:</b> To determine the usefulness of the APRI score in patients with HELLP syndrome and the relationship with maternal and child complications. <b>Methods &amp; Materials:</b> This is an observational, retrospective, analytical and comparative study, in which the clinical records of the patients admitted to the Alfredo Paulson Women's Hospital with a diagnosis of HELLP Syndrome were reviewed during the period from January 2018 to January 2021. <b>Results:</b> A total of 107 patients were studied with a mean age of 28, with a minimum age of 16 and a maximum age of 43. The most frequent maternal complication was uterine bleeding with an incidence of 29.91%, followed by acute renal failure with a value of 23.5 %. 59.81% of the newborns were premature. <b>Conclusion:</b> The application of the APRI Score presented a certain degree of utility in the prognosis of maternal complications of HELLP syndrome; however, it does not represent any predictive value in the development of neonatal complications.</p>			
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593992121038 +593993284225	E-mail: iaaltamiranob@gmail.com eguezalfredo@gmail.com	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):::</b>	<b>Nombre: Ayon Genkuong, Andres Mauricio</b>		
	<b>Teléfono: +593997572784</b>		
	<b>E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec</b>		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>			