

“BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA”

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA



BUAP

**“VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO E ÍNDICE
NEUTRÓFILOS LINFOCITOS COMO
BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE
PREECLAMPSIA”**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. KAREN ABIGAIL ZAMBRANO ZACAULA

ASESOR EXPERTO:

DR. CARLOS SUAREZ QUINTERO

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. ALMA CAROLINA FLORES HERNÁNDEZ



H. PUEBLA DE ZARAGOZA, NOVIEMBRE 2019

**SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA
AUTORIZACIÓN DE TESIS**

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, bajo la dirección del Dr. Carlos Suarez Quintero, la Dra. Alma Carolina Flores Hernández con el título: “Volumen Plaquetario medio e Índice Neutrófilos Linfocitos como biomarcadores predictivos de Preeclampsia” en el periodo de Agosto 2018 a Junio 2019, por la **Dra. Zambrano Zacula Karen Abigail**, hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión y presentación.

ASESOR EXPERTO

**DR. CARLOS SUAREZ QUINTERO
MÉDICO ADSCRITO EN GINECÓLOGO Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL DE LA MUJER
PUEBLA**

ASESOR METODOLÓGICO

**DRA. ALMA CAROLINA FLORES HERNÁNDEZ
MÉDICO ADSCRITO DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA**

**DRA. ELIZABETH GUADALUPE LAUG GARCÍA
JEFA DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA**

**BIOLOGA MARIA DE LOURDES HURTADO HERNANDEZ
COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN**

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicarle este trabajo a mi Dios y Señor Jesús quien nunca me ha soltado de su mano, guiándome día a día, dándome fuerzas para seguir adelante ante los problemas y dificultades, gracias porque por el pude iniciar y concluir esta etapa profesional.

A mi familia por haberme forjado como la persona que soy, motivándome constantemente para alcanzar mis metas, muchos de mis logros se los debo a ustedes. A mi madre por su amor y ayuda incondicional.

A mis maestros de primer año de residencia a la Dra. Atonal, Ortiz, Morales y al Dr. Rivas, por todos los conocimientos y bases que en mi depositaron cuando inicie este camino, por los buenos recuerdos que nunca olvidare, gracias por su ayuda y apoyo incondicional.

A mis asesores el Dr. Carlos Suarez Quintero y a la Dra. Alma Carolina Flores Hernández, por alentarme y ayudarme durante la realización de este trabajo, gracias porque me han marcado siendo parte importante de todo esto.

A mis maestros del Hospital de la Mujer Puebla, que se volvieron una segunda familia, gracias por las experiencias y conocimientos durante estos tres años y por ayudarme en mi formación como especialista.

Y a todos los que consciente o inconscientemente han formado parte de este camino.

INDICE

1.- RESUMEN	5
2.- INTRODUCCIÓN	7
3.- ANTECEDENTES	10
3.1.- ANTECEDENTES GENERALES	10
3.2.- ANTECEDENTES ESPECIFICOS	23
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
5.- OBJETIVOS	29
5.1.- OBJETIVOS GENERALES:	29
5.2.- OBJETIVOS ESPECIFICOS:	29
6.- MATERIAL Y MÉTODOS	30
7.- RESULTADOS	32
8.- DISCUSIÓN	39
9.- CONCLUSIONES	42
10.- BIBLIOGRAFÍA	43

1.- RESUMEN

VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO E ÍNDICE NEUTRÓFILOS LINFOCITOS COMO BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE PREECLAMPSIA

Introducción: La preeclampsia es una complicación grave del embarazo y el puerperio que presenta una frecuencia del 5 al 22% a nivel mundial. Actúa de forma progresiva e irreversible afectando a múltiples órganos y es responsable de una proporción considerable de muertes maternas y perinatales representando un problema de salud pública.

Objetivo: Analizar el Índice Neutrófilos Linfocitos y Volumen Plaquetario Medio como biomarcadores predictivos de Preeclampsia en mujeres con control prenatal en el Hospital de la Mujer Puebla durante el periodo Agosto 2018 - Junio 2019.

Material y Métodos: Estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo, se seleccionaron 152 pacientes que llevaron su control prenatal en el Hospital de la Mujer Puebla durante el periodo Agosto 2018 a Junio 2019, se evaluó biometría hemática en el grupo de casos que fue integrado por 78 mujeres gestantes con diagnóstico confirmado de preeclampsia y en el grupo control de 74 gestantes que cursaron con embarazo normo evolutivo. Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo/negativo del Índice Neutrófilos Linfocitos y Volumen Plaquetario Medio para predecir la presencia de preeclampsia.

Resultados: Se identificó que el índice de neutrófilos linfocitos tuvo una especificidad del 17.6 % y una sensibilidad del 51.3 %, valor predictivo positivo de 75.5%, valor predictivo negativo de 38.4%, con punto de corte de 3.95 y para el volumen plaquetario medio una sensibilidad del 88.5 %, especificidad del 55.4 %, valor predictivo positivo de 62.7%, valor predictivo negativo de 21.4%, con punto de corte de 11.3 fL.

Conclusiones: El Índice Neutrófilos Linfocitos y Volumen Plaquetario Medio tienen una sensibilidad adecuada como predictores para preeclampsia. Siendo el Volumen Plaquetario Medio el que mostró mayor sensibilidad (88.5%) y especificidad (55.4%) sobre el Índice Neutrófilos Linfocitos. La accesibilidad que se tiene a los estudios de laboratorio para su determinación aunado a biomarcadores ya establecidos como el Doppler de arterias uterinas puede mejorar y aumentar la predicción de Preeclampsia.

Palabras clave: Preeclampsia, Volumen Plaquetario Medio, Índice Neutrófilos Linfocitos.

2.- INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial complica el 5 al 15% de los embarazos. La incidencia de la preeclampsia ha aumentado un 25% en las últimas 2 décadas en los Estados Unidos y unas 50 000 a 60 000 muertes por año en el mundo son atribuibles a esta patología.⁵³

La preeclampsia sigue siendo una de las cinco principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Por cada mujer que fallece, se calcula que otras 20 padecen una morbilidad que altera la vida.⁵²

En Latinoamérica y el Caribe la preeclampsia es la causante de 25.7 % de las muertes maternas, en las últimas dos décadas se ha producido un aumento de su incidencia en 25 %; así mismo se considera que mujeres que padecen trastornos hipertensivos durante el embarazo, cerca de 50 a 100 de ellas desarrollarán secuelas y una fallecerá. (Nápoles D, 2016)¹

La Preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica de causa desconocida que afecta únicamente al embarazo humano. Es una complicación grave que puede manifestarse en la segunda mitad del embarazo, en el parto o en el puerperio inmediato, siendo una importante causa de mortalidad materna y de morbimortalidad perinatal. La misma se caracteriza por una respuesta inmunológica anormal materna como resultado de la implantación del producto de la concepción, que se manifiesta a través de una función endotelial alterada, representada por la activación de la cascada de la coagulación, y un aumento de la resistencia vascular periférica y de la agregación plaquetaria.⁵³

La incidencia de los desórdenes hipertensivos en la gestación está aumentando, entre otros factores, debido a un incremento global de la edad materna, la obesidad, la tecnología de reproducción asistida, y las comorbilidades médicas que predisponen a la preeclampsia, como la diabetes, la hipertensión y la enfermedad renal. La preeclampsia es más común en las mujeres afro-caribeños, multifetal de gestación, y primigravidas.¹

Este síndrome tiene un periodo de evolución preclínico, antes de las 20 semanas de gestación, y un periodo clínico, el cual se presenta en la segunda mitad del embarazo con hipertensión asociado a proteinuria y alteraciones sistémicas. Cuanto más grave sea la preeclampsia más temprano comenzará la etapa clínica, siendo ésta el estadio final de una cadena de eventos que comienzan incluso antes de la concepción. Se asocia a factores de riesgo como: historia de preeclampsia familiar o en un embarazo previo, primiparidad, embarazo múltiple, obesidad, trombofilias y enfermedades crónicas preexistentes tales como hipertensión, resistencia a la insulina o diabetes.⁵³

El síndrome materno del estadio clínico en los casos más graves se asocia a un síndrome fetal compuesto por restricción del crecimiento, oligohidramnios e hipoxia fetal.⁵³

Para la OMS es la segunda causa de complicación materna grave luego de las hemorragias postparto requiriendo internación en unidades de cuidados intensivos poniendo en peligro sus vidas y desarrollando secuelas a largo plazo. Además aquellas mujeres que padecieron una preeclampsia asociada a parto pretérmino antes de las 34 semanas presentan un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular a edad temprana de su vida, probablemente por padecer una enfermedad vascular como hipertensión crónica, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, obesidad o sobrepeso, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso o síndrome anti fosfolípidos, entre otras patologías que generan alteración de la función endotelial.⁵³

El enfoque tradicional de la historia materna logra una tasa de detección de 30% para predicción de preeclampsia severa. Similarmente por si solos, la medición sistemática de la presión arterial media, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, o los marcadores séricos no logran una tasa de detección suficiente como pruebas solas de predicción.¹

Debido a que la preeclampsia tiene múltiples factores subyacentes, el enfoque más prometedor para la predicción temprana ha sido utilizar modelos de cribado multifactorial los cuales incorporan una combinación de historia materna, características biofísicas y marcadores bioquímicos.

3.- ANTECEDENTES

3.1.- ANTECEDENTES GENERALES

3.1.1 Trastornos hipertensivos en el embarazo

Los trastornos hipertensivos del embarazo representan la complicación más común en el embarazo, afectando aproximadamente el 15% de los embarazos y representan casi el 18% de todas las muertes maternas en el mundo, con un estimado de 62 000 a 77 000 muertes por cada año.¹

Tanto la morbilidad y la mortalidad materna se incrementa en paciente con embarazo complicado por preeclampsia y posee implicaciones económicas significativas para la familia de la paciente afectada por la enfermedad y para los servicios de salud. Por cada mujer que fallece, se calcula que otras 20 pacientes pueden sufrir morbilidad o incapacidad (un incremento en el riesgo enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.)¹

Esta enfermedad amenaza la vida y aumenta la morbilidad y mortalidad materna como fetal, con peligro a siete años de desarrollar en un 20% de microalbuminuria e hipertensión ¹

La Organización Mundial de la Salud y la Guía de preeclampsia de CENETEC definen hipertensión arterial en el embarazo como el aumento de la presión arterial de más o igual a 140 mm Hg en la sistólica y/o 90 mm Hg o más en la diastólica, tomando como valor de la diastólica la fase V de los ruidos de Korotkoff.^{1, 2}

La proteinuria significativa se define como la cuantificación de proteínas en una recolección de orina de 24 h y resulta en un valor igual o mayor a 300 mg en mujeres embarazadas sin enfermedad renal previa, equivale a más de una cruz en una tira reactiva. La determinación del cociente creatinina urinaria/proteínas urinarias se considera una prueba diagnóstica muy certera para identificar proteinuria significativa en una ejemplar de orina tomada al azar. Esta prueba diagnóstica es positiva cuando existe más de 30 mg de proteínas por 1 mmol de creatinina o cuando el cociente es mayor o igual a 0.3 mg/dL.¹

Los desórdenes hipertensivos del embarazo incluyen:

- a) Hipertensión gestacional: elevación de tensión arterial que se presenta por primera ocasión después de las 20 semanas de gestación sin proteinuria confirmada por recolección de orina de 24 horas o por cociente proteínas/creatinina urinaria en una muestra al azar.¹

La hipertensión gestacional puede ser una etapa temprana de preeclampsia por lo que estas pacientes deberán ser vigiladas pues existe el riesgo de que evolucionen a preeclampsia incluso a las formas severas (46% pueden evolucionar a preeclampsia).²

- b) Preeclampsia sin criterios de severidad: embarazo mayor de 20 semanas de gestación, con una presión arterial mayor de 140/90 mmHg, tira reactiva con 1+ o muestra aislada de orina con 30 mg de proteínas en dos muestras de 4 a 6 hrs.¹

- c) Preeclampsia con criterios de severidad: Es la preeclampsia con uno o más de los siguientes criterios:

- Síntomas maternos: alteraciones visuales o cerebrales; cefalea persistente o de novo; dolor torácico o disnea, epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho, sospecha de desprendimiento placentario, signos de disfunción orgánica, y en caso de hipertensión severa (sistólica 160 y/o diastólica 110 mm Hg); edema agudo pulmonar o.¹

- Alteraciones de laboratorio:

- Elevación de creatinina sérica (> 1.1 mg/dL)

- Incremento de AST o ALT (> 70 IU/L) o deshidrogenasa láctica

- Disminución de plaquetas < 100,000/ mm³.¹

- d) Eclampsia: se especifica como la presencia de convulsiones en pacientes con preeclampsia y que no son explicadas por otra etiología.³

- e) Hipertensión arterial crónica: es la elevación de cifras tensionales que se identifica antes de las 20 semanas de gestación. De acuerdo la etiología puede ser primaria o secundaria. Cuando se diagnostica hipertensión arterial secundaria durante el embarazo deberá definirse la etiología (enfermedad renovascular, enfermedad de Cushing, etc.) en la medida de lo viable.¹

- f) Hipertensión arterial crónica con preeclampsia agregada: se define como la presencia del síndrome de preeclampsia en mujeres con hipertensión crónica conocida o diagnosticada antes de la semana 20 del embarazo. Para hacer el diagnóstico se puede tener dos escenarios de acuerdo con la condición materna antes de la semana 20 del embarazo como se muestra a continuación: es criterio de preeclampsia adherida que en mujeres con hipertensión crónica sin proteinuria (antes de la semana 20 del embarazo) desarrollen proteinuria significativa del *novo* luego de la semana 20 del embarazo. Aquellas mujeres con antecedentes de hipertensión y proteinuria (demostrada antes de las 20 semanas de gestación).³
- g) Síndrome HELLP: es una presentación particular de la preeclampsia severa caracterizada por Hemólisis, Enzimas hepáticas elevadas y Plaquetas bajas.¹

3.1.2 Factores de compromiso para preeclampsia

Una serie de circunstancias clínicas, aumentan el riesgo de preeclampsia. El riesgo de preeclampsia aumenta de dos a cuatro veces si un paciente tiene un pariente de primer grado con un historial médico del trastorno y aumenta siete veces si la preeclampsia complica un embarazo anterior.²

La gestación múltiple es un factor de riesgo adicional. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos también se asocian con una mayor probabilidad de preeclampsia, al igual que la edad materna mayor de 40 años, diabetes, obesidad e hipertensión preexistente. La mayor prevalencia de hipertensión crónica y otras enfermedades médicas concomitantes en mujeres mayores de 35 años puede explicar la mayor frecuencia de preeclampsia entre las mujeres mayores.²

Las diferencias raciales en la incidencia y la gravedad de la preeclampsia han sido difíciles de evaluar debido a la confusión de los factores socioeconómicos y culturales. Sin embargo, es importante recordar que la mayoría de los casos de preeclampsia ocurren en mujeres sanas nulíparas sin otros riesgos evidentes.

Las situaciones que aumentan el riesgo para presentar preeclampsia con evidencia clínica se resumen en seguida: ^{2, 4}

- Edad
- Raza negra
- Primigesta, nuliparidad
- Gestación en los extremos de la vida mayor de 35 y menor de 20 años
- Trastorno hipertensivo del embarazo en gestación anterior
- Hipertensión arterial crónica o insuficiencia renal crónica
- Historia de trombofilias
- Embarazo múltiple
- Fertilización *in vitro*
- Antecedentes familiares de preeclampsia
- Diabetes mellitus tipo 1 y 2
- Obesidad
- Lupus Eritematoso Sistémico
- Trastornos autoinmunes
- Estrés crónico
- Escasa ingesta de calcio
- Mutación en los genes que codifican al: factor V, protrombina, antitrombina III, proteína S y proteína C.^{2, 4}

3.1.3 Fisiopatología de la preeclampsia

Diversas enfermedades pueden simular preeclampsia o coexistir con el síndrome de preeclampsia o hipertensión en el embarazo, una historia clínica completa en todas las mujeres con hipertensión en el embarazo ayuda a diferenciarla de otras patologías.³

La preeclampsia se caracteriza por ser una enfermedad progresiva, por lo que la vigilancia de la biometría hemática, la actividad de las transaminasas hepáticas y la poca respuesta al tratamiento antihipertensivo nos permite identificarla en mujeres que se encuentran en vigilancia para el diagnóstico de hipertensión en el embarazo. De forma habitual una vez que se desencadena la enfermedad esta es progresiva,

y conforme avanza el embarazo, se van agregando los criterios de severidad de manera progresiva.³

Placentación anormal: Un fenómeno de placentación anormal inicia a dilucidarse entre las teorías que dan explicación a la fisiopatología de la preeclampsia. Durante este proceso, el trofoblasto adopta una subdivisión en 2 estructuras importantes: una capa interna, conocida como citotrofoblasto, y una externa o sincitiotrofoblasto, que tiene como función erosionar el tejido materno para tomar la decidua y posteriormente los sinusoides de las arterias espirales.⁶

El sincitiotrofoblasto atraviesa la pared uterina y se va aproximando a las sinusoides vasculares procedentes de las arterias espirales del útero. Este, al ingresar en la pared uterina crea lagunas internas, es decir dentro del mismo sincitiotrofoblasto, al mismo tiempo que erosiona las sinusoides maternas, estos a su vez, pasa sangre a las lagunas del propio sincitiotrofoblasto. De esta manera, el sincitiotrofoblasto y las lagunas se van aproximando cada vez más a los vasos espirales dando como resultado un fenómeno de vasodilatación, que inicia a dilatar e incrementar sus diámetros.⁶

Como consecuencia de todo este proceso adaptativo, iniciar a fluir sangre de las arterias espirales a las lagunas del sincitiotrofoblasto y se desarrolla la circulación uteroplacentaria, con sus 2 fases fundamentales: la primera se origina en el curso de las semanas iniciales del embarazo, en la cual se inicia un proceso caracterizado por la penetración de la decidua; la segunda, se desarrolla entre las 15 a 20 semanas del embarazo, donde el proceso de penetración consigue el miometrio y después a las arterias espirales, de forma que lleva la sangre a las lagunas de las vellosidades.⁶

Se traza que en una gestación normal, el citotrofoblasto se convierte en varias poblaciones que van a abarcar la evolución y desarrollo del feto.⁶ Se sabe que para penetrar la decidua el trofoblasto es necesario establecer los componentes de la membrana de la decidua y de la matriz extracelular (MEC), entre estas las integrinas, cadherinas y lograr dividir las por metaloproteasas.⁶ Por otra parte, para reconocer la invasión, el endometrio cambia la composición de la MEC, segrega el

factor de crecimiento transformador (TGF) y las inhibidoras de las proteasas tisulares (IMPT). Así mismo hay una colonización en la decidua de células del sistema inmune como linfocitos, macrófagos y células asesinas NK (Natural Killer o asesinas naturales), que causan citoquinas para impedir la penetración trofoblástica.⁶

Estos nuevos rumbos señalan un primer período hasta las 12 semanas, donde el citotrofoblasto tiene un genotipo proliferativo; y una subsecuente, iniciando a las 12 semanas, donde se hace intersticial e invasor posteriormente, según sea capaz de integrarse a la decidua y conseguir después el sistema de arterias espirales e interactuar en cada etapa en un difícil paso entre el trofoblasto y la matriz extracelular, a través de sus receptores, esencialmente de las integrinas, que son glicoproteínas hemodiméricas con 2 subunidades (α y β) que en cada paso va cambiando el perfil de receptores a que se añaden y da paso a la penetración del trofoblasto.⁶

En la preeclampsia se crea un daño de placentación, pues existe un daño en la penetración inicial, con una discontinuidad total en la segunda etapa entre las 15 y 20 semanas, donde debía establecerse la penetración total de las arterias espirales.⁶

Se ha confirmado que la invasión deficiente produce fenómenos en los vasos sanguíneos y en la circulación placentaria, que así mismo causa hipoperfusión y decremento del volumen placentario, así también de la superficie de las vellosidades coriales, arteriopatía decidual e hipermaduración de dichas vellosidades.⁹

Por último, la placenta con una escasa invasión trofoblástica con estados de hipoperfusión largos y estrés oxidativo, produce moléculas que originan el daño endotelial materno.⁹

3.1.4 Cuadro clínico de la preeclampsia

La proteinuria es considerada patológica cuando la concentración de proteínas es mayor a 300 mg en orina de 24 horas. Durante la anamnesis deberán recogerse los

datos clínicos de importancia, así como los signos y síntomas de severidad presentes en la preeclampsia, ⁸⁻⁹ como son:

- Hipertensión: como resultado del vasoespasmo generalizado que genera una compresión del espacio intravascular y una reducción del volumen plasmático. Por otra parte la pérdida de la integridad vascular a nivel capilar y la hipoproteinemia constituyen los dos factores determinantes para el desarrollo del edema extracelular.
- Proteinuria: Se produce cuando el endotelio glomerular abandona la producción de una correcta filtración de proteínas y otras moléculas desechandolas por la orina. Este daño a nivel renal es la que se reconoce como “endoteliosis glomerular”
- Trombocitopenia y hemólisis: se produce una híper agregabilidad plaquetaria y secuestro en la pared vascular en respuesta a la lesión de los endotelios, que produce hemólisis de hematíes a su paso por los vasos dañados.
- Epigastralgia y vómitos: se origina por concentraciones de fibrina en la microcirculación hepática, lo que genera isquemia y necrosis hepatocelular que a su vez, crea distensión de la cápsula de Glisson hepática que se manifiesta como dolor epigástrico e incremento de las transaminasas. ⁸⁻⁹

3.1.5 El endotelio como órgano

El endotelio como órgano forma una interface unicelular bioquímicamente activa, dinámicamente mutable en la circulación y su correlación con tejidos y órganos; también es estimado como una organización multifuncional que adquiere como propiedad una gran plasticidad. La célula endotelial se diferencia por reposar sobre una membrana basal originada por él mismo, en contacto directo con una capa delgada de linaje hemolinfopoyético, en la cual aparece una población mesenquimal indiferenciada e inmersa, a su vez, en una matriz extracelular, dicha población es competente para diferenciarse en macrófagos, linfocitos, dendrocitos, fibroblastos, mastocitos, células de la musculatura lisa y osteoblastos.¹⁰

Hay que recalcar la capacidad trombogénica de la matriz extracelular, lo cual ayuda a la adhesión de plaquetas y la acción de la coagulación; de igual manera, la íntima separa el recubrimiento endotelial de la túnica media, el endotelio es capaz de atraer todo tipo de estímulo intracelular y transmitirlo a esta.¹⁰

Cuando el estímulo que se presenta es deficiente, se activan genes que desarrollan un cargo a la defensiva y se expresa mediante un engrosamiento neointimal que puede llegar a la formación del ateroma. Como bien se sabe, el endotelio reacciona a varios genes y esto concluye su funcionamiento (lo activa o lo desactiva); hecho que precisa su participación en el transcurso de salud enfermedad (angiogénesis e hipertensión arterial, aterosclerosis, vasculogénesis y síndrome de Hellp).¹¹

La fuerza hemodinámica conocida como estrés de fricción es de 10 dinas (dyn/cm²), al ser reconocido por el endotelio desarrolla la respuesta de este ante el daño, la acidosis y la hipoxia. Se proyecta que el endotelio ha abandonado de ser una célula fantasma a ser multifuncional, porque sus células han podido cultivarse y sus valores genéticos han sido copiados.¹¹

Asimismo se sabe su colaboración en el desarrollo de la inflamación, es productor de factores de crecimiento, hormonas, sustancias vasoactivas, factores hemostáticos y radicales libres; de la misma forma es activo sobre el complemento; expresa reacción inmune y es capaz de fagocitar y eliminar microorganismos, así como instituir una escasa labor defensiva. Aun de todos los descubrimientos recientes, se propone que el endotelio no ha expuesto casa uno de sus secretos y se le contribuye a la matriz extracelular la formación de 18 tipos de laminina, 3 fenotipos de tenacinas, 20 isoformas de fibronectina, 21 isoformas de colágeno, además del desarrollo de proteoglicanos y glicosaminoglicanos.¹²

Como resultado es válido recordar que el endotelio pesa 2 kg y ocupa aproximadamente 1000 m², representa, además, 50 % del peso del pulmón y es la constitución esencial del órgano que rige el embarazo: la placenta. Estas situaciones biológicas hacen que la superficie de endotelio de una gestante excedan la de cualquier adulto en aproximadamente el 20 %.¹²

El endotelio vascular desarrolla durante la gestación normal funciones importantes para el progreso y establecimiento del embarazo, teniendo presente la vasodilatación periférica que se desarrolla durante este lapso.¹¹

El endotelio, en condiciones de normalidad, inicia un estado procoagulante en la gestación y el riesgo trombotogénico se eleva 6 veces. El mal funcionamiento del endotelio será causante de la preeclampsia y el síndrome de Hellp durante la el embarazo.¹²

3.1.6 Diagnóstico de la preeclampsia

El diagnóstico se basa en la medición de la presión arterial. Una presión arterial sistólica 140 mmHg o diastólica 90 mmHg en dos ocasiones separadas por al menos cuatro horas después de las 20 semanas de gestación en mujeres con presión arterial normal previa. También es indicador de preeclampsia una presión arterial sistólica 160 mmHg o diastólica 110 mmHg. La hipertensión puede ser confirmada con mediciones en un intervalo corto (15 minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva.¹²

Otro indicador de preeclampsia, como se comentó anteriormente, es la proteinuria. Para el diagnóstico se requiere un valor 300 mg en orina recolectada en 24 horas con un índice proteína/creatinina 0.3 mg/dl y/o 1+ en tirilla reactiva de proteínas en orina.¹²

La presencia de cualquiera de los siguientes signos (Características de preeclampsia con criterios de severidad) son de utilidad diagnóstica aun en ausencia de proteinuria: ¹²

- Plaquetopenia, cuenta de plaquetas por abajo de 100 000/ mm³
- Insuficiencia renal: creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dL o el doble de concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal
- Edema pulmonar
- Falla de la función hepática: elevación de transaminasas dos veces de lo normal.
- Síntomas cerebrales o visuales.

- Dolor constante en cuadrante superior derecho o epigastrio sin respuesta a medicación y no se debe a alguna otra patología.¹²

3.1.7 Predictores de Preeclampsia

Los predictores de preeclampsia descritos hasta el momento y más usados son el Doppler de las arterias uterinas y biomarcadores como la forma soluble de la tirosina quinasa 1 y el factor de crecimiento placentario los cuales aún siguen en estudio como predictores. Actualmente, hay muchos biomarcadores en investigación, sobre todo en el primer trimestre. Existe una urgente necesidad para diseñar investigaciones de alta calidad, multicéntricas y de gran escala para prevenir la preeclampsia y determinar el manejo de las pacientes destinadas a padecerla. Están propuestos diversos biomarcadores como posibles predictores de preeclampsia relacionados con la función placentaria, endocrina, daño renal y endotelial.^{13, 14}

Estudio Doppler de las resistencias de arterias uterinas:

En la preeclampsia, las resistencias en las arterias uterinas se mantienen incrementadas como resultado del fallo en la evolución de las arterias espirales, que desarrollan una mala reducción de las resistencias vasculares en la circulación útero placentaria y el aporte sanguíneo a esta región se ve afectado. Aunque es un método que alcanza una sensibilidad del 60-70% para detectar los casos de preeclampsia temprana, su uso rutinario no se ha extendido porque presenta un disminuido valor predictivo positivo.¹⁴

Biomarcadores:

Los biomarcadores para la predicción de la preeclampsia son parte integral de la estratificación de la enfermedad y la terapia dirigida. Los resultados de los estudios mecanísticos no solo han proporcionado información sobre la patogenia de la enfermedad, sino que también han creado oportunidades para estudiar biomarcadores urinarios y circulantes para predecir la enfermedad.^{2, 14}

a) Forma soluble de la Tirosina Quinasa1 (sFLT-1). La forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1) es la proteína antiangiogénica mejor empleada. Es el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF), al unirse a ellos impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial. Existen dos formas de este receptor: el de tirosín quinasa unido a la membrana placentaria (Flt1), el cual transmite las señales angiogénicas, y la forma soluble (sFlt-1), cuya única función importante es la captura del VEGF y PlGF.^{14,15}

En la preeclampsia efecto del sFlt-1 es un descenso de las concentraciones libres de VEGF y PlGF que son factores proangiogénicos importantes para la adecuada implantación placentaria. Se sabe que los valores de sFlt-1 correlacionan positivamente con la edad gestacional, presentando valores incrementados antes del desarrollo de preeclampsia.^{14, 16}

b) Factor de crecimiento placentario (PlGF). Es un elemento que pertenece a la familia del factor de crecimiento del endotelio vascular. De entre sus funciones se destaca que promueve la viabilidad de las células endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos e interviene en procesos de angiogénesis.¹⁷

La tendencia esperada de las concentraciones de PlGF en gestaciones normales es un aumento ininterrumpido durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo en 29-32 semanas de gestación, disminuyendo posteriormente. Su disminución, se piensa que se produce por un aumento del sFlt-1 entre la semana 33-36 hasta final del embarazo y de hecho, las concentraciones de ambos son recíprocos, es decir, cuanto mayor son los valores de sFlt-1 menores son los de PlGF.¹⁷

Además de los predictores de preeclampsia mencionados que al momento han sido los más aprendidos y de los que más evidencia se tiene, actualmente se están estudiando otros marcadores de menor costo que prometen ser eficaces para la predicción de preeclampsia como el volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos.^{16,17}

c) Fibronectina. Es soltada por la placenta, se afilia con lesión endotelial e inflamación en la preeclampsia. Los valores incrementados de fibronectina en plasma se han identificado en pacientes con preeclampsia en relación con embarazos sin complicaciones, causa por el cual, está siendo estudiado como biomarcador predictivo de preeclampsia.¹³

d) Volumen Plaquetario Medio (VPM). es una medida que muestra el tamaño medio de las plaquetas en la sangre, el volumen plaquetario medio (VPM), o MPV por sus siglas en inglés. Dado que el tamaño promedio de plaquetas es más grande cuando la producción de plaquetas incrementa, los resultados de la prueba MPV se pueden emplear para hacer inferencias acerca de la producción de plaquetas en la médula ósea o problemas de destrucción de plaquetas.¹ Puede identificarse como parte de un hemograma completo.⁹

El Volumen Plaquetario Medio de una paciente puede ayudar para detectar un problema antes de que aparezca en una prueba recuento de plaquetas. Las dos pruebas en combinación se utilizan para detectar una variedad de condiciones, muchas de ellas graves. Entre estas la preeclampsia ya que por su fisiopatología al haber un daño endotelial sistémico hay un aumento de la agregación plaquetaria, destrucción de estas e incremento en su producción que se traduce en un incremento del Volumen Plaquetario Medio, se ha demostrado que con un VPM >9 fL el riesgo de presentar preeclampsia es 2 veces mayor (OR=1.99).^{20, 21}

e) Índice Neutrófilos Linfocitos (INL). es un marcador inflamatorio de valor pronóstico en patologías cardiovasculares. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilos/linfocitos) y el cociente entre el número absoluto de neutrófilos se concierne de forma relevante a los niveles de citosinas pro-inflamatorias la determinación de leucocitos en sangre periférica es un método de bajo costo y facil, parte de

la rutina común en la valoración de pacientes, que da lugar a evaluar el desarrollo de inflamación.²²

Asimismo, diversos estudios han investigado la relación del Índice Neutrofilos Linfocitos con la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, la obesidad, la hiperlipidemia y la disfunción endotelial. Este valor ha demostrado ser un marcador inflamatorio con elevado poder predictivo de fallecimiento, infarto agudo de miocardio o severidad de enfermedad coronaria.²²

En la preeclampsia tenemos una lesión endotelial sistémica, con la consecuente alteración de los marcadores inflamatorios, evidenciándose un incremento del INL en las pacientes preeclámplicas comparado con controles de pacientes sanas.²⁵ Reportándose con una especificidad del 38.7% y una sensibilidad de 79.1% y como punto de corte un nivel de INL 4.01,²²

3.2.- ANTECEDENTES ESPECIFICOS

3.2.1 Utilidad del Volumen Plaquetario Medio como predictor de preeclampsia

Existen estudios que establecen diferencias significativas en el recuento de plaquetas y los parámetros plaquetarios en pacientes con preeclampsia comparadas con pacientes con gestación normal, lo que sugiere la utilidad de estas pruebas para el diagnóstico y predice la gravedad de la preeclampsia.²³⁻²⁸

Howarth et al. (1999) realizaron un estudio en Estados Unidos que incluyó 349 embarazos normales y 30 casos de preeclampsia. Se calcularon el recuento de plaquetas y el volumen plaquetario medio (VPM). A partir de estos datos se construyó una gráfica de probabilidad utilizando un análisis discriminante de VPM vs recuento de plaquetas para los embarazos con preeclampsia y normales. El estudio encontró una sensibilidad del VPM del 90% con una especificidad del 83.3% para la predicción de preeclampsia.²⁴

Un estudio realizado en la Universidad de Stanford por Taylor et al. (1999) declaró que las plaquetas parecen jugar un papel importante en la predicción de la preeclampsia. Ellos determinaron que ocurre un aumento de la molécula de adhesión de células endoteliales plaquetarias-1 (PCAM-1) y un aumento en la activación plaquetaria en las mujeres que desarrollan preeclampsia, la cual fue detectada a través del análisis de sangre completa por citometría de flujo.²⁵

En el estudio de Freitas et al. (2013) se observó un recuento de plaquetas significativamente más bajo en mujeres con preeclampsia en comparación con mujeres con embarazo normal, con valor de $p < 0,001$. Además, el ancho de distribución plaquetaria (PDW) y el VPM fue mayor en mujeres con preeclampsia en comparación con las embarazadas normotensas. El análisis de la curva ROC y sus áreas para cada variable mostraron que los parámetros tienen un valor diagnóstico significativo. El estudio afirmó que las mujeres con preeclampsia tenían un VPM significativamente más alto, con una sensibilidad de 51.72% y una especificidad de 82.76%.²⁶

Kaito et al. (2005) en Gran Bretaña también explicaron que la hiperdestrucción de plaquetas aumenta el VPM, PDW y el recuento de plaquetas, con un aumento en la actividad de la médula ósea.²⁷

Anteriormente, Neiger et al. (1992) informaron que el recuento de plaquetas en 67 mujeres con preeclampsia era menor en comparación con 71 controles (embarazadas sanas). No se observaron diferencias en cuanto al recuento de plaquetas entre los casos de preeclampsia leve y grave. Sin embargo, en este estudio, las mujeres embarazadas sanas se estudiaron como grupo de control y se ha afirmado que incluso en mujeres con embarazo normal el número de plaquetas disminuye en el tercer trimestre.²⁸

Dadhich et al. (2012) en el sur de Asia, también observaron una disminución significativa en el recuento de plaquetas, la cual era anterior al aumento significativo en la presión arterial (entre 4 y 6 semanas). Como resultado, los autores concluyeron que este parámetro de plaquetas puede usarse para predecir el desarrollo de hipertensión progresiva en pacientes de riesgo.²³

En un estudio de casos y controles realizado por Amita et al. (2015) en la India, que incluyó 50 casos preeclámpicos entre las 20 a 24 semanas de gestación y 50 mujeres embarazadas normotensas, se midió el recuento de plaquetas, el volumen plaquetario medio y el ancho de distribución plaquetario en un analizador automático de hematología Sysmex KX 21 y se realizó el análisis comparativo de los valores mediante la prueba t de student para muestras independientes. Se encontró que el recuento de plaquetas fue menor en el grupo de preeclampsia en comparación con el grupo de control y esto fue estadísticamente significativo. Sin embargo, aunque el VPM fue mayor en preeclampsia grupo en comparación con el grupo control, el hallazgo no fue estadísticamente significativo.²⁹

Un estudio longitudinal de Ahmed et al. 2011; sugirió que las mujeres embarazadas con VPM alto en el segundo trimestre en una muestra de sangre al azar se encuentran en riesgo de preeclampsia.³⁰

Un estudio transversal relativamente grande realizado por Marumoto et al. (1999) proporcionó evidencia de que la reducción de las plaquetas y elevación del volumen medio plaquetario tiene 90% de sensibilidad y especificidad del 83.3% en la predicción de la preeclampsia.³¹

Cifuentes-De la Portilla et al. (2017) realizaron un estudio de cohorte prospectiva en una población de mujeres con gestación de feto único de entre 14 y 40 años, entre 13 y 33 SDG, con para comparar la variación del VPM y el ancho de distribución plaquetaria (ADP) en el grupo de gestantes con preeclampsia y el grupo control de gestantes sin preeclampsia. Encontraron que el VPM y el ADP presentaron un área bajo la curva (ROC) de 0.75, una sensibilidad de 61% y una especificidad de 88,7% para el diagnóstico de preeclampsia. Estos resultados los llevaron a concluir que el VPM y el ADP son herramientas útiles y económicas para el diagnóstico de preeclampsia.³²

3.2.2. Utilidad del índice Neutrófilos/Linfocitos como predictor de preeclampsia

Los neutrófilos son la parte más importante en la respuesta inmune innata inespecífica. Son la fuerza antimicrobiana predominante en el cuerpo humano con su capacidad para fagocitar bacterias e inducir inflamación. Además, también interactúan con la inmunidad específica y desempeñan un papel importante en su activación.³³

Dado que el cuerpo de la mujer embarazada se adapta a las nuevas circunstancias, la frecuencia de los neutrófilos también cambia. Hay un aumento considerable en el conteo de neutrófilos en sangre durante el embarazo. Esto es aún más relevante ya que hay un aumento en el volumen total de sangre, que es especialmente pronunciado durante el último trimestre del embarazo.³⁴

Los linfocitos son otra parte importante del sistema inmunológico. Se dividen en tres subgrupos: células T, células B y células Natural Killer. Las células T son principalmente activas en la respuesta inmune celular. Las células B desempeñan un papel importante en el sistema inmune humoral. Las células natural killer son

una parte del sistema inmunitario innato y desempeñan un papel importante en la defensa contra las células tumorales y las células infectadas por virus.³⁵

Dado que los linfocitos tienen una larga vida útil, sus números muestran cambios más pequeños en comparación con los neutrófilos.³⁵

Existe una investigación limitada sobre el índice neutrófilos/linfocitos (NLR, por sus siglas en inglés “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio”) durante el embarazo.³⁵⁻⁴²

El NLR combina el número absoluto de neutrófilos con el número absoluto de linfocitos en sangre periférica. El NLR es un parámetro para la inflamación sistémica que no se usa actualmente en la práctica clínica de rutina o en las evaluaciones de embarazo.³⁵

En la literatura, hay datos limitados que describen el rango normal de NLR en un embarazo normal sin complicaciones.³⁵⁻³⁷ Debido a que el embarazo y el parto están influenciados por la inflamación, se han realizado algunas investigaciones sobre el NLR y ciertas complicaciones del embarazo.³⁵⁻³⁸

Existe una amplia variedad de factores que pueden influir en el número de neutrófilos o en el número de linfocitos en la sangre y, por lo tanto, en el NLR.^{33, 34,39}

Debido a que la inflamación sistémica juega un papel importante en el diagnóstico y pronóstico del cáncer, el NLR se ha estudiado ampliamente en los cánceres sólidos.⁴⁰ En este sentido, Templeton et al. (2014) realizaron una revisión sistemática y reforzaron que un aumento del NLR se asocia con un peor resultado en muchas neoplasias malignas sólidas.⁴⁰

Además, un NLR mayor se asoció con un peor resultado. Los autores determinaron un valor de corte medio para el NLR de 4.0 y esto se asoció con una relación de riesgo para la supervivencia general de 1.81 ($p < 0.001$).⁴⁰

El NLR también ha sido examinado en enfermedades cardiovasculares. Bhat et al. (2013) mostraron que un aumento del NLR predecía un aumento en la mortalidad a corto y largo plazo después de un síndrome coronario agudo. Además, el NLR

parece ser un predictor independiente de resultados en la enfermedad coronaria estable y la insuficiencia cardíaca.⁴¹

Los estudios de NLR en el embarazo se limitan a complicaciones del embarazo o enfermedades que ocurren durante el embarazo.^{35-37, 42,43}

Ilhan et al. (2015) estudiaron la relación entre la NLR y la pancreatitis aguda durante el embarazo para determinar su valor como predictivo temprano de la enfermedad.⁴² Ellos encontraron que un NLR mayor de 4.1 se asocia significativamente con pancreatitis aguda ($p < 0.05$).⁴²

Kirbas et al. (2014) mostraron una asociación similar entre el NLR elevada y la preeclampsia en el embarazo.³⁵ El NLR medio en mujeres con preeclampsia leve y severa se elevó significativamente en comparación con el grupo control ($p < 0.001$). En mujeres con preeclampsia grave, el NLR fue de $5,59 \pm 1,98$, mientras que en un embarazo normal, el NLR fue de $2,32 \pm 0,77$. Para ambos casos se estableció un punto de corte de 4.01, con una sensibilidad del 79% y especificidad del 38%.³⁵

Kurtoglu et al. (2015) y Yavucan et al. (2014) analizaron la asociación entre la gravedad de la preeclampsia y el NLR.^{38, 43} Encontraron que el valor de NLR es significativamente mayor en los pacientes con preeclampsia en comparación con un grupo de control (mujeres no embarazadas) ($p < 0.023$). Estableciendo como punto de corte en un valor de 4.48 los autores predijeron la presencia de preeclampsia con una sensibilidad del 57% y una especificidad del 63.0%.³⁸

Canzoneri et al. (2009) establecieron que la leucocitosis observada en el embarazo se debe principalmente a un aumento de los neutrófilos, sin un cambio significativo en los linfocitos.³⁷

Oylumlu et al. (2014) realizaron un estudio transversal, evidenciando que el NLR fue significativamente mayor en gestantes con preeclampsia en comparación con el grupo control. Estableciendo como punto de corte un valor de 4.1 los autores predijeron la presencia de preeclampsia con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 81% ($p < 0.001$).³⁷

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia es una complicación grave del embarazo y del puerperio, presentando una frecuencia del 5 al 22% a nivel mundial.⁴ Esta enfermedad actúa de forma progresiva e irreversible afectando a múltiples órganos, es responsable de una proporción considerable de muertes maternas y perinatales. Por lo cual, representa un grave problema de salud pública, sobre todo en países en vías de desarrollo, como lo es México.⁴

En el Hospital de la Mujer Puebla se reportó un 6.02% de pacientes con criterios de preeclampsia en el año 2018, por lo que es necesario realizar un diagnóstico temprano y certero. De acuerdo con las características fisiopatológicas de la preeclampsia sobre la activación plaquetaria, la valoración del comportamiento del Volumen Plaquetario Medio y el Índice Neutrófilos Linfocitos durante la gestación podría utilizarse como un marcador clínico temprano de preeclampsia.²⁹⁻³².

Hasta la fecha, no existe un tratamiento eficaz para la preeclampsia además de la interrupción del embarazo. Por lo tanto, un predictor confiable es de gran relevancia en la prevención e intervención temprana de la enfermedad.

5.- OBJETIVOS

5.1.-OBJETIVOS GENERALES:

Analizar el Índice Neutrófilos Linfocitos y el Volumen Plaquetario Medio como biomarcadores predictivos de Preeclampsia en mujeres con control prenatal en el Hospital de la Mujer Puebla durante el periodo Agosto 2018 - Junio 2019.

5.2.- OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar los valores del Índice Neutrófilos Linfocitos y el Volumen Plaquetario Medio en pacientes con control prenatal del Hospital de la Mujer Puebla a partir de las 20 SDG.
- Determinar la sensibilidad, especificidad del Volumen Plaquetario Medio y el Índice Neutrófilo Linfocito así como valores predictivos positivo/negativo para predecir la presencia de preeclampsia.
- Definir el punto de corte del Volumen Plaquetario Medio y el Índice Neutrófilo Linfocito para predecir la presencia de preeclampsia.
- Determinar el valor diagnóstico del Volumen Plaquetario Medio y el Índice Neutrófilo Linfocito mediante la realización y análisis de curvas ROC.

6.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo, en el que se seleccionaron 152 pacientes que llevaron su control prenatal en el Hospital de la Mujer Puebla durante el periodo Agosto 2018 a Junio 2019, se evaluó biometría hemática en el grupo de casos que fue integrado por 78 mujeres gestantes con diagnóstico confirmado de preeclampsia y en el grupo control de 74 gestantes que cursaron con embarazo normo evolutivo, usando los siguientes criterios específicos de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes del Hospital de la Mujer Puebla con control prenatal.
- ✓ Pacientes con embarazos mayores de 20 SDG.
- ✓ Gestante con biometría hemática adjunta en la historia clínica.

Criterio de exclusión:

- ✓ Gestantes con hipertensión arterial crónica.
- ✓ Paciente con enfermedades crónicas sistémicas.
- ✓ Pacientes con historia clínica incompleta.

Criterios de eliminación:

- ✓ Pacientes con signos y/o síntomas de infección activa.

Se revisó el expediente clínico de las pacientes para valoración de biometría hemática (volumen plaquetario medio e índice neutrófilos linfocitos) y la búsqueda de criterios diagnósticos de preeclampsia, la información se registró en la ficha de recolección de datos junto con las demás variables descriptivas, posteriormente la información se vació a una base de datos en el programa Excel. El análisis de datos se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 24 y se registraron los resultados en tablas de contingencia, gráficas y curvas ROC.

Para las variables cuantitativas se utilizaron las siguientes medidas: tendencia central, media, desviación estándar. Las medias de las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de t de Student, las variables cualitativas contenidas en las tablas de contingencia mediante la prueba χ^2 de independencia. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como significativo.

Se realizó la determinación de sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativos (VPN), positivos (VPP) del Volumen Plaquetario Medio y el Índice Neutrófilos Linfocitos. Posteriormente se realizaron tablas de punto de corte y se determinó el punto de corte óptimo para el Volumen Plaquetario Medio y el Índice neutrófilos linfocitos como predictores de preeclampsia. Finalmente se realizaron las curvas ROC (sensibilidad vs especificidad) y se analizaron las áreas bajo la curva (AUC). Un AUC > 0.5 se consideró como una prueba de valor diagnóstico.

7.- RESULTADOS

La población de estudio incluyó 152 pacientes embarazadas atendidas en el Hospital de la Mujer Puebla, durante el periodo de estudio. La edad promedio de la población de estudio fue de 25.7 ± 7.2 años (Tabla 1).

La edad promedio de la población que curso con preeclampsia durante el puerperio fue de 26 ± 7.2 años y la edad promedio de las pacientes sanas fue de 25.4 ± 7.2 años. No se encontraron diferencias significativas al comparar entre los grupos ($p=0.605$).

Tabla 1. Estadísticas descriptivas de variables cuantitativas por grupos.

	Con Preeclampsia (n=78)			Sin Preeclampsia (n=74)			Total (n=152)		p ^a
	Min, Max	Media	DE	Min, Max	Media	DE	Media	DE	
Edad	14, 42	26.0	7.2	13, 41	25.4	7.2	25.7	7.2	0.605
Peso (kg)	40, 106	72.1	13.2	49, 100	69.7	10.9	70.9	12.1	0.251
Talla (cm)	140, 165	153.9	5.7	140, 170	153.1	6.2	153.5	5.9	0.418
IMC	18.3, 42.3	30.4	5.1	22.1, 42.9	29.8	4.5	30.1	4.8	0.431
TAS	100, 180	143.6	16.6	90, 140	113.2	11.0	129.0	20.8	<0.001
TAD	60, 120	92.6	12.6	53, 100	72.9	8.4	83.1	14.6	<0.001
SDG	20.1, 41	36.1	4.0	20, 41.4	36.8	4.7	36.4	4.4	0.276

DE: Desviación Estándar

a. Prueba t de Student de muestras independientes.

En cuanto al peso, el promedio en la población de estudio fue de 70.9 ± 12.1 kg, con un mínimo de 40 kg y un máximo de 100 kg. La talla promedio en las mujeres del estudio fue de 153.5 ± 5.9 cm (Tabla 1).

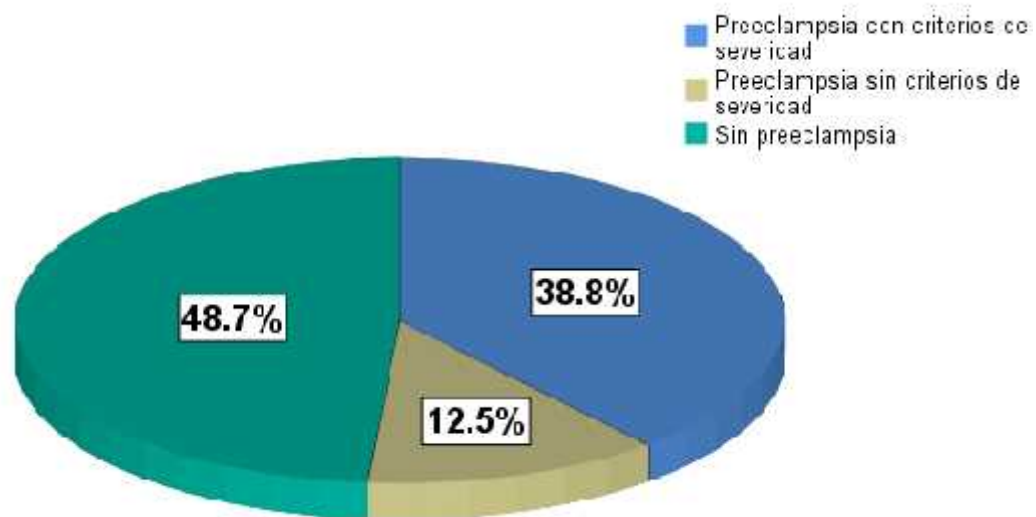
En cuanto al Índice de Masa Corporal (IMC), el promedio en la población de estudio fue de 30.3 ± 5.4 kg/m², con un mínimo de 18.3 kg/m² y un máximo de 57.9 kg/m².

No se encontraron diferencias estadísticamente indicadoras entre los grupos ($p=0.431$) (Tabla 1).

La media de las semanas de gestación en las mujeres con preeclampsia fue de 36.1 ± 4 semanas con un mínimo de 20.1 y un máximo de 41 semanas (Tabla 1).

Por otro lado, el universo de trabajo se conformó por 78 mujeres (51.3%) que cursaron con preeclampsia al término de su embarazo y durante el puerperio, 74 mujeres sanas (48.7%), además, el 38.8% presentó preeclampsia con criterios de severidad y el 12.5% presentó preeclampsia sin criterios de severidad (Gráfico 1).

Gráfico 1. Descripción del universo de trabajo



Fuente: expedientes clínicos del Hospital de la Mujer Puebla

Se comparó el valor del INL según la presencia de preeclampsia en la población de estudio y se encontró que en la mayoría de las pacientes sanas presentaron un valor de $INL \leq 4$ ($n=61$; 82.4%) (Gráfico 2) (Tabla 2).

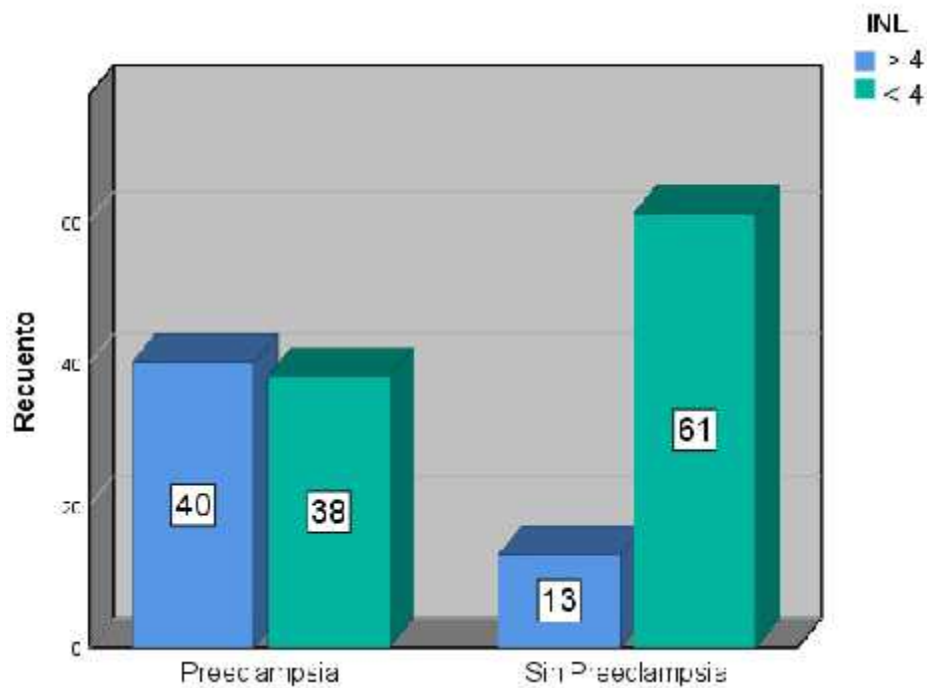
En las mujeres con preeclampsia se encontró un valor de INL alterado (>4) (n=40; 51.3%) (Gráfico 2). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el INL y la presencia de preeclampsia (p<0.001) (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de frecuencias de INL y VPM con la presencia de preeclampsia

		Si		No		p ^b
		n	%	n	%	
INL	> 4	40	51.3	13	17.6	<0.001
	≤ 4	38	48.7	61	82.4	
VPM	> 10	69	88.5	41	55.4	<0.001
	≤ 10	9	11.5	33	44.6	

b. Prueba χ^2 de independencia

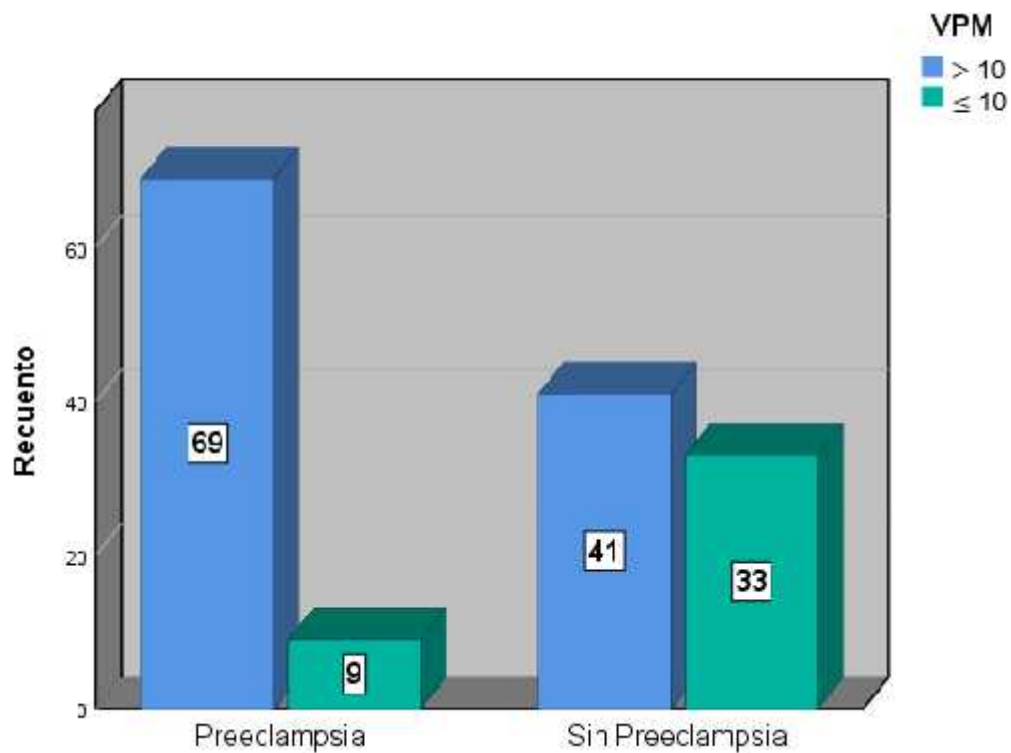
Gráfico 2. Valor del índice Neutrófilos Linfocitos según la presencia de preeclampsia en la población de estudio.



Fuente: expedientes clínicos del Hospital de la Mujer Puebla

Con respecto a los valores de VPM según la presencia de preeclampsia, encontramos que las mujeres con preeclampsia presentaron un aumento significativo de los valores de VPM (>10 fL) en contraste con el grupo de mujeres sanas (n=69; 88.5% y n=41; 55.4%, respectivamente) (Gráfico 3) (Tabla 2). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el VPM y la presencia de preeclampsia ($p < 0.001$) (Tabla 2).

Gráfico 3. Valor del Volumen Plaquetario Medio según la presencia de preeclampsia en la población de estudio.



Fuente: expedientes clínicos del Hospital de la Mujer Puebla

Se realizó la prueba t de Student para muestras independientes para comparar las medias del VPM y el INL entre pacientes con preeclampsia y pacientes sanas.

Se encontró un mínimo de 8.9 fL y un máximo de 14.7 fL en mujeres con preeclampsia, además, el valor promedio de VPM en mujeres con preeclampsia fue

de 11.6 ± 1.2 fL el cual es mayor en comparación con 10 ± 1.5 fL de las mujeres sanas. (Tabla 3). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Por otro lado, el valor promedio de INL en mujeres sanas fue de 3.5 ± 1.8 , mientras que en mujeres con preeclampsia fue mayor con 4.6 ± 2.4 , con un valor mínimo de 2.1 y máximo de 12.6. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de INL y VPM entre mujeres con preeclampsia y mujeres sanas.

	Con Preeclampsia (n=78)			Sin Preeclampsia (n=74)			Total (n=152)		p ^a
	Min, Max	Media	DE	Min, Max	Media	DE	Media	DE	
INL	2.1, 12.6	4.6	2.4	1.4, 13.1	3.5	1.8	4.1	2.2	0.001
VPM	8.9, 14.7	11.6	1.2	5.1, 12.6	10.0	1.5	10.8	1.6	<0.001

DE: Desviación Estándar

a. Prueba t de Student de muestras independientes.

El análisis del VPM como predictor para preeclampsia mostró una sensibilidad de 88.5% y una especificidad de 55.4%. El valor predictivo positivo fue de 62.7%, el valor predictivo negativo fue de 21.4% y la precisión diagnóstica fue de 67.1%.

En el análisis de la curva ROC mostró un área bajo la curva de 0.796 el cual fue significativamente mayor al valor de referencia 0.50, además el Índice de Youden óptimo fue 0.482 el cual se presentó en un valor de corte de 11.35 del VPM (Gráfico 4) (Tabla 6).

Tabla 4. Tabla de contingencia de diagnóstico de preeclampsia y clasificación por el VPM

		Preeclampsia		Total
		Enfermo	No enfermo	
VPM	Positivo	VP=69	FP=41	VP+FP=110
	Negativo	FN=9	VN=33	FN+VN=42
Total		VP+FN=78	FP+VN=74	152

Tabla 5. Tabla de contingencia de diagnóstico de preeclampsia y clasificación por el INL

		Preeclampsia		Total
		Enfermo	No enfermo	
INL	Positivo	VP=40	FP=13	VP+FP=53
	Negativo	FN=38	VN=61	FN+VN=99
Total		VP+FN=78	FP+VN=74	152

El análisis del INL como predictor para preeclampsia mostró una sensibilidad de 51.3% y una especificidad de 17.6%. El valor predictivo positivo fue de 75.5%, el valor predictivo negativo fue de 38.4% y la precisión diagnóstica fue de 66.4%.

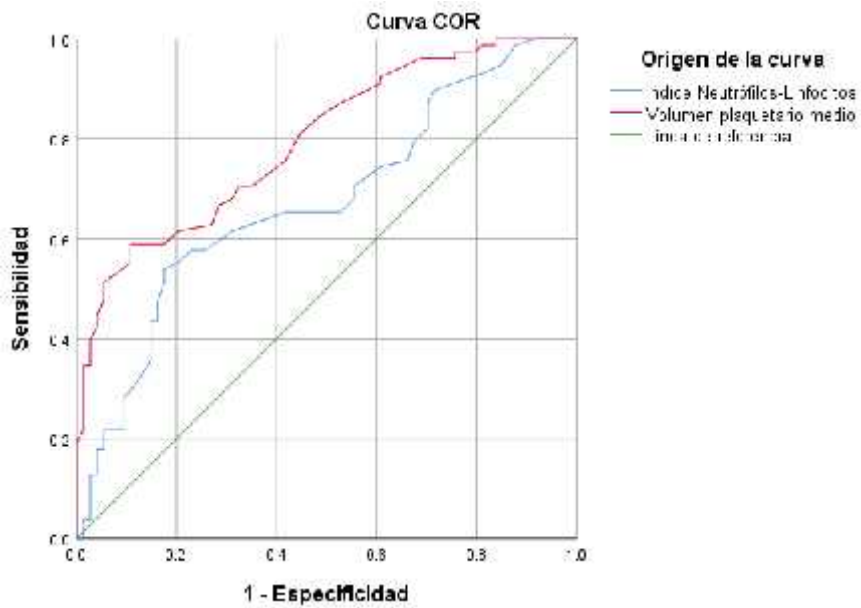
En el análisis de la curva ROC mostró un área bajo la curva de 0.674 el cual fue significativamente mayor al valor de referencia 0.50, además el Índice de Youden óptimo fue 0.363 el cual se presentó en un valor de corte de 3.95 del INL (Gráfico 4) (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis predictivo de VPM e INL para diagnóstico de preeclampsia.

	VPM	INL
Sensibilidad	88.5%	51.3%
Especificidad	55.4%	17.6%
VPP	62.7%	75.5%
VPN	21.4%	38.4%
Precisión diagnóstica	67.1%	66.4%
Índice de Youden	0.482	0.363
Área bajo la curva	0.796*	0.674*
Valor de corte	11.35	3.95

*p<0.001

Gráfico 4. Curva ROC de INL y VPM



8.- DISCUSIÓN

En el análisis del índice neutrófilos linfocitos y volumen plaquetario medio como biomarcadores predictivos de preeclampsia se ha realizado por el estudio de Serin S y cols., que analizaron la relación en 30 mujeres embarazadas sanas (Formaron el grupo 1) y 37 mujeres con preeclampsia sin criterios de severidad (Grupo 2) y 40 con preeclampsia con criterios de severidad (Grupo 3) en Turquía, el promedio de edad fue de 28 ± 5 años, el índice de masa corporal de 27.4 ± 2.1 kg/m², la edad gestacional fue 36.2 ± 2 , el índice de neutrófilos en pacientes del grupo 1 fue del 3.9 ± 2 , grupo 2, del 4.8 ± 3 , grupo 3, 6.5 ± 4.8 , se identificó que hubo diferencias significativas en el índice para presentar preeclampsia con un valor de $p=0.017$, teniendo resultados estadísticamente significativos a comparación de los otros grupos, al comparar con los resultados obtenidos en esta investigación se analizaron 152 pacientes embarazadas del Hospital de la Mujer Puebla, con la edad promedio de 26 ± 7.2 años, el peso promedio fue de 70.9 ± 12.1 kg, talla 153.5 ± 5.9 cm, índice de masa corporal promedio fue de 30.3 ± 5.4 kg/m², las semanas de gestación promedio en mujeres con preeclampsia fue de 36.1 ± 4 semanas con un mínimo de 20.1 y un máximo de 41.

Sachan R y cols., realizaron un estudio de casos y controles durante un año, 50 mujeres embarazadas con preeclampsia (Grupo 1) y 51 mujeres embarazadas sanas, se midieron los niveles de neutrófilos y linfocitos, tuvieron una sensibilidad del 52.9% y especificidad de 74.5%, demostrando que es un método adecuado para el diagnóstico predictivo de preeclampsia con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005$), es un marcador prometedor a pesar de la cantidad de pacientes, el resultado fue similar a lo obtenido en esta investigación teniendo una especificidad del índice de 17.6% y sensibilidad del 51.3%.⁴⁶

Toprak E y cols., analizaron 121 mujeres embarazadas con preeclampsia midieron la concentración sérica de neutrófilos de $9,948.4 \pm 3,393.2$ mm³, de plaquetas de $244500 \pm 60,000$ mm³ con índice de 5.38 ± 3.3 y 96 mujeres embarazadas con parto prematuro espontáneo con neutrófilos de $7,466.1 \pm 1,698.5$ mm³ y plaquetas de $210,600$ mm³ con índice de 3.85 ± 2.4 al compararlas, se identificó que hubo

diferencias estadísticamente significativas, al emplear este índice para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas y de preeclampsia, al comparar los resultados con esta investigación se analizaron 78 mujeres con preeclampsia y 74 mujeres sanas, se identificó que el punto de corte fue similar al tener un índice de 3.95.⁴⁷

Krishna V y cols., analizaron el índice predictivo de neutrófilos linfocitos en mujeres embarazadas en la unidad de atención de la salud materno infantil de Osmania, India seleccionando 108 mujeres embarazadas sanas y 108 mujeres embarazadas con preeclampsia, se determinó que el índice fue superior en el grupo de casos, (7.39 ± 3.51 vs. 3.20 ± 1.08), la diferencia fue estadísticamente significativa, concluyendo que el índice es predictivo de preeclampsia, resultado similar a lo obtenido en esta investigación al tener un valor superior del índice en pacientes que desencadenaron preeclampsia, principalmente al tener un valor de 4.⁴⁸

Toptas M y cols., analizaron a 93 mujeres con preeclampsia y 94 mujeres embarazadas sanas, con edad materna y gestacional similar, para evaluar sus características clínicas, hemodinámicas y neurohormonales, reportando que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad, las variables hemodinámicas como la presión arterial fue más alta en las pacientes con preeclampsia, así como la presencia de proteinuria, glóbulos blancos, plaquetas, recuentos de neutrófilos/linfocitos, volumen medio de plaquetas y el volumen corpuscular medio, se concluyó que las pacientes con esta enfermedad tenían un índice similar a las sanas pero los niveles del índice plaquetario fueron más bajos en comparación con las mujeres sin enfermedad, al comparar con lo obtenido en este estudio, se identificó que el área bajo la curva ROC para el volumen plaquetario promedio fue de 0.796, siendo estadísticamente significativo ($p=0.000$), se tuvo una sensibilidad para el índice plaquetario del 88.5 % y especificidad de 55.4 % teniendo poder resolutivo para el diagnóstico de preeclampsia.⁴⁹

Örgül G y cols., realizaron un estudio de casos y controles con 186 pacientes, se clasificaron en pacientes con preeclampsia de inicio temprano (n=21), de inicio tardío (n=42) y el grupo control (n=123), se midieron los resultados de laboratorio de glóbulos blancos, hemoglobina, hematocrito, ancho de distribución de glóbulos rojos, volumen corpuscular medio, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos, monocitos, volumen medio de plaquetas, distribución de plaquetas, plaquetas y recuento de plaquetas se comparó en el primer trimestre, se identificó que el índice de neutrófilos/linfocitos tuvo niveles más altos en pacientes con preeclampsia de inicio temprano, con una sensibilidad del 71.4% y especificidad del 70.7%, pero al comparar con esta investigación se tuvo resultados inferiores con sensibilidad del 51.3 % y especificidad del 17.6%.⁵⁰

Kholief A y cols., compararon la relación del índice neutrófilos/linfocitos, el índice plaquetario y los niveles de proteína C reactiva en 105 pacientes con diferentes grados de preeclampsia, con edad gestacional superior a las 34 semanas, creando un grupo de 35 mujeres embarazadas normotensas, 70 mujeres con preeclampsia, de este grupo se subdividieron en 35 con preeclampsia sin criterios y 35 con criterios, con el índice de plaquetas se tuvo un área bajo la curva ROC de 0.651, sensibilidad de 65.71%, especificidad de 62.86%, valor predictivo positivo de 63.9%, valor predictivo negativo de 64.7% y para el índice plaquetario hubo un área bajo la curva de 0.611, sensibilidad de 62.86%, especificidad de 65.71%, valor predictivo positivo de 50.7%, valor predictivo negativo de 100%, resultados similares a los obtenidos en esta investigación al tener para el índice de neutrófilos un área bajo de la curva de 0.674, valor predictivo positivo de 75.5%, valor predictivo negativo de 38.4% y para el índice volumen plaquetario medio un área bajo de la curva de 0.796, sensibilidad valor predictivo positivo de 62.7 %, valor predictivo negativo de 21.4%.⁵¹

9.- CONCLUSIONES

El Índice Neutrófilos Linfocitos y el Volumen Plaquetario Medio como biomarcadores predictivos de preeclampsia son de utilidad para predecir la aparición de la enfermedad, al demostrarse en este estudio el aumento de sus valores y su asociación estadísticamente significativa con la presencia de preeclampsia, siendo el Volumen Plaquetario Medio el que mostro mayor sensibilidad (88.5%) y especificidad (55.4%) en comparación con el Índice Neutrófilos Linfocitos con una sensibilidad (51.3%) y especificidad (17.6%).

La determinación y estudio de estos biomarcadores químicos mediante el análisis de Biometria hemática son un estudio de rutina, de bajo costo y fácil accesibilidad en el control prenatal de toda mujer embarazada y que en conjunto con otros biomarcadores ya establecidos como el Doppler de arterias uterinas en el primer trimestre, que tiene una tasa de detección para preeclampsia precoz de 47% individualmente, puede mejorar e incrementar la predicción de Preeclampsia y por lo tanto ofrecer una terapéutica profiláctica adecuada en fases más tempranas del embarazo, con la finalidad de así poder disminuir la mortalidad y morbilidad de esta patología.

10.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Calzada EM, Méndez M, Ríos B, Romero JF, Sepúlveda V, Tenorio R, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Guía de práctica clínica. Instituto Mexicano del Seguro Social. México; 2017.
2. - Committee on hypertension in pregnancy. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013.
- 3.- Estrada A, Hernández JA, Cisneros M, Quesnel B. Experiencia de la unidad de cuidados intensivos obstétricos del Instituto Nacional de Perinatología, Perinatol Reprod Hum 2016(2):88-95.
- 4.- Vargas V, Acosta G, Moreno M. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. Rev Chil Obstet Ginecol. 2014; 77(6):471-476.
- 5.- Cunningham GF, Mc Donald PC, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hankins G, et al. Williams Obstetricia. 20 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1998.
- 6.-Moldenhauer JS, Sibai BM. Hypertensive disorders of pregnancy. En: Danforth's Obstetrics and Gynecology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
- 7.-Pacheco J. Del editor sobre las guías de hipertensión en el embarazo del ACOG. Rev Peruana Ginecol Obstet [internet]. 2014 [citado 15 Feb 2018]; 59(4):243-246. Disponible en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/58>
- 8.-Sánchez JL, Izquierdo F, Llurba E. Estados hipertensivos del embarazo. Concepto, clasificación, estudio de las diversas formas. En: Fundamentos de obstetricia (SEGO). Madrid: Gráficas Marte; 2017.
- 9.- Lacunza RO, Pacheco J. Preeclampsia de inicio temprano y tardío: una antigua enfermedad, nuevas ideas. Rev Peru Ginecol Obstet [Internet]. 2014 [citado 2019

Mayo 11]; 60(4):351-362. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S230451322014000400011&lng=es.

10.- Barrios G. Endotelio y síndrome de Hellp. Endotelio e islotes pancreáticos del diabético. Acta Med Coloma. 2001; 26(1):163-165.

11.- Nápoles D, Nápoles AD. Hemostasia normal y coagulación intravascular diseminada en obstetricia. MEDISAN [Internet]. 2012 Mar [citado 2019 Mayo 13]; 16(3):401-428. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192012000300013&lng=es.

12.- Gutiérrez CH, Alatorre J, Cantú O, Gómez D. Síndrome de Hellp, diagnóstico y tratamiento. Rev Hematol Mex 2012;13(4):195-200.

13.- Wu P, Berg C, Alfi Z, O'Brien S, Röthlisberger M, Baker PN et al. Early pregnancy biomarkers in pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci. 2015; 16(9):23035-23056

14.- Sibai BM. First-trimester screening with combined maternal clinical factors, biophysical and biomarkers to predict preterm pre-eclampsia and hypertensive disorders: are they ready for clinical use? BJOG. 2015; 122(3):282-283.

15.- Sibai MB. Preeclampsia and hypertensive disorders. En: Landon M, editor. ²⁹ Obstetrics, normal and problem pregnancies. 7th edition. New York: Elsevier; 2017. p. 668-670.

16.- Alsheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. Vasc Health Risk Manag. 2016; 12(1):477-480.

17.- Dogan K, Guraslan H, Senturk MB, Helvacioğlu C, dil S, Ekin M. Can platelet count and platelet indices predict the risk and the prognosis of preeclampsia? Hypertension in Pregnancy. 2015; 34(4):434-442.

- 18.- Campbell S. First trimester screening for preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 26(2):487-489
- 19.- The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 30(1):110-150.
- 20.- Portilla CC, Chang-García MA. Variations in mean platelet volume and platelet distribution width as an early clinical marker for preeclampsia. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2017 June [cited 2019 May 13]; 68(2):120-127. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003474342017000200120&lng=en.
- 21.-Terán E, Hernández I, Racines M, Escudero C, Vivero S. Función plaquetaria durante el embarazo normal y la preeclampsia. *Rev Ecuat Ginecol Obstet.* 2014; 7(3):274-7.
22. Martínez D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos [Internet]. Madrid: *Nefrología*; 2016 [citado el 18 de Enero del 2018]; 36(4):397-403. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952016000400397&lng=es.
23. Dadhich S, Agrawal S, Soni M, Choudhary R, Jain R, Sharma S, et al. Predictive value of platelet indices in development of preeclampsia' *J South A sian Feder Obst Gynae* 2012; 4(1):17-21.
24. Howarth S, Marshall LR, Barr AL, Evans S, Pontre M, Ryan N. Platelet indices during normal pregnancy and preeclampsia. *Br J Biomed sci.*2013; 56(1):20-22.
25. Taylor RN, Roberts JM. *Hypertensive Disorders in Pregnancy.* 2nd ed. Stanford, CT: Appleton & Lange.2014;395-429.

26. Freitas LG, Alpoim PN, Komatsuzaki F, Carvalho Md, Dusse LM. Preeclampsia: are platelet count and indices useful for its prognostic? *Hematology*. 2014;18(6):360–364.
- 27 Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *BrJ of Haematol*. 2005; 128(5):698-702.
- 28 Neiger R, Contag SA, Coustan DR. Preeclampsia effect on platelet count. *Am J Perinatol*. 2014; 5(6):378–380.
29. Amita K, Nithin K H, Shobha SN, Shankar V. The role of platelet parameters as a biomarker in the diagnosis and in predicting the severity of preeclampsia. *Indian J Pathol Oncol*. 2015; 2(2):57-60.
30. Ahmed W, Ammar EK, Moharam A, Abd EH, Gehad MH, Mohamed MI. Evaluation of platelet indices and their significance in Preeclampsia. *Natural Science*. 2014; 12(3):147-153.
31. Marumoto Y, Kaibara M, Murata T. Hemorheological studies on platelet counts and size in normal pregnancy and pregnancies with preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Nihon Sanka*. 1989; 41(9):1380-6.
32. Cifuentes-De la Portilla C, Chang-García MA. Variación del volumen plaquetario medio y el ancho de distribución de plaquetas como marcador clínico temprano de preeclampsia. *Rev Colomb Obst Gine*. 2017; 68(2):120-127.
33. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:459-489.
34. Abbassi M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(6):1326-1331.

35. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, Iskender C, Erkaya S, Dede H, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 180(2):12-15.
36. Guzel AI, Kokanali MK, Erkilinc S, Topcu HO, Oz M, Ozgu E, et al. Predictive role of the neutrophil lymphocyte ratio for invasion with gestational trophoblastic disease. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(10):4203-4206.
37. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2009; 26(10):729-732.
38. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(1):97-99.
39. Valdimarsson H, Mulholland C, Fridriksdottir V, Coleman DV. A longitudinal study of leucocyte blood counts and lymphocyte responses in pregnancy: a marked early increase of monocyte-lymphocyte ratio. *Clin Exp Immunol.* 1983; 53(2):437-443.
40. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(6):118-124.
41. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013; 11(1):55-59.
42. Ilhan M, Ilhan G, Gök AFK, Bademler S, Verit Atmaca F, Ertekin C. Evaluation of neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and red blood cell distribution width– platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 22(1):5-12.

43. Yavuzcan A, Caglar M, Ustun Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014; 85(3):197-203.
44. Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, et al. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens.* 2014; 36(7):503-7
45. Serin S, Avci F, Ercan O, Kstü B, Bakacak M, KiranH. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* Int. J. Women's Card. Health. 2016;1(1):1-4.
46. Sachan R, Lal Patel M, Sachan P, Shyam R..Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of nonsevere preeclampsia and severe preeclampsia. *Journal of Current Research in Scientific Medicine.* 2017;3(2):79-83.
47. Toprak E, Bozkurt M, Dinçgez Çakmak B, Ebru Özçimen E, Silahlı M, Ender Yumru A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. 2017;18(1):122-126.
48. Krishna V, Manorama D. A Study on Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Predictor of Pre Eclampsia. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* 2018;17(12):1-4.
49. Toptas M, Asik H, Kalyoncuoglu M, Can E, Can MM. Are Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio Predictors for Severity of Preeclampsia? *J Clin Gynecol Obstet.* 2016;5(1):27-31.
50. Örgül G, Aydın Haklı D, Özten G, Fadilo lu E, Tanacan A, Sinan Beksa M. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia. *Turk J Obstet Gynecol* 2019;16:112-7
51. Kholief A, Swilam R, Elhabashy A, Elsherief R. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and c-reactive protein as markers for severity of

preeclampsia. *Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care*. 2019;6(1):1-8.

52. *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension An evidence-based guide to monitoring, prevention and management*, Laura A. Magee MD, FRCPC, FACP, Peter von Dadelszen MBChB, DPhil, FRANZCOG, William Stones MD, FRCOG, 2016.

53. *Consenso de Obstetricia FASGO 2017, "Estados hipertensivos y embarazo"* LAPIDUS, Alicia – SAHE, LOPEZ, Nidia – SAHE, MALAMUD, Julio – ROSARIO, NORES FIERRO, José – CÓRDOBA, PAPA, Sara Inés – MENDOZA. 2017, 1-2.