



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

TESIS MONOGRÁFICO PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN
MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL

**RELACIÓN NEUTRÓFILO-LINFOCITO Y PLAQUETA-LINFOCITO,
COMO MARCADORES DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE PREECLAMPSIA,
HOSPITAL JOSÈ NIEBOROWSKI. BOACO, PERÍODO ENERO-DICIEMBRE 2018.**

Autores:

Br. Claudia María Argüello Avendaño

Br. Anne Elizabeth Marengo Díaz

Tutor Metodológico:

Dr. Clara Isabel González Moncada

MD. MSc. Esp. O&G

Tutor Científico:

Dr. Holman Miranda Urbina

Médico y Cirujano Especialista en Ginecología y Obstetricia

Jefe de Servicio Ginecología

Hospital José Nieborowski Boaco

Boaco, Nicaragua. 2019

Noviembre, 2019

DEDICATORIA

A Dios como nuestro guía y sustento ante las adversidades que hemos pasado durante nuestra carrera y en la vida diaria.

A nuestros padres porque gracias a su amor y apoyo incondicional hemos logrado culminar esta importante etapa en nuestras vidas y a nuestros hermanos por enseñarnos el camino correcto y ser nuestros consejeros.

A nuestros familiares, amigos y docentes porque a partir de su apoyo, momentos de alegría y enseñanzas logramos tener siempre nuestro objetivo presente en lo más alto y de esa manera desarrollar esta meta de vida y vocación que se llama Medicina.

AGRADECIMIENTOS

Nuestros agradecimientos van dirigidos a los docentes que nos guiaron durante este proceso, debido a que su constante apoyo y gran direccionamiento durante esta investigación Dra. Clara Isabel Gonzales y al Dr. Holman Miranda.

Del mismo modo a nuestras familias agradecemos el apoyo constante que nos brindaron ya que sin él, este reto hubiera sido imposible de lograr e indiscutiblemente menos enriquecedor de lo que fue por todos los consejos que escuchamos en el camino. A nuestro amigos y compañeros de estudio, debido a que al ingresar a esta carrera no vimos personas aisladas, si no que vimos y disfrutamos seres humanos que ven al servicio como una familia, que cada día crece más y permite volver el entorno académico un área no solo de aprendizaje si no de formación de personas con una capacidad profesional invaluable.

Al Dr. Arlin Montoya por brindarnos su apoyo incondicional durante el proceso de elaboración de nuestra tesis.

OPINION DE TUTOR

El presente protocolo de investigación **“RELACION NEUTRÓFILO LINFOCITO Y PLAQUETAS LINFOCITOS, COMO MARCADORES DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE PREECLAMPSIA, HOSPITAL JOSÈ NIEBOROWSKI. BOACO, PERIODO ENERO A DICIEMBRE 2018.”** reviste una gran relevancia en el contexto actual, donde las propuestas innovadoras dirigidas a tener evidencias de herramientas que permitan al sistema de salud disminuir la morbimortalidad materna fetal al establecer un diagnóstico oportuno utilizando un método sencillo y confiable como es la simple relación entre los recuentos de los neutrófilos y los linfocitos en una biometría hemática completa para la sospecha de preeclampsia en mujeres con embarazos de alto riesgo lo que podría permitir el establecimiento de estrategias eficaces de salud que permitan mejorar la atención al aplicar medidas de vigilancia en el embarazo de estas mujeres desde la captación en atención primaria con el fin de disminuir las tasas de mortalidad materna, componente fundamental de las estrategias de salud familiar y comunitaria.

De ahí la gran relevancia que tienen los resultados de esta investigación, para evidenciar la utilidad que puede tener el aplicar este método sencillo como es la relación del recuento entre neutrófilos y linfocitos en una BHC; que permita en el futuro planificar y desarrollar una investigación con mayor número de pacientes y tener más evidencias para aplicar el método en los diferentes niveles de atención en salud materna.

Felicito a las bachilleras Anne Elizabeth Marengo Díaz y Claudia María Arguello Avendaño por la dedicación, interés, esfuerzo, calidad y constancia en el desarrollo y cumplimiento de presente informe de investigación.

Dr. Holman Miranda Urbina
Médico y Cirujano Especialista en Ginecología y Obstetricia
Jefe de Servicio Ginecología
Hospital José Nieborowski Boaco

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ABC: Área bajo la curva

β – hCG: Hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta

CBC: Complete Blood count (Conteo sanguíneo completo)

MPV: Mean Platelet Volume (volumen medio de plaquetas)

PAPP-A: Placenta associated plasma protein-A (Proteína A plasmática asociada a Placenta)

PE: Pre eclampsia

RNL: Relación neutrófilo linfocito.

ROC: Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor)

RPL: Relación plaqueta linfocito

SIR: Síndrome de respuesta inflamatoria

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia (PE), es un trastorno específico del embarazo que se caracteriza por el desarrollo de hipertensión y proteinuria, afecta del 5% al 8% de los embarazos. Para reducir la morbimortalidad de la madre y el feto, se han realizado muchos estudios para la predicción temprana de la PE pero los factores predictivos no se han aclarado. En este estudio, el objetivo es estudiar los valores de la RPL y RNL como un marcador de diagnóstico y pronóstico para la PE y compararlos con mujeres embarazadas sanas normales.

Objetivo: Determinar la utilidad de la relación neutrófilo linfocito y plaquetas linfocitos como marcadores diagnóstico y pronóstico de preeclampsia en el hospital José Nieborowski durante el periodo de enero a diciembre 2018.

Diseño y método: Este estudio es de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo, observacional, enfoque cuantitativo. Se seleccionaron 120 pacientes. Los datos se analizaron en SPSS® 24.0 y se calculó la RNL y RPL presente en la BHC, para determinar la utilidad diagnóstica se procedió a calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, cocientes de verosimilitud. Se realizaron curvas ROC para fijar un valor de corte de RNL y RPL que pueda predecir preeclampsia, identificando Área Bajo la Curva (ABC), IC 95 %, y significancia estadística ($P < 0.05$).

Resultados: Se identificó que una Relación neutrófilo linfocito mayor de 3.8 tiene valor diagnóstico en preeclampsia, el valor de corte de la RNL identificado para predecir preeclampsia grave fue de 5.6 con una sensibilidad y especificidad del 76 % y 82 %.

Conclusión: Existe una correlación estadísticamente significativa entre los parámetros hematológicos y la severidad de la preeclampsia en comparación con las embarazadas normotensas.

Palabras Claves: Preeclampsia, Relación Neutrófilo Linfocito, Relación Plaquetas Linfocitos.

INDICE

I-	INTRODUCCIÓN	1
II-	ANTECEDENTES.....	2
III-	JUSTIFICACIÓN.	6
IV-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
V-	OBJETIVOS	9
	Objetivo general	9
	Objetivos específicos	9
VI-	MARCO TEORICO.....	10
VII-	DISEÑO METODOLOGICO	24
	2.1.1 Tipo de estudio.....	24
	2.1.2 Áreas de Estudio	24
	2.1.3 Período de Estudio	24
	2.1.4 Universo.....	24
	2.1.5 Tamaño de la muestra	24
	2.1.6 Selección de la muestra.....	25
	Criterios de selección.....	25
	a) Criterios de inclusión:	25
	b) Criterios de exclusión:.....	25
	2.1.9 Unidad de análisis.....	26
	2.1.10 Técnicas y procedimientos para la colecta de datos.	26
	2.1.11 Variables por objetivos	27
	Antecedentes Gineco-obstétricos y características demográficas.....	27
	Utilidad diagnostica de RNL en mujeres con preeclampsia.	27

Cruce de Variables.....	27
2.1.12 Operacionalizacion de variable.....	28
2.1.13 Plan de análisis y procesamiento de la información.....	31
2.1.14 Técnicas y procedimientos.....	31
2.1.15 Análisis de la información.....	31
2.1.16 Control de sesgo.....	32
2.1.17 Consideraciones éticas.....	32
VIII- RESULTADOS.....	33
IX- DISCUSION.....	36
X- CONCLUSIONES.....	39
XI- RECOMENDACIONES.....	40
XII- BIBLIOGRAFIA.....	41
XIII- ANEXOS.....	45

I- INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un trastorno específico del embarazo que se caracteriza por el desarrollo de hipertensión y proteinuria, que afecta del 5% al 8% de todos los embarazos. (MINSA, 2018).

La PE es una complicación obstétrica importante y se sabe que causa una alta morbilidad y mortalidad materna y fetal. (ACOG, 2000). Aunque las causas fisiopatológicas de la PE aún no se han identificado claramente, se sabe que están relacionadas con la disfunción endotelial, la placentación anormal y la inflamación sistémica. (Sibai B. , 2011)

Aparte de los efectos probables de estos dos subconjuntos de leucocitos en la preeclampsia, recientemente, la relación de neutrófilos-linfocitos (RNL) y relación plaquetas-linfocitos (RPL) ha sido de gran interés en términos de sus valores pronóstico y de predicción en varios temas diferentes, tales como cánceres y enfermedades cardíacas. (Dekker, 1998)

La relación neutrófilos – linfocitos y plaquetas-linfocitos, han generado un interés significativo como marcadores de respuesta inflamatoria sistémica en diversas circunstancias clínicas y como un marcador diagnóstico y predictor de la severidad de preeclampsia, ayudando a reducir así la morbimortalidad del binomio madre-hijo (Roberts, J., & Cooper, D., 2013).

Para reducir la morbilidad y la mortalidad de la madre y el feto, se han realizado muchos estudios para la predicción temprana de la PE pero los factores predictivos no se han aclarado. En este estudio, el objetivo es estudiar la utilidad de los valores de la RPL y RNL como un marcador de diagnóstico y pronóstico para la PE y compararlos con mujeres embarazadas sanas normales.

II- ANTECEDENTES

Se realizó una búsqueda de información introduciendo términos claves como: Relación Neutrófilo-Linfocitos, plaqueta-linfocitos, preeclampsia, utilidad diagnóstica, Nicaragua, en el motor de búsqueda Google, en la base de datos del CIES, Google académico, Scielo, LILACS, Pub MED. Se hizo una búsqueda personal en la biblioteca Salomón de la Selva y el CEDOC de la facultad de ciencias médicas de la UNAN-Managua, obteniendo resultados de investigaciones realizadas en Nicaragua y de otros países, por lo que es conveniente referir la consulta documental de trabajos realizados que guardan relación con los objetivos propuestos en este estudio.

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Ali Yavuzcan 2014, realizaron un estudio sobre Volumen plaquetario medio, relación de neutrófilos y linfocitos y proporción de plaquetas y linfocitos en la preeclampsia grave en el hospital de Estambul Turquía, el objetivo del estudio fue comparar los cambios en los valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, volumen medio de plaquetas (MPV) y marcadores de respuesta inflamatoria sistémica (SIR) (relación neutrófilo-linfocitos / relación plaqueta-linfocitos) en pacientes con preeclampsia grave (PE) de mujeres embarazadas sanas y no embarazadas. Encontrando como resultado que el VMP y el RPL no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p = 0.081$, $p = 0.098$). RNL mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos ($p = 0,000$). Los valores de RNL de los pacientes con PE grave fueron estadísticamente significativamente más altos que en las mujeres sanas no embarazadas ($p = 0,000$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con PE grave y las mujeres embarazadas sanas ($p = 0,721$). El valor de corte del número de leucocitos para la PE grave fue de 7.6×10^3 / ml, con una sensibilidad del 76.7% y una especificidad del 60.6%. El valor de corte del número de neutrófilos fue de 6.4×10^3 / ml para el grupo con EP grave, con 76.7% de sensibilidad y 69% de especificidad (Ali Yavuzcan, 2014).

Egipto 2015, estudio realizado por Ahmed Mohamed Nooh, sobre los Cambios en los índices plaquetarios durante el embarazo como marcadores potenciales para la predicción del desarrollo de preeclampsia, incluyeron un total de 2813 mujeres embarazadas que recibieron atención prenatal regular hasta el parto. Las participantes se dividieron en 3 grupos: mujeres embarazadas normotensas ($n = 2621$), mujeres con EP sin características graves ($n = 169$) y mujeres con EP con características graves ($n = 23$). Identificaron que el recuento de plaquetas (CP) disminuyó, mientras que el volumen medio de plaquetas (VMP) y el ancho de distribución de plaquetas (PDW) aumentaron a medida que avanzaba la PE. El análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) mostró que PDW tenía el área más grande bajo la curva (AUC) [0.980 (IC del 95%: 0.964 - 1.000)], Por lo que es el mejor marcador para predecir el desarrollo de la PE. Además, el PDW mostró la correlación más estadísticamente significativa con la presión arterial media (MAPA ($r = 0.902$, $p = 0.000$), lo que lo convierte en el mejor marcador para predecir la gravedad de la hipertensión (Nooh & Abdeldayem, 2015)

En el 2015, Kurtoglu, Kokcu, Celik, Tosun, & Malatyalioglu, realizan estudio piloto publicado bajo el título de “Puede el índice neutrófilos-linfocitos se usado en la predicción del riesgo de desarrollar preeclampsia”, presentan los resultados los datos y pruebas de laboratorio para RNL de 203 mujeres embarazadas demográfica (73 normotensas gestantes, 23 embarazadas con preeclampsia leve y 107 Embarazadas con severa preeclampsia). Los resultados mostraron que las mujeres embarazadas con preeclampsia tenían menos semanas de gestación, menor nivel de hemoglobina y menor el peso del nacer del recién nacido que la de las mujeres embarazadas normales. La NLR en el grupo con preeclampsia fue significativamente mayor que la de grupo normal ($p 0.023$) y el área bajo la curva ROC fue encontrada estadísticamente significativa ($p 0.023$) (Kurtoglu, Kokcu, Celik, Tosun, & Malatyalioglu, 2015)

Burak Yücel y col en 2016 Turquía, realizaron un estudio en una unidad de atención primaria con el objetivo de evaluar los cambios en la RNL, RPL, RDW, VMP y PCT en la preeclampsia y su uso para predecir la gravedad de la PE. Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó 219 pacientes. De ellos, 27 tenían PE leve, 82 tenían PE grave y 110

eran embarazadas sanas y normotensas. Encontraron que no hubo diferencias significativas en la RNL entre los grupos ($p = 0,423$). Tanto la RPL como la PCT fueron menores en los pacientes con EP grave que en el grupo control, y estas diferencias mostraron una significación estadística ($p = 0,007$ y $p < 0,001$). Por otro lado, tanto el RDW como el VMP fueron estadísticamente más altos en los pacientes con PE grave en comparación con el grupo control ($p = 0,011$ y $p < 0,001$). Las áreas bajo la curva para NLR, PLR y RDW no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.636, 0.104$ y 0.36 , respectivamente). Para MPV y PCT, los valores del área bajo la curva fueron 0.641 y 0.712 , respectivamente, y los valores de p para estos parámetros difirieron estadísticamente ($p = 0.028$, $p = 0.001$) (Yücel & Ustun, 2017)..

Kim, Han, Kwon, & Kim, 2018, Estudio realizado en corea del sur sobre la efectividad clínica de la proporción de plaquetas a linfocitos (RPL) en mujeres con PE y comparar esta medición con los índices de plaquetas como un marcador diagnóstico y pronóstico de la PE. Un total de 471 mujeres embarazadas sanas, 126 mujeres con diagnóstico de PE leve y 227 con PE grave se incluyeron en este estudio. Analizaron los índices de RPL y plaquetas, principalmente el volumen medio de plaquetas (VMP) y el ancho de distribución de plaquetas (PDW) entre los 3 grupos, encontrando que El ancho de distribución de las plaquetas, el VMP y los niveles de PLR en mujeres con PE fueron significativamente diferentes de los de mujeres embarazadas sanas. La PLR fue significativamente menor en la PE severa que en la leve ($P = .001$), pero el PDW y el VMP aumentaron a medida que avanzaba la gravedad de la PE; sin embargo, las diferencias en PDW y MPV entre mujeres con EP leve y grave no fueron significativas. El análisis de la curva de características operativas del receptor mostró que el PLR fue más predictivo de PE que PDW y MPV (área bajo la curva = 0.759 frente a $0.621, 0.638$). (Kim, Han, Kwon, & Kim, 2018)

ANTECEDENTES NACIONALES

En Nicaragua Montoya y cols 2016, realizaron un estudio sobre la utilidad de la relación Neutrófilo-Linfocitos como marcador diagnóstico y pronóstico de gravedad de preeclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque, el cual conto con un total de 45

pacientes embarazadas, las cuales se dividieron en tres grupos 15 embarazadas sanas 15 preeclampsia moderada y 15 preeclampsia severa dando como resultado un valor de corte de la relación neutrófilo-linfocito para preeclampsia ≥ 4 . La prueba tuvo una sensibilidad de 83.3% y especificidad 80%. El valor predictivo positivo fue de 89.3% y el negativo de 70.6 %. Una RNL de 4.05 se asoció a preeclampsia moderada (ABC: 0.66, P: 0.04) y RNL 6.5 pronostico severidad de la preeclampsia (ABC: 0.77, P: 0.03). ([Montoya Arlin, 2016](#))

III- JUSTIFICACIÓN.

La Preeclampsia-eclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal a nivel mundial; la cual afecta entre el 5%-15 % de las embarazadas, en Nicaragua constituye la segunda causa de muerte y la primera asociada a morbilidad materna y fetal (MINSa, 2018).

La identificación de mujeres embarazadas con un mayor riesgo de PE es un objetivo de suma importancia. Debido a que la preeclampsia afecta a múltiples órganos, todavía no se ha propuesto ningún marcador único, específico y rentable para predecir la PE (Yang, Cho, Kwon, Sohn, & Hwang, 2014). Sin embargo, se han sugerido varios modelos, pero se encontrado que no son clínicamente relevantes (Akolekar, Syngelaki, Sarquis, Zvanca, & Nicolaidis, 2011; Scazzocchio, Figueras, & Gynecology, 2011)

La patogenia de la preeclampsia es parcialmente conocida y se relaciona a alteraciones en la inserción placentaria al inicio del embarazo seguida de una inflamación generalizada y un daño progresivo endotelial durante la semana 6 y 16 de gestación, sin embargo, esta es identificada tardíamente, provocando múltiples complicaciones y hasta la muerte materno fetal. Es por ello que se han realizado evaluaciones usando marcadores inflamatorios, los cuales en algunos estudios internacionales han presentado una utilidad significativa como marcador diagnóstico y pronóstico, brindándonos así la posibilidad de una detección temprana del riesgo que tiene la paciente de desarrollar dicha enfermedad.

Dentro de los métodos sugeridos para mejorar la atención materna e identificar los factores de riesgo a los cuales se encuentra expuesto este grupo de pacientes, se plantea la identificación de marcadores bioquímicos, que idealmente sean de fácil acceso a toda la población, los cuales nos permitan predecir el desarrollo de la enfermedad para así implementar medidas de forma oportuna buscando disminuir las complicaciones que acompañan a este cuadro clínico. Por lo anterior los índices hematológicos neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito, aparecen como una opción viable en busca de cumplir con este objetivo, tomando en cuenta que a pesar que nuestro país está en

desarrollo contamos en todas las unidades de salud con una biometría hemática completa, siendo esta prueba accesible y de bajo costo.

Cabe recalcar que el poder desarrollar este estudio nos permite un análisis estadístico no solo de los índices planteados, sino también de las diferentes expresiones de severidad y de desenlaces maternos fetales.

IV-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La identificación de mujeres embarazadas con un mayor riesgo de PE es un objetivo de suma importancia. De acuerdo con el informe del Ministerio de Salud, en el mundo se producen aproximadamente 830 muertes diarias por causas relacionadas con el embarazo o el parto, las cuales se presentan en su mayoría en países en vía de desarrollo. Esta es la razón por la que la Agenda de Desarrollo Sostenible propone dentro de sus metas, la disminución de la razón mundial de mortalidad materna a menos de 70/100.000 recién nacidos vivos entre el 2016-2030.

El Ministerio de Salud (Minsa) desarrolló un Foro Internacional para la Prevención de la Muerte Materna por eclampsia donde se propone dentro de las medidas encaminadas a la disminución de la razón de mortalidad materna, mejorar la calidad y el acceso al control prenatal, identificar factores de riesgo y favorecer la investigación sobre posibles marcadores bioquímicos que nos permitan detectar pacientes en riesgo de patologías asociadas al embarazo como la preeclampsia, por su potencial de severidad y compromiso multisistémico, sus complicaciones aumentan la morbimortalidad tanto materna como fetal, especialmente cuando su presentación es temprana.

El reconocimiento de biomarcadores sensibles, específicos, rentables y fáciles de realizar permitiría no solo la detección de mujeres con riesgo de PE, sino que también permitiría una vigilancia estrecha, un diagnóstico preciso de PE y una intervención oportuna. Debido a que la PE puede progresar rápidamente, requiere una intervención rápida que puede incluir la observación en un entorno de atención terciaria y la interrupción del embarazo, ya sea por inducción del parto o por cesárea, que es la única cura conocida para esta afección (Salam et al., 2015). La RNL y RPL constituyen parte de los datos detectables mediante la Biometría hemática completa (BHC).

¿Cuál es la utilidad de la relación neutrófilo linfocito y plaquetas linfocitos como marcadores diagnóstico y pronóstico de preeclampsia en el hospital José Nieborowski durante el periodo de enero a diciembre 2018?

IV- OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la utilidad de la relación neutrófilo linfocito y plaquetas linfocitos como marcadores diagnóstico y pronóstico de preeclampsia en el hospital José Nieborowski durante el periodo de enero a diciembre 2018.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y antecedentes Gineco-Obstétricos de la población en estudio.
2. Correlacionar parámetros hematológicos con la severidad de la preeclampsia.
3. Identificar el rendimiento diagnóstico de la relación neutrófilo linfocitos y plaquetas linfocitos como marcadores diagnóstico y pronóstico de preeclampsia.

V- MARCO TEORICO

DEFINICIÓN

La preeclampsia se define como enfermedad hipertensiva específica del embarazo con compromiso multiorgánico después de las 20 semanas de gestación más la aparición de proteinuria. Pero algunas mujeres presentan hipertensión más signos de falla multiorgánica característicos de preeclampsia en ausencia de proteinuria. (MINSA, 2018).

EPIDEMIOLOGÍA

La preeclampsia afecta a menudo a mujeres jóvenes y nulíparas, mientras que las mujeres mayores tienen mayor riesgo de hipertensión crónica con preeclampsia agregada. La preeclampsia afecta del 5 al 8% de gestantes a nivel mundial; en América latina, una cuarta parte de las muertes maternas se relacionan con complicaciones secundaria a trastornos hipertensivos, siendo estos una causa importante de morbilidad grave, discapacidad crónica y muerte entre las madres, los fetos y los recién nacidos.

En Nicaragua constituye la segunda causa de muerte y la primera asociada a morbilidad materna y fetal según los datos que se recogen en el mapa de mortalidad materna del ministerio de salud con una prevalencia aproximada del 19%.

FACTORES DE RIESGO

La magnitud del riesgo depende del factor específico como, por ejemplo:

- Un antecedente de preeclampsia: Aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia en un embarazo subsiguiente 7 veces en comparación con las mujeres sin esta historia. Las mujeres sin características graves de preeclampsia en su primer embarazo presentan el riesgo de desarrollar preeclampsia en un 5 a 7% en el segundo embarazo; en cambio quienes tuvieron un primer embarazo normotensivo desarrollar preeclampsia en menos del 1% en el segundo embarazo.

- Primer embarazo (nuliparidad), no está claro porque el estado nulípara es consistentemente encontrado como un factor significativo para la preeclampsia. Una teoría es que el sistema inmune de las mujeres nulíparas ha tenido una exposición limitada a los antígenos paternos y esta falta de desensibilización puede jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad ([Nevis IF 1, 2011](#))
- Una historia familiar de preeclampsia en un familiar de primer grado lo que sugiere un mecanismo hereditario en algunos casos la aparición y gravedad de la enfermedad parece estar influida principalmente por factores maternos, pero la contribución paterna de los genes fetales puede tener un papel en la presentación defectuosa y posterior preeclampsia.

Condiciones médicas preexistentes:

- Diabetes pre gestacional este aumento se ha relacionado con una variedad de factores como la enfermedad renal o vascular subyacente, altos niveles de insulina y el metabolismo lipídico anormal ([Skjaerven R 1, 2002](#)).
- Presión arterial mayor de 130/80 en la primera visita prenatal
- Anticuerpo anti fosfolípidos
- Índice de masa corporal mayor o igual a 26.1
- Enfermedad renal crónica: El riesgo relativo varía dependiendo del grado de reducción de la tasa de filtración glomerular y de la presencia o ausencia de hipertensión. En un estudio la combinación de hipertensión tratada y proteinuria en el embarazo temprano parecía aumentar el riesgo de preeclampsia superpuesta por encima de la hipertensión sola. En otros estudios entre 40 y 60 % de mujeres con ERC avanzada fueron diagnosticadas con preeclampsia en la segunda mitad del embarazo ([Nilsson, 2004](#)).
- Embarazo gemelar.

PATOGENIA

La fisiopatología de la preeclampsia es compleja y ha estado sujeta a investigación por décadas; no solo depende de las condiciones peri concepcionales, del feto y del genotipo placentario, sino también de la pareja susceptibilidad paterna y de la capacidad del sistema inmune materno para tratar con el embarazo, así como de factores genéticos.

Dentro de las hipótesis mayormente aceptadas dentro de la fisiopatología de la PE, encontramos la teoría de la interacción anormal entre el trofoblasto fetal y la decidua materna, que toma en cuenta las células del sistema inmunológico materno que conducen a una invasión placentaria inadecuada y remodelación vascular. Las otras teorías existentes hacen referencia a: Factores angiogénicos, estrés oxidativo, autoanticuerpos, y factores genéticos.

La adaptación inmunológica materna hacia el feto es crucial en las etapas iniciales del embarazo. Después de la concepción, a nivel de la decidua, las células T reguladoras interactúan con la indolamina 2,3-dioxigenasa, al igual que se presenta el reconocimiento por parte de las NK (Natural killer) del HLA-C fetal lo que facilita el crecimiento placentario mediante inmunorregulación. El fracaso completo de este mecanismo podría causar aborto espontáneo, mientras que el fracaso parcial provocaría mala placentación y perfusión útero-placentaria disfuncional ([Burton G, 2004](#)).

Múltiples estudios han demostrado que el fallo en esta placentación conduce a una excesiva respuesta inflamatoria materna, caracterizado por una mayor permeabilidad endotelial y agregación plaquetaria, lo que se asocia a la expresión de citoquinas pro-inflamatorias primarias en la placenta de las pacientes preeclámpticas, como es el caso del TNF- α . ([Rovere-Querini P, 2007](#))

Además de las citoquinas, otras señales inflamatorias, implicadas en la eliminación segura de las células apoptóticas, se reclutan en el tejido placentario. ([Messerli M, 2010](#))

Todo el proceso pro inflamatorio desencadenado en la PE genera la activación de diferentes grupos células a nivel intravascular. Muchas células inflamatorias se activan en la circulación y se infiltran en el tejido renal y placentario. Los macrófagos, neutrófilos y linfocitos T son el tipo celular predominante que media la cascada inflamatoria en mujeres con preeclampsia. (LaMarca, 2010)

La fisiopatología de la preeclampsia está asociada con la activación de los neutrófilos, un aumento del estrés oxidativo y la disfunción de las células endoteliales (Leik C, 2004).

No solo se ha demostrado compromiso a nivel de los neutrófilos, sino también de los linfocitos. Sasaki Y. et al, evidenciaron que el aumento en la circulación de Linfocitos T encontrado por algunos autores en el embarazo normal parece no estarlo en la preeclampsia Zusterzeel PL et al, informaron por primera vez de la activación de los neutrófilos en la circulación materna (Zusterzeel P, 2001).

Posteriormente, Tsukimori et al y otros informaron un aumento significativo en la producción de superóxido por neutrófilos obtenidos de mujeres preeclámpicas. (Tsukimori K, 2005)

En las mujeres con preeclampsia se ha observado un marcado aumento de la infiltración de neutrófilos en el endotelio y la capa intima de los vasos sanguíneos sistémicos, conduciendo a un aumento de la expresión de las ICAM I e interleucina 8, siendo esta última un potente agente quimiotáctico para neutrófilos, exacerbando la respuesta inflamatoria a través de la liberación de especies reactivas del oxígeno por parte del endotelio (Shah T, 2007).

Otras posibilidades para la activación de los neutrófilos que circulan en el espacio intervilloso son la exposición de estos a los lípidos oxidados secretados por la placenta o por la presencia de elevados niveles de ácido araquidónico presente en el plasma de mujeres con PE, estas condiciones podrían inducir la expresión de la ciclooxigenasa – 2 (COX-2) en los neutrófilos ya infiltrados, lo cual es responsable de la disfunción vascular y la consiguiente vasoconstricción (Bachawaty T, 2010) (E., Laresgoiti-Servitje, 2013).

A pesar de lo anterior el rol de los neutrófilos en la fisiopatología de la preeclampsia no está claro, siendo lo más aceptado el hecho de que actúan como portadores celulares de estrés oxidativo desde la placenta hasta la circulación materna adhiriéndose e infiltrando la vasculatura sistémica materna (Shah T, 2007).

Es importante saber que este aumento no solo se asocia a preeclampsia, en algunas patologías obstétricas como la ruptura prematura de membranas y el trabajo de parto pretermo, así como la infección aguda durante el embarazo estimulan la sobreexpresión de granulocitos CD14 y CD64, neutrófilos que se encuentran involucrados en la degranulación, fagocitosis y reacciones microbicidas en general (Gervasi M, 2001)

La invasión anormal de trofoblasto, de las arterias espirales, de la decidua y el miometrio a principios del embarazo, semanas o meses antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, han sido bien documentados. El resultado es insuficiente función placentaria combinado con liberación de factores placentarios dentro de la circulación materna acoplado a una exagerada respuesta inflamatoria que causa una disfunción endotelial generalizada, activación de leucocitos, del complemento y aglutinación. (Xharra, 2012)

Teoría Inmunológica

Esta teoría sostiene que puede existir una respuesta inmunológica alterada en contra de las células del trofoblasto que se ve reflejado con un aumento de la activación de neutrófilos y linfocitos T, así como un aumento en la liberación de sustancias nocivas para el endotelio tales como radicales libres de oxígeno, conllevando a la activación de factores de coagulación (Kraayenbrink AA, 1993).

Diferencias en la expresión del antígeno de histocompatibilidad HLA – G (Único expresado en el trofoblasto) pueden tener una relación directa con la eclampsia (Livingston J, 2003).

Del mismo modo se ha observado que los cambios de paternidad pueden aumentar el riesgo de desarrollar preeclampsia lo que puede sugerir esto un mecanismo de inadaptabilidad inmunológica en la interface materno fetal. En estudios realizados en pacientes normotensas se ha detectado una disminución en el número de linfocitos T asociado al proceso de inmunomodulación del embarazo (Tubbergen P, 1999).

Placentación y angiogénesis

Durante el embarazo temprano las células NK se acumulan como un denso infiltrado alrededor del cito trofoblasto invasor. Cooperan con el trofoblasto extra veloso para remodelar a las arterias espirales sufriendo estas una transición epitelial a endotelio a través de la liberación de citosinas involucradas en la angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF).

Estrés oxidativo y Placentación

En la preeclampsia la hipoperfusión Placentaria es una ruta potencial para especies reactivas de oxígeno y Citosinas pro inflamatorias, las cuales pueden producir estrés oxidativo y disfunción celular endotelial en la circulación materna y fetal.

El daño en la remodelación de las arterias espirales resulta en entrada de la sangre materna al espacio intervelloso a muy elevada presión y velocidad. Esto expone a las vellosidades placentarias a fluctuaciones de la concentración de oxígeno (Venkatesha, 2006). El estrés oxidativo causado por esa hipoxia/re oxigenación genera daño en la oxidación de lípidos y proteínas Placentarias que son pro inflamatorias.

Esta secuencia de eventos vincula el estrés oxidativo con la inflamación por dos vías: a) el trofoblasto necrótico produce activación sistémica de células endoteliales a través de la IL-6, b) las partículas derivadas del sincitotrofoblasto liberadas a la circulación materna interactúan con los monocitos y leucocitos estimulando la producción de citoquinas pro inflamatoria.

CLASIFICACIÓN

A- De acuerdo a la forma clínica de presentación:

1. Hipertensión arterial crónica
2. Hipertensión arterial crónica con pre eclampsia agregada
3. Hipertensión gestacional
4. Pre eclampsia-Eclampsia

B. De acuerdo al grado de severidad:

1. Pre eclampsia
2. Pre eclampsia Grave

C. De acuerdo al momento de aparición de los signos y síntomas:

1. Pre eclampsia temprana (\leq 34 semanas de gestación)
2. Pre eclampsia tardía ($>$ 34 semanas de gestación)

Los trastornos hipertensivos de la gestación se clasifican de acuerdo a su presentación clínica.

1- Hipertensión arterial crónica.

Se observa en el 1% al 5% de embarazos y según estimaciones esta cifra se espera que aumente.

La hipertensión arterial crónica se asocia a resultados perinatales adversos, incluyendo el aumento en la incidencia pre eclampsia agregada hasta en el 25.9%, aumento en el número de cesáreas, partos pre-términos, ingreso a las unidades de cuidados intensivos neonatales y muerte perinatal. Se define como hipertensión crónica en el embarazo, a la

elevación de presión arterial que precede a la concepción o que se detecta antes de las 20 semanas de gestación

2- Hipertensión arterial Crónica con pre eclampsia agregada.

La hipertensión arterial crónica se observa en el 1% al 5% de embarazos y según estimaciones esta cifra se espera que aumente.

La hipertensión arterial crónica se asocia a resultados perinatales adversos, incluyendo el aumento en la incidencia pre eclampsia agregada hasta en el 25.9%, aumento en el número de cesáreas, partos pre-términos, ingreso a las unidades de cuidados intensivos neonatales y muerte perinatal. 6 Se define como hipertensión crónica en el embarazo, a la elevación de presión arterial que precede a la concepción o que se detecta antes de las 20 semanas de gestación.

3- Hipertensión Gestacional

La hipertensión gestacional se caracteriza por la elevación de presión arterial después de las 20 semanas de gestación, sin proteinuria. Aunque en este grupo, los resultados perinatales no son tan severos, es importante considerar que puede tratarse de una fase de pre eclampsia antes de la aparición de proteínas en orina por lo que se deben de seguir rutinariamente.

Además, la hipertensión gestacional a pesar de ser una entidad transitoria, puede ser signo de hipertensión arterial crónica futura. Si la presión arterial no se normaliza 12 semanas después del parto, se requiere cambiar el diagnóstico a hipertensión crónica. El uso de antihipertensivo en este grupo debe de individualizarse de acuerdo a condiciones clínicas.

4- Preeclampsia – Eclampsia

La preeclampsia es una enfermedad hipertensiva específica del embarazo con compromiso multiorgánico que ocurre después de las 20 semanas de gestación. Se define como la aparición de hipertensión arterial más proteinuria. Se debe de tomar en cuenta que algunas mujeres se presentan con hipertensión arterial y daño multiorgánico característicos de pre eclampsia en ausencia de proteinuria. 25 Es, por tanto, de vital importancia conocer las formas graves de pre eclampsia para su correcto diagnóstico y manejo.

Eclampsia es la presencia de una convulsión generalizada en una mujer con pre eclampsia.

De acuerdo al grado de severidad

La preeclampsia es una patología sistémica con compromiso multiorgánico que debe tratarse de forma temprana y efectiva para evitar la morbi-mortalidad materno-fetal. En países desarrollados se ha observado que hasta en un 50% de las muertes maternas relacionadas a pre eclampsia se pudo haber hecho alguna intervención que cambiara el desenlace fatal.

Esto podría deberse a la falta de detección temprana de las formas graves de pre eclampsia. Tradicionalmente se ha clasificado en formas “leves” y “moderadas”, sin embargo, estas clasificaciones pueden confundir y llevar a conclusiones erróneas en cuanto al manejo ya que el término “leve” podría conducir a un manejo pasivo.

Los términos “leve” y “moderada” se han omitido dentro de la clasificación. El diagnóstico sólo de pre eclampsia debe despertar alarma y conducir a un manejo activo y continuo. De tal forma que para simplificar y tomando en cuenta las características de la enfermedad que se asocian a peor pronóstico se decide dividir de acuerdo a la presencia o no de criterios de gravedad en:

1. Pre eclampsia

2. Pre eclampsia Grave (Ver Cuadro No 1)

Cuadro 1: Clasificación de preeclampsia

Preeclampsia	<ul style="list-style-type: none">• Aparece después de la semana 20 de gestación.• PAS \geq 140mmHg o PAD \geq 90mmhg• Proteinuria de 300mg o más en 24hr, o \geq 1 Cruz(+) en cinta reactiva o relación Proteínas/creatinina en Orina >0.3mg/dl
Preeclampsia Grave	<ul style="list-style-type: none">• PAS \geq 160mmhg o PAD \geq 110mmhg Y/O Presencia de uno o más datos de gravedad:• Oliguria o menos de 500ccen 24 horas, creatinina sérica >101mg/dl o incremento al doble de la basal.• Alteraciones visuales o manifestaciones cerebrales.• Edema agudo de pulmón o cianosis.• Dolor epigástrico o de hipocondrio derecho• Alteraciones Hepáticas (elevación de transaminasas al doble de lo normal o de 70 U/lb)• Trombocitopenia (< 100.000/micro litro)

Fuente: Protocolo de complicaciones obstétricas

PREDICCIÓN DE PRE ECLAMPSIA

La utilidad de una prueba predictiva de una enfermedad depende en gran manera de la prevalencia de esa enfermedad, la pre eclampsia es una patología relativamente rara en relación al número de embarazos que NO se complican con pre eclampsia.

Se han realizado grandes esfuerzos dirigidos a la identificación de factores de riesgo demográficos, pruebas bioquímicas o hallazgos biofísicos para predecir en etapas tempranas del embarazo el desarrollo posterior de pre eclampsia ([WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia, 2011](#)).

Desde 2004 a 2008 se realizó un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó a 3572 mujeres sanas nulíparas atendidas antes de las 15 semanas de gestación con el objetivo de desarrollar un modelo predictivo para identificar factores de riesgo para desarrollo de pre eclampsia y de esta forma referir de forma temprana al subgrupo de mujeres con estos factores de riesgo.

Del grupo de pacientes, el 5.3% desarrolló pre eclampsia. El área bajo la curva (AUC) ROC fue de 0.71. El riesgo relativo de desarrollo de pre eclampsia en el grupo de riesgo fue de 5.5, el del grupo sin factores de riesgo fue de 12.2.

Los autores concluyeron que la habilidad para predecir pre eclampsia en mujeres nulíparas fue modesta ([Giguere Y, 2010](#)).

Numerosas investigaciones identifican a los factores angiogénicos (sFlt-1, PlGF y endoglina soluble) como herramientas para la predicción de pre eclampsia temprana y la combinación de estos factores angiogénicos con estudios de doppler de arterias uterinas podrían proporcionar los mejores valores predictivos para la identificación de la pre eclampsia temprana.

MARCADORES BIOQUÍMICOS PREDICTORES DE PREECLAMPSIA

Durante la última década, ha aumentado el impulso científico para desarrollar mejores métodos de cribado para la preeclampsia que podrían traducirse en la práctica clínica. Varios algoritmos se han basado en los biomarcadores placentarios como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), el factor de crecimiento placentario (PlGF) y la tirosina quinasa soluble tipo 1 (s-FLT1), mostrando una alta tasa de predicción para el inicio precoz de la PE, que van de 44 a 92%, con una tasa del 5% de falsos positivos.

Del mismo modo avances en el estudio doppler ha permitido que el tamizaje del IP de las arterias uterinas (UtAD-PI) cobre importancia como un método de detección temprana para riesgo de desarrollar PE e incluso restricción del crecimiento fetal ([Anderson UD, 2015](#)).

Sin embargo, diferentes autores coinciden en que un método predictivo ideal debe ser rápido, simple, barato, válido, mínimamente invasivo, reproducible y confiable.

Relación Neutrófilos/Linfocitos

La relación de neutrófilos/linfocitos (RNL) se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, el cual es utilizado como un marcador efectivo de inflamación ([Campos-Elias & Rangel- Ramos, 2018](#)). Este índice determina el balance entre los neutrófilos (componente activo del proceso inflamatorio) y los linfocitos (componente regulador y “papel protector” del mismo) por lo que ha sido estudiado con gran interés en términos de sus valores pronósticos y predictivos en diversas condiciones médicas como cáncer y enfermedades de índole cardiovascular.

Existen varias líneas de evidencia que sugieren que una elevación del INL en sangre periférica está relacionada con resultados adversos en varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer coló rectal, carcinoma de células renales, sarcoma de tejido blandos, cáncer de páncreas y de pulmón. ([Tamhane UU, 2008](#))

Qi-tao Huang en una revisión sistémica de la literatura encontró que el INL elevado pre tratamiento en pacientes con cáncer de ovario puede ser útil como un factor predictivo de mal pronóstico, con presencia de OR hasta 3,5. Dilek et al realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar los efectos de la relación neutrófilo/linfocito (RNL), y la relación de plaquetas/ linfocitos (RPL) sobre la supervivencia y la respuesta a la quimio radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, dentro de sus conclusiones mostraron que la RNL proporciona resultados pronósticos importantes al igual que el RNL y PLR son simples y fácilmente disponibles.

Han Byoul Cho et al estudio la efectividad del RNL, como un biomarcador discriminativo adicional en el cáncer de ovario epitelial al igual que determino si predecía la supervivencia y la recurrencia. Encontrando que, de manera preoperatoria, en combinación con CA125, puede representar un método simple y rentable de identificar cáncer de ovario al igual puede predecir un resultado adverso en el cáncer de ovario

Recientemente la RNL ha surgido como un potente marcador inflamatorio asociado con el aumento en las tasas de mortalidad en pacientes con síndromes coronarios agudos (Anderson UD, 2015). Del mismo modo diversos estudios correlacionan la RNL con patologías prevalentes en la población mundial como son la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, disfunción endotelial y dislipidemia.

En enfermedades neurodegenerativas, tales como el Alzheimer, se ha encontrado recientemente una asociación fisiopatológica con el proceso inflamatorio crónico. Kuyumcu et al encontraron que un INL mayor a 2.48 tiene una sensibilidad de 69,29%, 79,43% de especificidad, 82,30% de valor predictivo positivo y 65,30% de valores predictivo negativo, para pacientes con enfermedad de Alzheimer con función cognoscitiva alterada.

Relación Plaquetas/ Linfocitos

Los índices plaquetarios obtenidos a partir del hemograma (volumen plaquetario, ancho de distribución plaquetaria, etc.) son otros ejemplos de biomarcadores de bajo costo y no invasivos que pueden ser probados para evaluar el estado de diversas enfermedades entre las que se encuentra la PE.

Dilek et al encontraron que la medición del RPL proporciona importantes resultados pronóstico y supervivencia en pacientes bajo tratamiento en quimio / radioterapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas

Del mismo modo [Raungkaewmanee y colaboradores](#) encontraron que la elevación del índice plaquetas / linfocitos pre tratamiento se asocia con un mal pronóstico en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

Diagnóstico diferencial de la preeclampsia (MINSA, 2018)

- ✓ Feocromocitoma
- ✓ Dengue –Leptospirosis-Malaria complicada
- ✓ Tumores encefálicos
- ✓ Lupus Eritematoso Sistémico
- ✓ Epilepsia
- ✓ Síndrome nefrótico o nefrítico.
- ✓ Tétanos
- ✓ Meningitis
- ✓ Encefalitis
- ✓ Migraña
- ✓ Coma por otras causas.

VI- DISEÑO METODOLOGICO

2.1.1 Tipo de estudio

Este estudio es de tipo Descriptivo, de corte transversal retrospectivo, observacional, enfoque cuantitativo (Pallás & Villa, 2012).

2.1.2 Áreas de Estudio

Servicio de ginecología del hospital José Nieborowski Boaco

2.1.3 Período de Estudio

La información se recolectó durante los meses de enero a diciembre del año 2018.

2.1.4 Universo

El universo está constituido por 1300 pacientes embarazadas que asistieron al Hospital José Nieborowski (HJNB), durante el periodo enero-diciembre del año 2018.

2.1.5 Tamaño de la muestra

Todas las pacientes que asistieron al HJNB que su expediente estuvo completo, legible y que cumpla los criterios de inclusión y exclusión de este estudio.

De las cuales 59 pacientes embarazadas sanas, 41 preeclampsia grave y 21 preeclampsia.

La muestra se tomó un muestro no probabilístico, simple por conveniencia.

2.1.6 Selección de la muestra

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión:

- ✓ Atención del parto realizada en el período en estudio. Datos legibles del expediente Clínico.
- ✓ Historia Clínica completa con más del 95 % de las variables en estudio. Con hoja de Biometría Hemática Completa original de laboratorio.
- ✓ Diagnóstico de preeclampsia realizado por el médico de base en base a normativa MINSA.

b) Criterios de exclusión:

- ✓ Enfermedades hematológicas
- ✓ Historia de ruptura de membranas, Infección de Vías Urinarias o cualquier infección que podría alterar los parámetros hematológicos
- ✓ Enfermedades cardiovasculares, renal o hepáticas entre otras

Criterios Diagnósticos De Preeclampsia

- Presión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg o diastólica mayor o igual a 90mmHg en dos ocasiones 4 horas a partir de las 20 semanas de edad gestacional
- Proteinuria de 300 mg o más en 24 horas ó ≥ 1 cruz (+) en cinta reactiva o Relación proteínas/creatinina en orina > 0.3 mg/dl

Criterios Diagnósticos De Preeclampsia Grave

PAS ≥ 160 mm Hg ó PAD ≥ 110 mm Hg Y/O presencia de Presencia de uno o más datos de gravedad:

- Oliguria o menos de 500 cc en 24 horas,
- creatinina sérica $>$ de 1.1 mg/dl o incremento al doble

- de la basal
- Alteraciones visuales o manifestaciones
- cerebrales:
- Edema agudo de pulmón o cianosis
- Dolor epigástrico o de hipocondrio derecho
- Alteraciones hepáticas (elevación de transaminasas al doble de lo normal o de 70 U/lit)
- Trombocitopenia (< 100,000/ microlitro)

2.1.9 Unidad de análisis

La unidad de análisis está conformada por todos los expedientes clínicos de las embarazadas en estudio que cumplan con los criterios de selección.

2.1.10 Técnicas y procedimientos para la colecta de datos.

Se diseñó y se validó un instrumento de recolección de las variables previo a una prueba piloto para valorar si se recolectaban las variables según los objetivos del estudio con 10 expedientes seleccionados al azar.

La fuente de información será de tipo secundaria ya que serán los expedientes clínicos, registrando los datos de las variables en estudio en una ficha de recolección de datos.

La técnica que se utilizara es la revisión documental con el llenado del instrumento que es una ficha de recolección de datos la cual fue previamente validada.

Los datos serán capturados en una base de datos diseñada mediante Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versión 24.0 de International Business Machines Corporation (IBM®).

2.1.11 Variables por objetivos

Antecedentes Gineco-obstétricos y características demográficas

- ✓ Edad materna
- ✓ Paridad
- ✓ Edad gestacional
- ✓ Edad Gestacional a la captación
- ✓ Procedencia
- ✓ IMC
- ✓ Antecedente de preeclampsia

Correlación de RNL con grados de severidad de preeclampsia

- ✓ RNL
- ✓ RPL
- ✓ Hematocrito
- ✓ Preeclampsia
- ✓ Preeclampsia Grave

Utilidad diagnóstica de RNL en mujeres con preeclampsia.

- ✓ Sensibilidad
- ✓ Especificidad
- ✓ Valor predictivo positivo
- ✓ Valor predictivo negativo
- ✓ Cociente de probabilidad positivo
- ✓ Cociente de probabilidad negativo

Cruce de Variables

- ✓ Clasificación del embarazo / IMC/
- ✓ Clasificación del embarazo / Procedencia

- ✓ Clasificación del embarazo /Antecedente previo de preeclampsia
- ✓ Clasificación del embarazo / Edad Materna
- ✓ Clasificación del embarazo / Edad Gestacional a la captación
- ✓ Clasificación del embarazo / Edad Gestacional al Diagnóstico.
- ✓ Clasificación del embarazo/ Parámetros Hematológicos
- ✓ Clasificación del embarazo / RNL
- ✓ Clasificación del embarazo / RPL

2.1.12 Operacionalización de variable.

Nombre de la variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
Edad materna	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la valoración de la paciente	Años registrando en el expediente clínico	Valor Años Escala < 20 años De 20 35 años > 35 años
Paridad	Número de hijos nacidos con más de 20 semanas de gestación	Número de hijos registrados en expediente	Valor Número Escala Nulípara Multípara
Edad gestacional al diagnostico	Número semanas Después de la semana 20	Semanas de gestación según expediente clínico	Valor Semanas de gestación

	de gestación			
Edad Gestacional a la captación	Numero de semana de gestación al momento de primer atención prenatal	Semanas de Gestación según HCPB		Valor Semanas gestación de
Procedencia	Lugar de origen	Según Clínico	Expediente	Valor Camoapa Santa Lucia San Lorenzo Teustepe Boaco Otro
IMC	Estado Nutricional según OMS	Expediente		Valor < 18.5 18.5-24.9 25-29.9 30 – 34.9 35 – 39.9 ≥ 40
Antecedente de Preeclampsia	Preeclampsia durante embarazo previo	Expediente Clínico		Valor Si No

Relación neutrófilo linfocito	Cociente de la división de N%/ L%	Calculo a partir de la primera BHC al hacer dx de PE obtenida del expediente clínico	Valor Cociente Neutrófilo Linfocito
Relación Plaqueta Linfocito	Cociente de la división de P%/ L%	Calculo a partir de la primera BHC al hacer dx de PE obtenida del expediente clínico	Valor Cociente Plaqueta Linfocito
Preeclampsia	Definición según Norma Minsa 109 año 2018 (Ver marco teórico)	Diagnóstico del expediente clínico	Valor SI NO
Preeclampsia Grave	Definición según Norma Minsa 109 año 2018 (Ver marco teórico)	Diagnóstico del expediente clínico	Valor SI NO
Hematocrito	Parámetro Hematológico	Resultado de Laboratorio según Expediente Clínico	Valor Porcentaje Reportado en Hemograma

2.1.13 Plan de análisis y procesamiento de la información

Para procesar los datos se construyó una Base en el Paquete Estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 22.0).

2.1.14 Técnicas y procedimientos.

La fuente de información fue de tipo secundaria. Se tomaron los expedientes de las pacientes embarazadas que acudieron al HJNB en el año 2018, se diseñó y validó una ficha de recolección de información con su respectivo número de codificación, la cual contó con las variables presentes según los objetivos específicos y se aplicó a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, elegibles para el presente estudio, la información se obtuvo de las historias clínicas.

2.1.15 Análisis de la información.

Los datos que estuvieron consignados en las correspondientes fichas de recolección fueron ingresados y procesados utilizando el programa estadístico SPSS para Windows 10 (versión 24.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

Se calculó la relación Neutrófilos-Linfocitos y Relación Plaquetas-Linfocitos presente en la biometría hemática, al dividir el porcentaje de Neutrófilos entre el porcentaje de Linfocitos o Plaquetas según corresponda y se aceptó como valor de corte una RNL > 3.8 y valor de corte una RPL > 9337 (Yazici et al., 2010).

Se hizo análisis estadístico de las variables cualitativas, estas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes. Los resultados de las variables cuantitativas, se expresaron como medias ± 1 desviación estándar e intervalos de confianza.

Para determinar la utilidad diagnóstica de la RNL y RPL se procedió a calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, cocientes de verosimilitud.

Se realizaron curvas ROC para fijar un valor de corte de RNL y RPL que pueda predecir preeclampsia, identificando Área Bajo la Curva (ABC), especificidad, sensibilidad, IC 95 %, y significancia estadística ($P < 0.05$). Estas fueron analizadas mediante el método trapezoidal no paramétrico. Un área bajo la curva igual o próxima a 1 indica que el test es capaz de discriminar perfectamente entre sujetos enfermos y sujetos sanos, mientras que un área bajo la curva de 0,5 indica que el test no tiene capacidad discriminatoria. Fueron aceptadas aquellas curvas con un $ABC > 0.5$, $p < 0.05$. Para determinar el punto de corte que mejor predijo la sensibilidad y la especificidad se hizo uso del Índice de Youden.

Correlacionar: para determinar relación y si existe asociación entre las medias de la RNL, RPL y los diferentes grupos de individuos que conformaron el estudio (Control sano, Preeclampsia y Preeclampsia Grave) Se realizó análisis U de Mann-Whitney y test de Kruskal Wallis, para aceptar la relación y se consideró aceptable con un valor significativo de $p < 0.05$

2.1.16 Control de sesgo

Para la prevención del sesgo de información, se analizaron los datos provenientes del expediente clínico completos al menos en un 95% para las variables de estudio.

2.1.17 Consideraciones éticas

No se utilizaron nombres de individuos, ni se registraron en las fichas, no se extrajo ningún expediente del Hospital en estudio, así como la información obtenida fue única y exclusivamente con fines de estudio.

VII- RESULTADOS

Se realizó un análisis de 120 expedientes de mujeres embarazadas que acudieron al Hospital José Nieborowski durante el periodo de enero a diciembre de 2018, las cuales fueron elegidas de acuerdo a los criterios de selección para el estudio y se dividieron en tres grupos 59 embarazadas sanas, 20 preeclampsia y 41 preeclampsia grave. Los principales resultados encontrados según objetivos del estudio fueron los siguientes:

Describir las características demográficas y antecedentes ginecoobstétricos de la población en estudio.

Dentro del presente estudio la cantidad de población total fue de 120 embarazadas, la edad predominante de las mujeres fue el grupo etario de 20-35 años en un 85%, seguido de < de 20 años en un 15%, siéndola media para este grupo de 25 ± 7 para embarazos normales y preeclampsia grave. (Tabla 1)

La paridad que predominó fueron las pacientes multíparas en el 65% de preeclampsias, en cambio en pacientes con preeclampsia grave predominó en el 60.9% las nulíparas. (Tabla 1)

La edad gestacional al diagnóstico la media fue de 36.7 ± 2.5 para preeclampsia grave, 35.8 ± 2 en preeclampsia y 38.8 ± 1.9 en embarazos normotensos. (Tabla 1)

La edad gestacional a la captación la media fue de 13.6 ± 8.6 para preeclampsia grave y de 15.2 ± 9.1 para preeclampsia y 13.7 ± 8.5 para embarazos normotensos. (Tabla 1)

En la procedencia de las pacientes con preeclampsia grave el departamento con el mayor número de casos fue San Lorenzo con un 24.3 % seguido de Teustepe con el 21.9%, mientras que el municipio con el menor número de casos fue San José de los Remates con el 2.3% de preeclampsia grave. Por otro lado, dentro de los casos de preeclampsia el mayor índice se reportó en Camoapa con el 30% de casos. (Tabla 2)

El 93.4% de pacientes con preeclampsia y preeclampsia grave no tenían antecedentes de preeclampsia en embarazos previos. (Tabla 2)

Los resultados del Índice de masa Corporal (IMC) el 27% de embarazadas normotensas tenían un IMC Normal (18-24.9), mientras que las pacientes con preeclampsia grave el 14.3% presentaron un IMC Normal (18.-24.9), en cambio el 40% de preeclampsias presentan Sobrepeso (25-29.9) al igual que la obesidad grado (30-34.9); cabe destacar que el 34.1% de Preeclampsias Grave también presentan sobrepeso y obesidad grado 1.

Correlacionar parámetros hematológicos con la severidad de la preeclampsia.

Al realizar la comparación de la relación neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito para determinar relación con preeclampsia, entre los dos grupos (Preeclampsia-Preeclampsia grave) no se encontraron diferencias significativas en la relación neutrófilo-linfocito ($p= 0.351$, Test Mann Whitney), ni en RPL ($p= 0.228$, Test de Mann Whitney) (Tabla 3).

Con respecto a los datos obtenidos de la relación neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito para determinar relación con preeclampsia, entre los dos grupos (Preeclampsia-Embarazo normal) no se encontraron diferencias significativas en la relación neutrófilo-linfocito ($p= 0.312$, Test Mann Whitney), ni en RPL ($p= 0.502$, Test de Mann Whitney) (Tabla3).

En cuanto a lo obtenido de la relación neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito para determinar relación con preeclampsia, entre los dos grupos (Preeclampsia grave- Embarazo normal) se encontraron diferencias significativas en la relación neutrófilo-linfocito ($p= 0.02$, Test Mann Whitney), y en RPL ($p= 0.024$, Test de Mann Whitney) (Tabla4).

La RNL de los dos grupos del total de preeclampsia (media: 3.39, IC: ± 2.7) que corresponden a los casos en comparación con el grupo control (media: 2.57, IC: ± 1.3) se encontró una diferencia significativa ($p=0.027$); RPL Preeclampsia (media: 10486.21, IC

± 4752), Controles (media: 968703, IC: ± 8509) presentando una diferencia significativa ($p= 0.045$). (Tabla 4)

En el grupo de preeclámpticas (casos), y embarazo normal (controles) no se encontró diferencias significativas en los valores hematológicos Hematocrito ($p= 0.126$, Test Kruskal Wallis). (Tabla 4)

Determinar el rendimiento diagnóstico de la relación neutrófilo linfocitos y plaquetas linfocitos como marcadores diagnóstico y pronóstico de preeclampsia.

Para determinar la capacidad de predicción de preeclampsia por parte de los índices neutrófilo linfocito y Plaqueta-Linfocito se realizó una curva ROC (Receptor de características operativas) y se encontró para el RNL un área de predicción significativa para preeclampsia ($p=0.027$, Sensibilidad: 76%, Especificidad: 82%, Punto de corte: 3.8) y en RPL un área de predicción significativa para preeclampsia ($p=0.045$, Sensibilidad: 57%, Especificidad: 77%, Punto de corte: 9.337). (Tabla No 7)

En cuanto a la predicción de Preeclampsia Grave se encontró la RNL un área de predicción significativa ($p= 0.027$, IC: 95%, sensibilidad: 76%, Especificidad: 82%, Punto de corte: 5.6) y para la RPL un área de predicción significativa ($p=0.045$, IC: 95%, Sensibilidad: 73%, Especificidad: 47%, Punto de Corte: 8038). (Tabla No 8).

VIII- DISCUSION

La preeclampsia es considerada la principal patología obstétrica causante de muerte materna en países en vía de desarrollo. A nivel mundial del 5 al 8% de las gestantes desarrollan Preeclampsia e incluso con la implementación de los nuevos criterios diagnósticos, se estima que esta podría manifestarse hasta en un 20% de los embarazos, alcanzando una mortalidad del 10-15%.

Debido al contexto mundial que representa en las patologías obstétricas los trastornos hipertensivos del embarazo se han intentado establecer diferentes métodos de predicción que nos permitan orientar y redirigir el control prenatal de estas pacientes y por consiguiente tratar de evitar las posibles manifestaciones más severas de esta enfermedad.

Las pruebas de tamizaje como el doppler de arterias uterinas y marcadores bioquímicos como la fracción libre de la gonadotropina coriónica humana (β hCGfree), la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y más recientemente la relación tirosin quinasa 1 soluble/factor de crecimiento placentario (sFlt-1/PIGF) siguen presentando como gran limitante la incapacidad de poder distribuirse de manera equitativa en las poblaciones de alto riesgo debido a su valor económico para el sistema y las restricciones de elementos tecnológicos y de capacitación por parte del especialista para la realización e interpretación de las mismas.

EL grupo de edad que predominó fue de 20 a 30 años, datos que se asemejan a los encontrados por Campos (2018) donde la media de edad fue de 29.9 ± 6.13 para los casos y 29.7 ± 5.58 años el grupo de controles.

En el presente estudio, ambos RNL y RPL fueron significativamente más altos en mujeres con preeclampsia en comparación con el grupo control de embarazadas normotensas. Estos marcadores han sido estudiados en varias enfermedades como diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, colitis y cáncer. Ha sido sugerido como responsable de la hiperactivación de células inflamatorias en preeclampsia a causa de

citocinas inflamatorias e incremento de anticuerpos e hiperproducción de superóxido resultando en disfunción endotelial.

Los índices neutrófilo linfocito y plaqueta linfocito en diferentes estudios previos a este se mostraba como una herramienta posiblemente útil en la predicción del desarrollo de preeclampsia, como lo evidenció Kim y colaboradores que evaluaron en el 2018 la IPL y como marcadores fiables para preeclampsia, mostrando que la INL pudiera ser considerado como un marcador predictor para preeclampsia con sensibilidad 60,1% y especificidad 82,9% (IC del 95%: 0,85-0,93, valor de corte 116).

Los datos obtenidos a partir de nuestro estudio se diferencia significativamente entre los INL e IPL al comparar el grupo de pacientes preeclámpicas con el grupo control encontrándose un área de Bajo la curva para el INL de AUC: 0.6, $p= 0,027$ (IC 95%), punto de corte: 3.8 y para el IPL un área de bajo la curva AUC: de 0.68 $p=0,045$ (IC 95%)(Valor de significancia estadística $p< 0,05$); lo que evidencia que las dos pruebas, tanto el INL como el IPL medidos; muestran alto poder discriminatorio para diferenciar entre las pacientes que van a presentar preeclampsia de las que no la desarrollaran.

En cuanto a la asociación entre valores elevados de índice plaquetas/linfocitos y la instauración de la enfermedad en las pacientes incluidas en este estudio – 41 con preeclampsia con criterios de severidad y 20 embarazadas con preeclampsia sin severidad- el valor de p no fue significativo ($p=0,272$) a diferencia de Mehmet Toptas et al quienes en un estudio con 93 pacientes con PE y 94 mujeres embarazadas sanas, encontraron al análisis por subgrupos que valores de IPL elevados se asocian con la severidad de la PE.

La capacidad del índice neutrófilo-linfocito de predecir preeclampsia fue evaluada mediante el análisis de curvas ROC. Se demostró que el índice Neutrófilo- Linfocito con un Valor Predictivo positivo de 4.2, Área bajo la curva (AUC) de 0.67 (Valor de P 0.027), Punto de corte: 9337; lo que nos indica que este test tiene una buena capacidad discriminativa, siendo los resultados similares a los encontrados por Montoya. A et al, en

2016 donde el INL se encontró un Valor Predictivo Positiva de 4.05, AUC: 0.66, Valor de P: 0.04 siendo el presente estudio levemente superior la capacidad discriminativa.

Al comparar el estudio de Ali Yavuzcan et al, en 2014 demostrando que la medición del INL fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con preeclampsia en comparación al grupo de embarazos normales, encontramos que sus resultados coinciden con los nuestros donde observamos que existe diferencia significativa para considerar asociación entre niveles elevados de INL y Preeclampsia $p= 0.027$ (significancia $p<0,05$).

IX- CONCLUSIONES

1. El grupo de edad que predominio fue el de 20-30 años, entre los antecedentes Gineco-obstétricos predominaron la primigestas y la edad gestacional al diagnóstico media fue de 36 semanas de gestación. El 100% de pacientes con preeclampsia no tenían antecedentes de preeclampsia.
2. Existe una correlación estadísticamente significativa entre los parámetros hematológicos y la severidad de la preeclampsia en comparación con las embarazadas normotensas.
3. Se identificó que una Relación neutrófilo linfocito mayor de 3.8 tiene valor diagnóstico en preeclampsia, con una sensibilidad de 76 % y 82 % de especificidad, Cociente de verosimilitud positivo y cociente de verosimilitud negativo de 4.2 y 0.29. el valor de corte de la RNL identificado para predecir preeclampsia grave fue de 5.6 con una sensibilidad y especificidad del 76 % y 82 %, pero la Relación Plaquetas-Linfocitos no mostró utilidad estadística en el diagnostico o pronóstico de preeclampsia.

X- RECOMENDACIONES

1. Al Ministerio de Salud de Nicaragua

Es importante realizar estudios tanto prospectivos como retrospectivos, que abarquen todo el periodo de gestación con una muestra considerable para comprobar la asociación del índice neutrófilo linfocito como predictor de preeclampsia.

Fomentar la importancia de los controles prenatales durante el embarazo y la importancia de realizar exámenes de laboratorio como el hemograma completo en todas las gestantes, los cuales sean evaluados de forma oportuna y así prevenir de forma temprana las complicaciones como por ejemplo preeclampsia.

2. Al Hospital José Nieborowski de Boaco

El Índice neutrófilo linfocito a diferencia de otros marcadores inflamatorios y ensayos biológicos es fácilmente disponible y de bajo costo por lo tanto debería ser considerado al momento de evaluación del hemograma completo de todas las gestantes con sospecha de preeclampsia.

En las mujeres gestantes que posean factores de riesgo y factores predictivos entre ellos, el índice neutrófilo linfocito mayor de 3.8 deben ser vigiladas estrechamente durante su control prenatal para detectar a tiempo los signos y síntomas de esta patología, manejándola oportunamente y prevenir las complicaciones propias de esta enfermedad.

XI- BIBLIOGRAFIA

- ACOG. (2000). *Report of the national high blood pressure Education Program Working Group on High Blood in pregnancy*. American Journal of obstetrics and gynecology.
- Anderson UD, G. M. (2015). *First trimester prediction of preeclampsia. Current hypertension reports*. Sweden: Lund University.
- Akolekar, r., syngelaki, a., sarquis, r., zvanca, m., & nicolaides, k. H. (2011). Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenatal diagnosis*, 31(1), 66-74. Doi:10.1002/pd.2660
- Ali yavuzcan, a. (2014). Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia, 85(3). Doi:10.17772/gp/1713
- Bachawaty T, W. S. (2010). Neutrophil Expression of Cyclooxygenase 2 in Preeclampsia. *Reproductive Sciences*. , 465-470.
- Burton G, J. E. (2004). Placental Oxidative Stress: From Miscarriage to Preeclampsia. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*.
- Campos-Elias, J., & Rangel- Ramos, V. (2018). *ÍNDICES NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y PLAQUETAS/LINFOCITOS COMO*. Bogota.
- Dekker, G. &. (1998). Etiology and pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*.
- E., Laresgoiti-Servitje. (2013). A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of Leukocyte Biology*, 247-257.
- Gervasi M, C. T. (2001). Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in Preeclampsia. *American Journal of Gynecology and Obstetrics*, 792-797.
- Giguere Y, C. M. (2010). Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting pre eclampsia: a systematic review. *Clin Chem*.

- Kraayenbrink AA, D. G. (1993). Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. . *Am J Obstet Gynecol.* , 160-165.
- Kim, m. A., han, g. H., kwon, j. Y., & kim, y. H. J. A. J. O. R. I. (2018). Clinical significance of platelet- to- lymphocyte ratio in women with preeclampsia. E12973.
- Kurtoglu, e., kokcu, a., celik, h., tosun, m., & malatyalioglu, e. (2015). May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 28(1), 97-99. Doi:10.3109/14767058.2014.905910
- LaMarca, B. (2010). El papel de la activación inmune en la contribución a la disfunción vascular y la fisiopatología de la hipertensión durante la preeclampsia. *Minerva Ginecologica* , 105-120.
- Leik C, W. S. (2004). Neutrophils Infiltrate Resistance-Sized Vessels of Subcutaneous Fat in Women With Preeclampsia. . *Hypertension*.
- Livingston J, M. B. (2003). Preeclampsia: Theories and speculations". . *Wiener KlinischeWochenschrift.*, 145-148.
- Messerli M, M. K. (2010). Fetomaternal interactions in pregnancies: Placental microparticles activate peripheral blood monocytes. . 106-112.
- MINSA. (2018). *NORMATIVA 077. Protocolo para la atención de las complicaciones obstétricas*. Managua: MINSA. From WWW.MINSA.GOB.NI.
- Nevis IF 1, R. A. (2011). *Los resultados del embarazo en mujeres con enfermedad renal cronica* . Ontario, Cànada : Sociedad de Nefrologìa .
- Nilsson, S. R. (2004). *The importance of genetic in environmental effects for preclampsia gestacional hipertension: A family study*. Estocolmo, Suecia: Departamento de medicina, epidemiologia y bioestadistica, Instituto Karolinska .
- Nooh, a. M., & abdeldayem, h. M. (2015). Changes in platelet indices during pregnancy as potential markers for prediction of preeclampsia development %j open journal of obstetrics and gynecology. Vol.05no.12, 10. Doi:10.4236/ojog.2015.512099
- Roberts, J., & Cooper, D. (2013). Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*, 53-56.

- Rovere-Querini P, C. M. (2007). Signals of cell death and tissue turnover during physiological pregnancy, pre-eclampsia, and autoimmunity. *Autoimmunity.*, 290-294.
- Salam, r. A., das, j. K., ali, a., bhaumik, s., lassi, z. S. J. J. O. F. M., & care, p. (2015). Diagnosis and management of preeclampsia in community settings in low and middle-income countries. 4(4), 501.
- Scazzochio, E., Figueras, S., Krispi, F., & all, e. (2013). *Performance of a First-Trimester screening of preclampsy in a routine care Low-Risk.* American Journal Of Obstetrics and Gynecology.
- Shah T, W. S. (2007). Activation of NF- κ B and expression of COX-2 in association with neutrophil infiltration in systemic vascular tissue of women with preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.*
- Sibai, B. (2003). *Diagnostico y manejo de la hipertension gestacional y preeclampsia.* Obstetrics and Gynecology.
- Sibai, B. (2011). *Evaluacion y manejo de preeclampsia severa despues de las 34 semanas de gestacion .* American Journal of obstetrics and Gynecology.
- Skjaerven R 1, W. A. (2002). *El intervalo entre embarazos y el riesgo de preeclampsia.* Nueva Inglaterra: Diario de Nueva Inglaterra.
- Tamhane UU, A. S.-K. (2008). Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology.*
- Tsukimori K, F. K. (2005). Generation of Reactives Oxygen Species by Neutrophils and Endothelial Cell Injury in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Hypertension.*, 696-700.
- Tubbergen P, L. A. (1999). Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparous women? . *J Reproductive Immunology*, 81-88.
- Venkatesha, S. T. (2006). Soluble endoglin contributes to pathogenesis of preeclampsia. *Nat MED.*
- Xharra, S. G.-L. (2012). Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. *World Journal of Emergency Surgery.*

- Yan, S., S.H, C., & Kwon, H. (2014). *Significancia de la distribucion plaquetaria media como marcador de severidad para el desarrollo de preeclampsia*. European Jorunal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive biology.
- Yücel, b., & ustun, b. (2017). Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy hypertension: an international journal of women's cardiovascular health*, 7, 29-32. Doi:<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.12.002>
- Zusterzeel P, W. G. (2001). Neutrophil oxygen radical production in pre-eclampsia with HELLP syndrome. . *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 213-218.

XII- ANEXOS.

Tabla 1.

Variables sociodemográficas y Población en estudio

VARIABLE	NORMOTENSA	PREECLAMPSIA	PREECLAMPSIA GRAVE
PARIDAD	N (%)	N (%)	N (%)
Nulípara	29(49)	7(35)	25(60.9)
Múltipara	30(51)	13(65)	16(30.1)
Total	59(100)	20(100)	41(100)
PROCEDENCIA			
Camoapa	10(17)	6(30)	8(19.6)
Teustepe	11(19)	4(20)	9(22)
San Lorenzo	3(5)	4(20)	10(24)
San José de los Remates	0(0)	2(10)	1(2.4)
Boaco	28(47.5)	2(10)	8(19.6)
Santa lucia	2(3)	1(5)	4(10)
Otro	5(8.5)	1(5)	1(2.4)
Total	59(100)	20(100)	41(100)
IMC			
18.5-24.9	16(27)	3(15)	6(14.6)
25-29.9	31(52.5)	8(40)	14(34.1)
30-34.9	8(13.5)	8(40)	14(34.1)
35-39.9	4(7)	1(5)	4(10)
> 40	0(0)	0(0)	3(7.2)
TOTAL	59(100)	20(100)	41(100)
ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA			
Si	0(0)	0(0)	4(10)
No	59(100)	20(100)	37(90)
TOTAL	59(100)	20(100)	41(100)

Fuente: Expediente clínico

Tabla 2.

Comparación entre las variables demográficas de la población de estudio.

CARACTERÍSTICAS	EMBARAZO NORMA (N = 59)	PE (N = 20)	PE GRAVE (N = 41)	VALOR DE P*	VALOR DE P**	VALOR DE P***	VALOR DE P****
Edad materna	25 ± 7	29 ± 9	25 ± 7	0.181	0.08	0.09	0.09
Edad gestacional a la captación	13.7 ± 8.5	15.2 ± 9.1	13.6 ± 8.6	0.8	0.5	0.8	0.5
Edad gestacional al diagnóstico	38.8 ± 1.9	35.8 ± 2	36.7 ± 2.5	0.0001	0.001	0.001	0.08

Fuente: Expediente Clínico.

PE: preeclampsia, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica,

* H de Kruskal-Wallis comparación entre los tres grupos de estudio.

** U de Mann-Whitney, comparación entre embarazadas sanas y PE.

*** U de Mann-Whitney, comparación entre embarazadas sanas y PE grave.

**** U de Mann-Whitney, comparación entre PE y PE grave.

Tabla 3.

Comparación entre los parámetros de laboratorio en la población de estudio.

PARÁMETRO DE LABORATORIO	EMBARAZO NORMAL (N = 59)	PE (N = 20)	PE GRAVE (N = 41)	VALOR DE P*	VALOR DE P**	VALOR DE P***	VALOR DE P****
Hematocrito	38 ± 8	36 ± 3	38 ± 3	0.126	0.803	0.060	0.134
Leucocitos	9636 ± 2401	10285 ± 278	11243 ± 3113	0.054	0.348	0.016	0.341
Neutrófilos	68 ± 10	72 ± 6	73 ± 9	0.07	0.33	0.026	0.35
Linfocitos	32 ± 10	28 ± 6	26 ± 9	0.070	0.357	0.023	0.351
Plaquetas	248005	247700	254512	0.919	0.91	0.747	0.706
RNL	2.5 ± 1.2	2.81 ± 1.5	3.6 ± 3.20	0.071	0.312	0.02	0.351
PLR	9687	11003.2	105 ± 9	0.060	0.502	0.024	0.228

Fuente: Expediente Clínico

PE: preeclampsia, RNL: relación neutrófilos linfocitos, PLR: relación plaquetas linfocitos.

* H de Kruskal-Wallis comparación entre los tres grupos de estudio.

** U de Mann-Whitney, comparación entre embarazadas sanas y PE.

*** U de Mann-Whitney, comparación entre embarazadas sanas y PE grave.

**** U de Mann-Whitney, comparación entre PE y PE grave.

Tabla 4.

Comparación de los parámetros de laboratorio entre las embarazadas sanas y embarazadas con preeclampsia.

PARÁMETRO DE LABORATORIO	EMBARAZADAS SANAS (N = 59)	EMBARAZADAS PEE (N = 61)	CON VALOR DE P**
Hematocrito*	38 ± 8	37 ± 3	0.195
Leucocitos*	9636 ± 2401	10930 ± 3020	0.026
Neutrófilos*	68 ± 10	73 ± 8	0.03
Linfocitos*	32 ± 10	27 ± 8	0.033
Plaquetas*	248005 ± 32050	252279 ± 42849	0.85
RNL*	2.57 ± 1.3	3.39 ± 2.7	0.027
RPL*	9687.03 ± 8509	10486.21 ± 4752	0.045

Fuente: Expediente Clínico.

*Datos expresados como medias y ± desviación estándar, PEE: preeclampsia, RNL: relación neutrófilos linfocitos, PLR: relación plaquetas linfocitos.

** U de Mann-Whitney, comparación entre embarazadas sanas y PE

Tabla 5.

Correlación de los parámetros de laboratorio entre las embarazadas sanas y embarazadas con preeclampsia.

PARÁMETRO DE LABORATORIO	RHO SPEARMAN	DE VALOR DE P*
Hematocrito	0.119	0.197
Leucocitos	0.215	0.018
Neutrófilos	0,192	0,035
Linfocitos	- 0.196	0.032
Plaquetas	0.17	0.851
RNL	0.204	0.026
RPL	0.184	0.044

Fuente: Expediente Clínico

*La correlación es significativa en el nivel $P < 0,05$

Tabla 6.

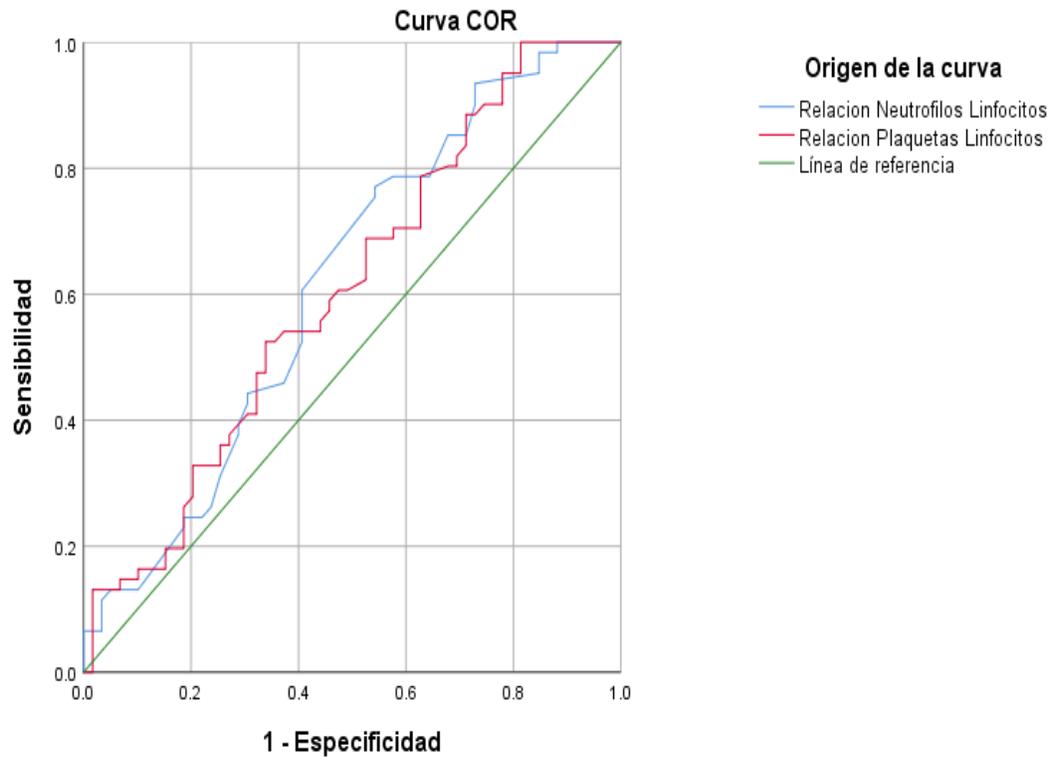
Clasificación de las pacientes embarazadas en el estudio.

CLASIFICACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Embarazo normal	59	49.2
Preeclampsia	20	16.7
Preeclampsia grave	41	34.2
Total	120	100.0

Fuente: Expediente clínico

Tabla No. 7

Curva ROC 1. RNL, RPL en diagnóstico de preeclampsia.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Variable	ABC	Valor de P	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	CV (+)*	CV (-)**
RNL	0.67	0.027	3.8	76 %	82 %	4.2	0.29
RPL	0.68	0.045	9,337	57 %	77 %	2.4	0.55

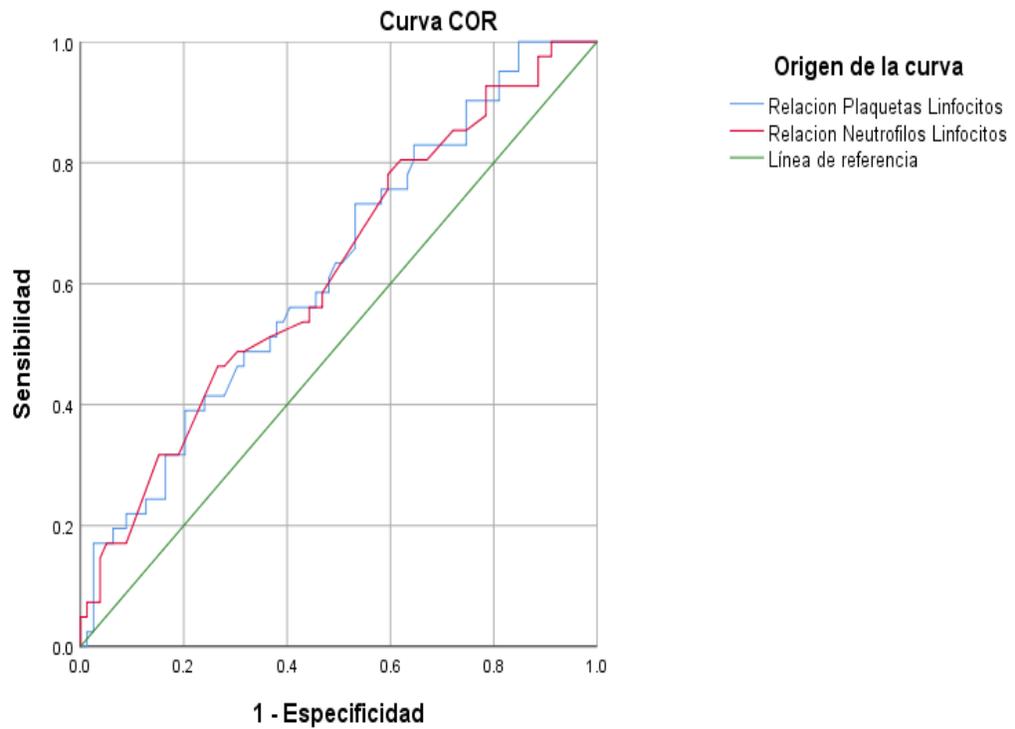
ABC área bajo la curva ROC, El punto de corte es significativo en el valor de $P < 0,05$.

* Cociente de verosimilitud positivo ** cociente de verosimilitud negativo

Fuente: Expediente Clínico

Tabla No. 8

Curva ROC 2. RNL, RPL en la predicción de preeclampsia grave.



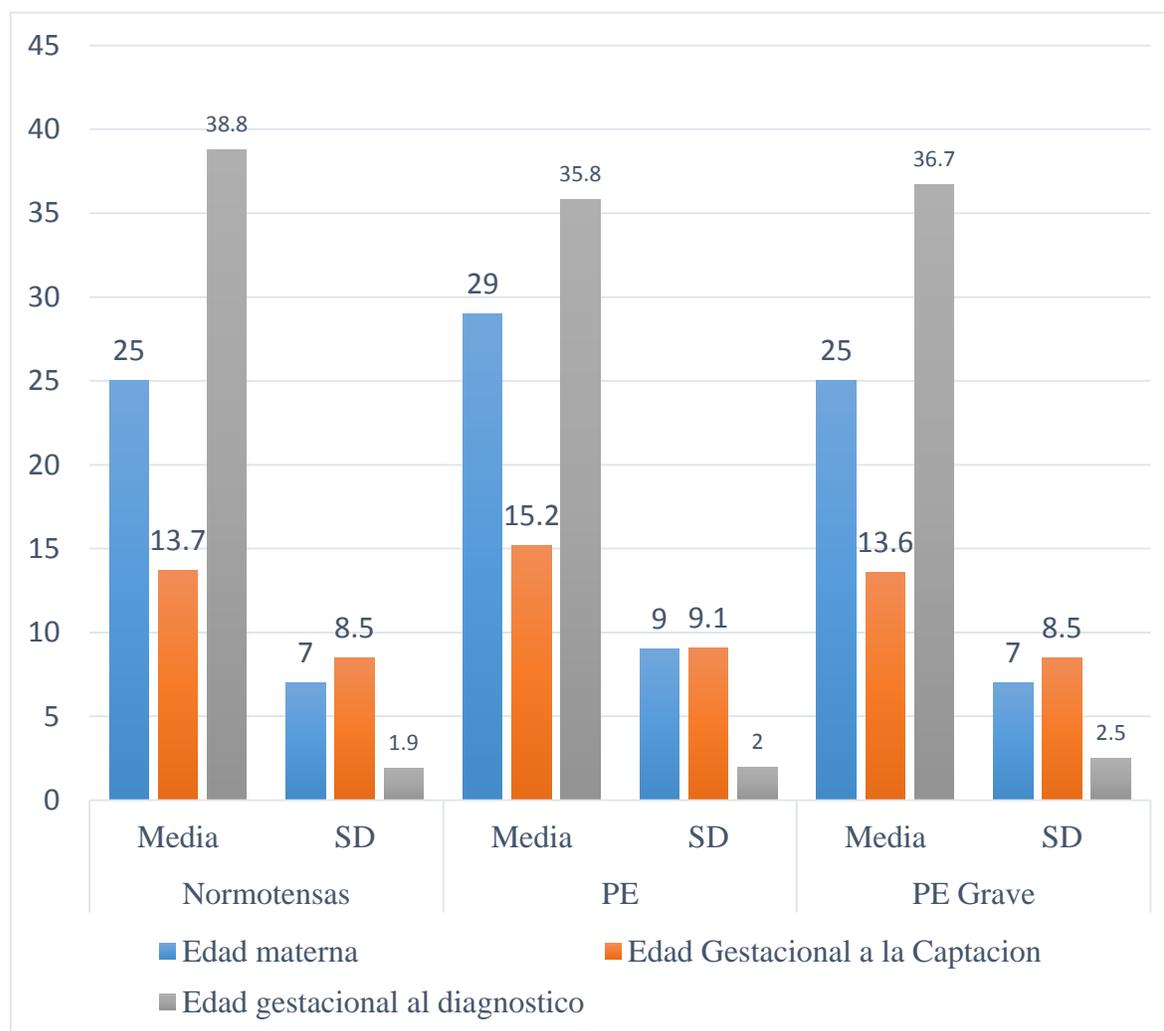
Variable	ABC	Valor de P	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	CV (+)*	CV (-)**
RNL	0.67	0.027	5.6	76 %	82 %	3.8	0.29
RPL	0.68	0.045	8038	73 %	47 %	1.37	0.57

ABC área bajo la curva ROC, El punto de corte es significativo en el valor de $P < 0,05$. *cociente de verosimilitud positivo ** cociente de verosimilitud negativo

Fuente: Expediente Clínico.

Grafico 1.

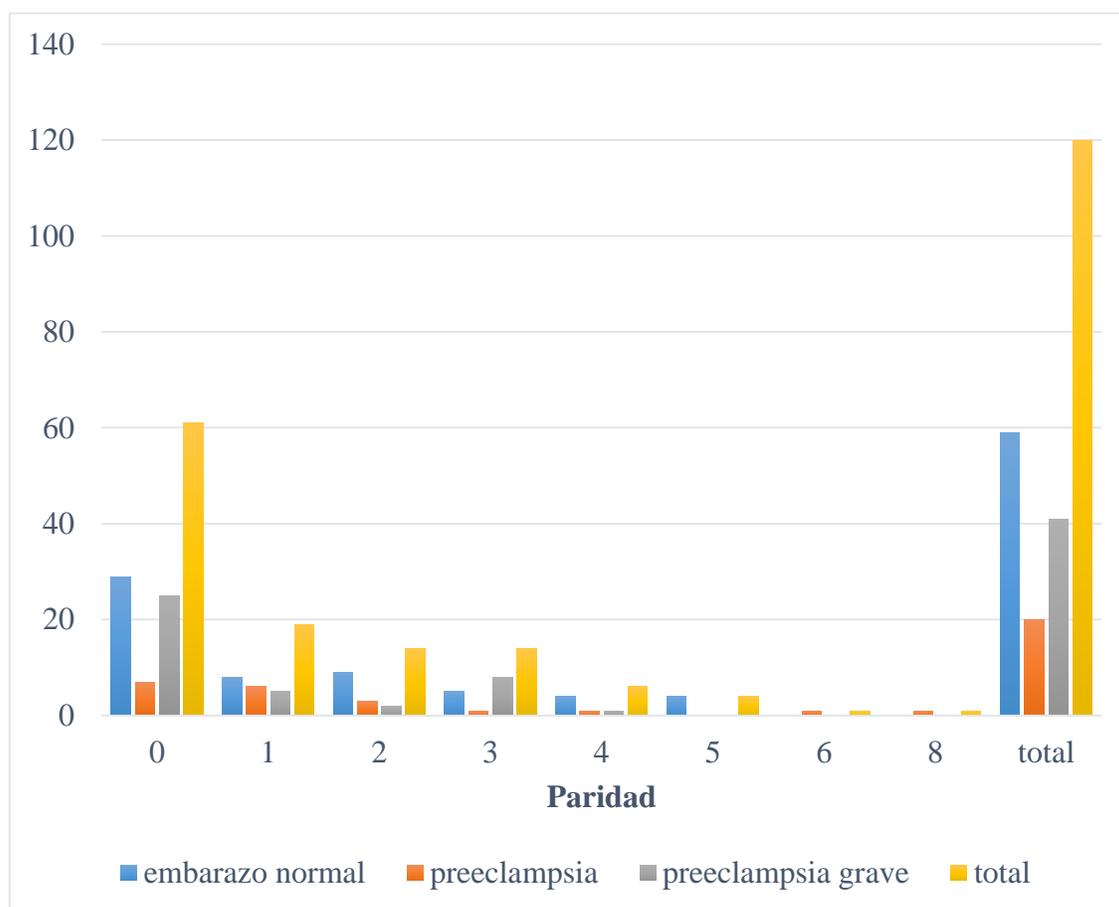
Clasificación del embarazo y edad materna, edad gestacional a la captación y edad gestacional al diagnóstico.



gestacional al diagnóstico.

Fuente: Tabla No. 1

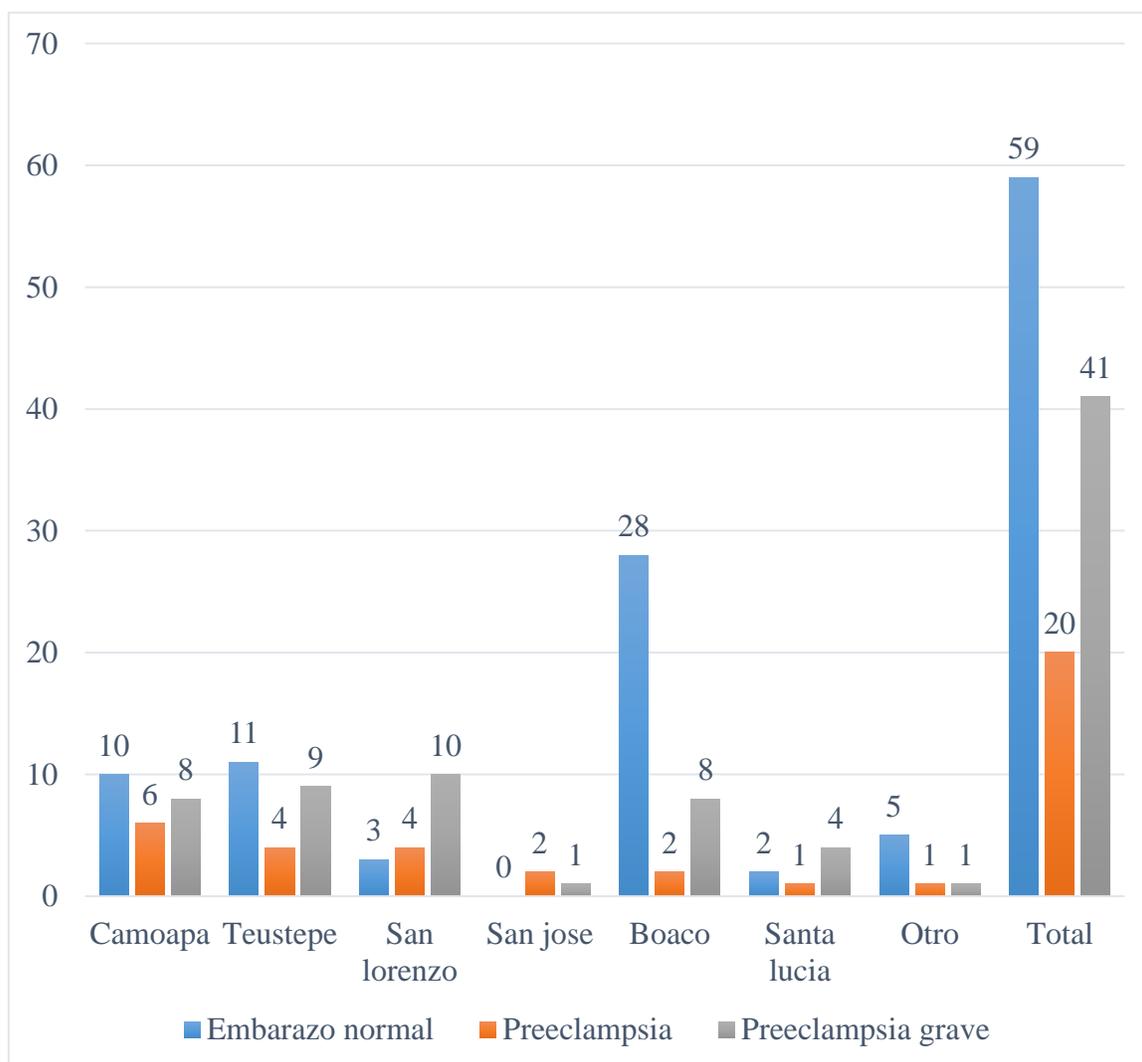
Gráfico 2.



Paridad y clasificación de las pacientes embarazadas en el estudio.

Fuente: Tabla No 1.

Grafica 3.

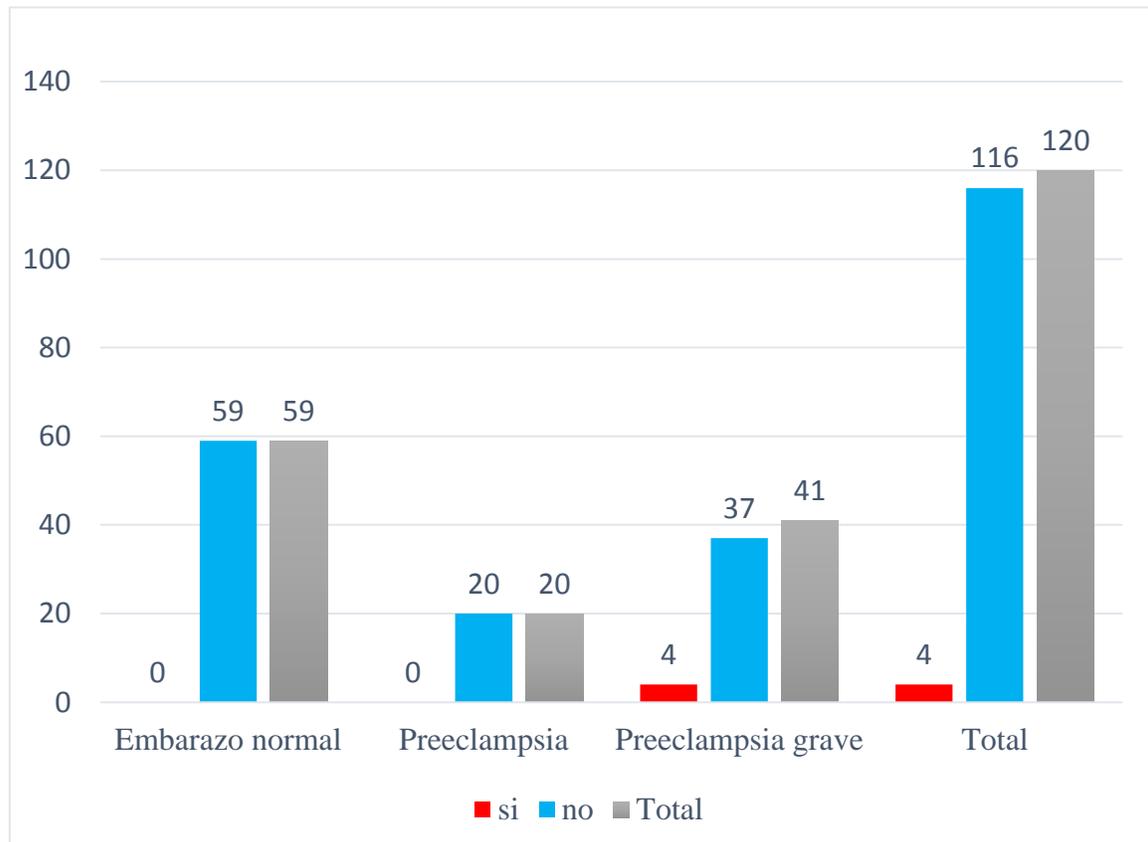


Clasificación del embarazo y procedencia de los pacientes en estudio.

Fuente: Tabla No 1.

Gráfico 4.

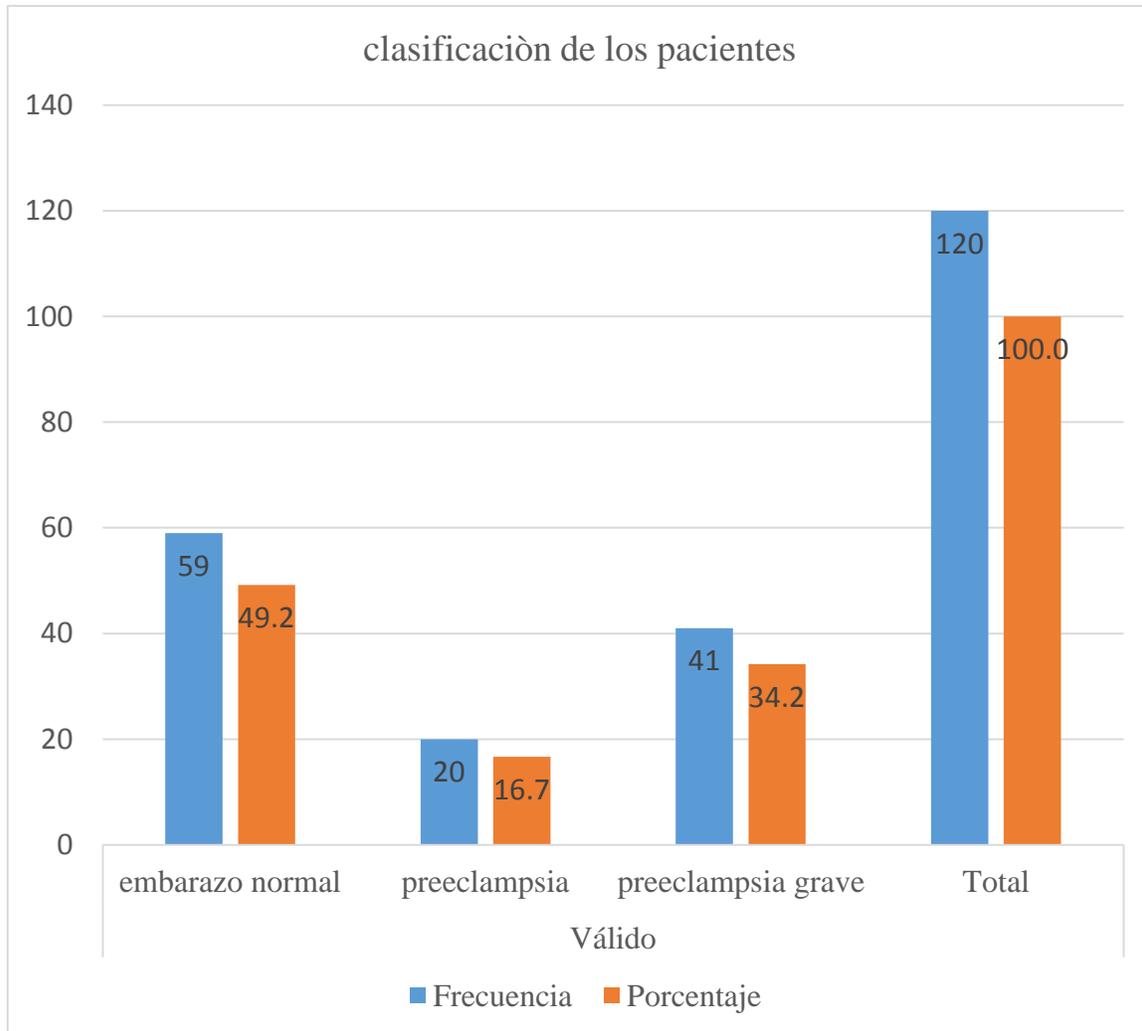
Antecedentes de preeclampsia previa y clasificación del embarazo



Fuente: Tabla No 1.

Grafico 5.

Clasificación de las pacientes embarazadas en el estudio.



Fuente: Tabla No 1.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

UTILIDAD DE LA RELACION NEUTRÓFILO LINFOCITO Y PLAQUETAS LINFOCITOS, COMO MARCADORES DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL JOSÈ NIEBOROWSKI. BOACO, NICARAGUA DURANTE EL PERIODO ENERO A DICIEMBRE 2018.

Ficha #

I Datos Personales

Edad: _____ Procedencia: _____

IMC: _____

Edad Gestacional _____

II- Antecedentes Ginecoobstétricos

Paridad: _____ Edad Gestacional a la captación: _____

Antecedente de Preeclampsia/ Eclampsia: SI NO

Comorbilidades: Si NO

III- Datos de laboratorio

Recuento de Neutrófilos: _____ Recuento de Linfocitos: _____

Recuento de Plaquetas: _____ Hematocrito: _____

Leucocitos: _____ RNL: _____ RPL: _____

III- Datos Clínicos

Proteinuria: + ++ +++

Presión Arterial Sistólica: _____ Presión Arterial Diastólica: _____

IV- Diagnostico

Embarazo normotensos:

Preeclampsia

Preeclampsia grave