

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Hospital Bautista Nicaragua
UNAN-Managua
Facultad de ciencias Médicas



Trabajo de investigación para optar al título de médico especialista en Ginecología y Obstetricia

Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020

Autor:

María Luisa Cerna López
Doctor en medicina y cirugía
Médico residente de Ginecoobstetricia

Tutor Científico:

Edwin López Núñez
Doctor en medicina y cirugía
Especialista en Ginecoobstetricia

Asesor metodológico:

Víctor Jesús Méndez Dussán
Doctor en medicina y cirugía
Especialista en economía y gestión de la salud
Maestro en Salud Pública

Managua, Nicaragua

Febrero 2022

Dedicatoria

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y misericordia.

A mi madre Johanna.

Por brindarme su apoyo, por sus consejos, valores y motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada por su amor.

A mi padre Carlos.

Por los ejemplos de perseverancia, y sacrificios que ha hecho para lograr brindarme apoyo en mi formación académica profesional.

Al Doctor José Antonio Vásquez Mena.

Por la motivación brindada y constancia que lo caracterizan y por haberme infundado siempre el valor para salir adelante.

Agradecimientos

A la institución Hospital Bautista por haberme seleccionado y dado la oportunidad de realizar mi formación como médico especialista.

En especial agradecimiento a cada uno de los médicos de base que de manera incondicional compartieron sus conocimientos médicos tanto teóricos como en la práctica quirúrgica, así como consejos y experiencias vividas en el abordaje del paciente en diferentes situaciones y por toda la confianza y oportunidades brindadas.

A mis compañeros y colegas médicos residentes, por todo lo que hemos ido superando, por todo lo vivido y compartido.

Opinión de tutor

En el presente trabajo con el título **“Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020”** en el cual participe como tutor de la Doctora María Luisa Cerna López, para obtener el título de Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia hago constar primeramente que el tema de investigación seleccionado es pertinente, oportuno y con resultados que pueden llegar a ser aplicables a la práctica clínica.

Tomando en cuenta que la preeclampsia es una de las entidades que ha presentado auge según estadísticas del hospital bautista, se considera oportuno tener un parámetro adicional que ayude a la detección de dicha entidad, siendo el índice neutrófilos/linfocitos ese parámetro que el estudio presente busca demostrar su utilidad.

Por otra parte, mis felicitaciones a la autora la cual ha tenido mucha disciplina y dedicación en la realización de esta tesis y por haber respondido con mucha responsabilidad al desafío del estudio y haber finalizado exitosamente su trabajo de investigación.

Fraternalmente.

Edwin López Núñez
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia
Tutor científico

Siglas y abreviaturas

ACOG: Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia

HELLP: Hemolysis Elevated liver enzymes low platelet count (hemolisis microangiopática, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia)

HLA-G: Human leukocyte antigen-G (antígeno leucocitario humano-G)

HTG: Hipertensión gestacional

INL: Índice Neutrófilos/Linfocitos

OMS: Organización Mundial de la salud

PE: Preeclampsia

PE: Preeclampsia

PEG: Pequeño para edad gestacional

PIGF: Factor de crecimiento plaquetario

RPL: relación plaquetas-linfocitos

RP: Razón de probabilidades

SFLT-1: Receptor de tirosin kinasa-1

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

Resumen

Objetivo: Analizar la utilidad del Índice neutrófilos/linfocitos en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020. **Método** el presente estudio es de tipo observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, con una muestra de 150 pacientes. Se identificó la utilidad del índice neutrófilo/linfocito. **Resultados:** *Los factores epidemiológicos* observados con mayor frecuencia fueron: edad ≤ 35 años (78.6%); raza mestiza (66%); procedencia urbana (81%); edad gestacional > 34 semanas de gestación (57%); obesidad I° (39.3%) y antecedentes de preeclampsia (59%). *Las características clínicas* más frecuentes fueron: tipo SHG preeclampsia (36%); sin lesión a órgano (92%) y proteinuria $\geq 300\text{mg/l}$ (70.6%). *El valor de índice neutrófilo/linfocito* que se observó con mayor frecuencia asociado a preeclampsia fue el $\geq 4\%$ (54.7%). El índice neutrófilo/linfocito era significativamente mayor en pacientes con preeclampsia, con alta especificidad (100%) para detectar sanos y también fue predictiva en la discriminación de los casos graves de los leves. **Conclusiones:** El índice neutrófilos/linfocitos fue útil como prueba de laboratorio en el diagnóstico y pronóstico de preeclampsia, en la población de interés.

Palabras claves: índice neutrófilos/linfocitos, preeclampsia, diagnóstico, predictor

Índice de contenido

Dedicatoria.....	1
agradecimientos.....	2
opinión de tutor	3
siglas y abreviaturas	4
resumen.....	5
índice de contenido.....	6
índice de tablas	7
índice de figuras	8
1. Introducción.....	9
2. Antecedentes.....	12
3. Justificación.....	14
4. Planteamiento del problema	16
5. Objetivos.....	18
6. Marco teórico	19
7. Hipótesis	40
8. Diseño metodológico.....	41
9. Resultados.....	44
10. Análisis de los resultados	47
11. Conclusiones.....	52
12. Recomendaciones.....	53
Bibliografía	54
Anexo A. Matriz de operacionalización de las variables.....	58
Anexo B. Instrumento de recolección de datos	61
Anexo C. Tablas de frecuencia	63
Anexos D. Gráficos.....	68

Indice de tablas

Tabla 1.	Formas clínicas y clasificación de los síndromes hipertensivos gestacionales. ...	22
Tabla 2.	C1 Factores epidemiológicos	64
Tabla 3.	C2 Factores epidemiológicos.	65
Tabla 4.	C3 Características clínicas.	66
Tabla 5.	C4 Índice neutrófilo/linfocito.	67
Tabla 6.	C5 Utilidad del índice neutrófilo/linfocito.....	67

Índice de figuras

Gráfico D 1. Edad	69
Gráfico D 2. Raza.....	69
Gráfico D 3. Procedencia.....	70
Gráfico D 4. Edad gestacional.....	70
Gráfico D 5. Índice de masa corporal	71
Gráfico D 6. Antecedente de preeclampsia.....	71
Gráfico D 7. Tipo de síndrome hipertensivo gestacional.....	72
Gráfico D 8. Lesión a órganos.....	72
Gráfico D 9. Proteinuria.....	73
Gráfico D 10. Índice neutrófilos/linfocitos.....	73
Gráfico D 11. Utilidad del índice neutrófilos/linfocitos	74

1. Introducción

Introduce el área del problema:

La preeclampsia es un trastorno multisistémico cuyos criterios clínicos no han cambiado en las últimas décadas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la incidencia de preeclampsia oscila entre el 2-10% a nivel global del total de embarazos, y su prevalencia es siete veces mayor en países en vías de desarrollo que en países desarrollados. Colocando a esta entidad a nivel mundial como la 4° causa de mortalidad materna en dichos países en vías de desarrollo. Considerando que la incidencia de casos de preeclampsia en nuestra población a nivel nacional es de un 19% (MINSA, 2018) y que en nuestro centro hospitalario se reporta un aumento de casos, de acá radica la importancia de detección de las formas graves del síndrome hipertensivo gestacional.

Fundamenta la importancia del estudio:

Como ya sabemos se ha postulado que dicha enfermedad se trata de un desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, cuya génesis viene producto de una invasión anormal del trofoblasto, lo que conlleva a la hipótesis central; que la preeclampsia se debe a una remodelación defectuosa de las arterias espiraladas, secundaria a una pobre invasión trofoblástica lo que lleva a una isquemia celular en la placenta, Este desequilibrio conduce a una disfunción endotelial generalizada y formación de factores antiangiogénicos y vasoconstrictores, que afecta a todos los sistemas maternos.

Se ha sugerido que la activación excesiva, y respuesta inmunológica exagerada por parte de neutrófilos y linfocitos producen liberación de citoquinas inflamatorias y autoanticuerpos que conducen a inflamación y disfunción endotelial.

Objeto de estudio del problema:

La relación de neutrófilos/linfocitos ha sido propuesta como un nuevo indicador que traduce aumento de la inflamación sistémica. Su valor predictivo y pronóstico se ha demostrado en varias enfermedades cardiovasculares, como hipertensión, severidad de la enfermedad cardíaca coronaria, mortalidad a largo plazo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria y mortalidad cardíaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable. Tomando estas bases, en el área de ginecología y obstetricia se ha descrito que la relación índice neutrófilos/linfocitos se encuentra modificada en aquellas pacientes que han presentado la forma grave de los síndromes hipertensivos en el embarazo, tomando como punto de corte en estudios realizados a nivel internacional el valor de 4%, aquellas pacientes que tenían este valor mayor o igual presentaban preeclampsia/preeclampsia grave, no así las pacientes con hipertensión gestacional y normotensas.

Realizar una atención optima en salud, estandarizar criterios de definición y diagnóstico nos ayudaría, a prevenir y tratar a las mujeres con trastornos hipertensivos para reducir las complicaciones tanto maternas como perinatales en nuestro medio; por lo tanto, el objetivo del estudio será establecer la utilidad de la relación neutrófilos/linfocitos en el diagnóstico y el pronóstico de las formas graves del síndrome hipertensivo gestacional, dando otra opción en pruebas de laboratorio accesible y de bajo costo para predecir aquellas pacientes que pueden ir encaminándose a desarrollar preeclampsia grave, así como las complicaciones que se asocian a

esta. Al mismo tiempo la intención de este estudio será comparar si en nuestra población dicho índice neutrófilos linfocitos se encuentra alterado en pacientes con preeclampsia y preeclampsia grave; siendo así, dicho marcador sería propuesto como prueba a valorar en esta patología.

2. Antecedentes

A continuación, se presentan los principales antecedentes de la presente investigación revisado por la autora:

Canzoneri et al. (2009), en el estado de Louisiana, desarrollaron una investigación con el objetivo de determinar la asociación entre los niveles de neutrófilos y el grado de severidad en embarazadas con diagnóstico de preeclampsia. En este estudio retrospectivo, se incluyeron a 240 embarazadas, las cuales se dividieron en tres grupos: sin preeclampsia, con preeclampsia leve y con preeclampsia severa. Se observó que, el promedio de neutrófilos fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con preeclampsia severa (8.05), y el conteo menor, en el grupo de pacientes con preeclampsia leve (6.69) y sin ella (5.90), respectivamente ($p < 0.05$) (Canzoneri , Lewis , Groome , & Wang, 2009).

Vertiz, en Trujillo-Perú (2016), realizó un estudio retrospectivo y observacional en 96 gestantes con preeclampsia se realizaron pruebas diagnósticas y se calculó la sensibilidad (84%), especificidad (78%), VPP (49%) y VPN (95%), respectivamente como predictor de severidad en las gestantes con preeclampsia. El punto de corte fue de 4% y la exactitud pronóstica fue de 81%. El promedio de índice neutrófilos-linfocitos fue significativamente superior en las pacientes con preeclampsia severa en comparación con la leve ($p < 0.01$) (Vertiz , 2016).

Ochoa, en Ambato-Ecuador (2018), realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal en pacientes embarazadas con diagnóstico de preeclampsia y pacientes sanas, se evaluaron 287 pacientes, correspondientes a 110 a preeclampsia (38%) y el 62% restante sanas. El índice neutrófilos linfocitos en las pacientes con preeclampsia fue de 4.94% y

en las sanas fue de 3.0%; la sensibilidad correspondió a un 83.6% y la especificidad a un 83.1%, con un VPP de 75.4% y VPN de 89.1%. Demostrando ser un método de fácil interpretación y bajo costo (Ochoa, 2018).

Reyna et al, en Venezuela (2018), elaboraron un estudio de casos y controles titulado utilidad diagnóstica de la relación neutrófilo/linfocito en embarazadas con preeclampsia. Se seleccionó un total de 180 embarazadas, 90 con preeclampsia como grupo de estudio A, y un grupo de 90 embarazadas normotensas, pero con características similares a las del grupo con preeclampsia, se analizó la relación del índice neutrófilos linfocitos encontrando que en el grupo A las pacientes presentaron valores significativamente más elevados comparado con las pacientes del grupo B ($p < 0.05$), dicha relación del índice neutrófilos linfocitos en el grupo A fue de 4.0% y el grupo B fue de 2.9%, con un valor de corte de 3.4%; con sensibilidad de 92.2%, especificidad de 87.8%; VPP de 88.3% y VPN de 91.9%, concluyendo ser herramienta útil para diagnóstico de preeclampsia (Reyna , Mejía , Reyna , Torres , & Fernández, 2018).

3. Justificación

Conveniencia:

La preeclampsia se caracteriza por hipertensión acompañado o no de proteinuria significativa, dicho cuadro se presenta en embarazadas con >20 semanas de gestación. Según los datos que se recogen en el mapa de mortalidad materna del Ministerio de Salud, la preeclampsia tiene una prevalencia aproximadamente del 19%; constituyendo la segunda causa de muerte materna y la primera asociada a morbilidad materna y fetal en Nicaragua (MINSA, 2018), con una incidencia que va en aumento según estadísticas del hospital Bautista, considerando estos datos es una necesidad encontrar otras pruebas diagnósticas que nos ayuden a detectar a aquellas pacientes que nos pueden desarrollar preeclampsia, así como sus complicaciones; en otras palabras orientándonos a este estudio el índice neutrófilos/linfocitos sería una opción a proponer como parte del protocolo de SHG.

Relevancia social:

El hecho de ser un tema ampliamente estudiado, con el fin de buscar opciones prácticas para mejorar su diagnóstico oportuno y tratamiento acorde a las necesidades de cada paciente, tomando en consideración que la preeclampsia es un trastorno obstétrico observado con frecuencia en nuestra población, motivo frecuente de hospitalización y de ingreso a unidades de cuidados intensivos maternos y por lo mismo responsable de un importante costo social y sanitario, por lo tanto tener un medio diagnóstico auxiliar sería beneficioso para actuar de manera rápida y disminuir las morbilidades maternas asociadas a preeclampsia.

Implicaciones practicas:

En particular, cuando se presenta esta enfermedad resulta de suma utilidad identificar aquellas variables que permitan de una manera rápida y sencilla precisar desde el ingreso hospitalario la posibilidad de que el médico tratante conozca qué forma de preeclampsia está enfrentando; en este sentido la valoración de parámetros analíticos como el índice neutrófilo linfocito resulta conveniente debido a la utilidad que ha demostrado en este contexto, dicho resultado se extrae de una biometría hemática completa que resulta accesible en la mayoría de las unidades de salud de nuestro país, al lograr demostrar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito servirá de base para actuar y tomar una conducta médica para aquellas pacientes que desarrollen las formas graves del síndrome hipertensivo gestacional o las complicaciones asociadas a esta.

4. Planteamiento del problema

Caracterización del problema:

La preeclampsia es una enfermedad hipertensiva específica del embarazo con compromiso multiorgánico que ocurre luego de las 20 semanas de gestación. A nivel global estadísticamente ocupa el 4° lugar como causa de morbilidad materna y perinatal (OMS , 2015), siendo esta una problemática y una condición médica que en el hospital bautista implica el ingreso de pacientes a hospitalización y en algunos casos hasta en cuidados intensivos, en los cuales se ha registrado compromiso materno-fetal, siendo el binomio la prioridad que ha dado la necesidad de estudiar su diagnóstico, manejo y como contrarrestar las morbilidades y complicaciones de dicha patología.

Delimitación del problema:

Para el diagnóstico de preeclampsia tienen que existir ciertos síntomas, signos y hallazgos de laboratorio que orientan al clínico a clasificar el síndrome hipertensivo gestacional según criterios, sin embargo, se menciona que cierto grupo de pacientes tienden a desarrollar las formas graves del síndrome hipertensivo gestacional, para su clasificación se han estudiado algunos marcadores de laboratorio que detectan daño a órganos blanco. La necesidad de encontrar marcadores que sirvan de predictores o alerten ante una forma grave de preeclampsia o complicación de la misma es la prioridad en el abordaje, para reducir la morbilidad materna, ya que se ha visto que la incidencia de cuadros de preeclampsia en el hospital Bautista va en incremento y asociado a comorbilidades es de prioridad encontrar otras opciones, sin embargo se ha visto que los reportes de biometría hemática completa no refleja la cuantificación

de neutrófilos y linfocitos absolutos lo que será una limitante para la recolección de los valores, se considera sea anexado para abarcar los valores exactos.

Formulación del problema:

La pregunta clave para formular el problema de investigación es la siguiente: ¿Cuál es la utilidad del Índice neutrófilos/linfocitos en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020?

Sistematización del problema:

De la reflexión sobre índice neutrófilo/linfocitos como diagnóstico y pronóstico de formas graves de síndromes hipertensivos gestacional y orientado por la formulación del problema, se plantean las siguientes preguntas de sistematización para resolver

¿Cuáles son los factores epidemiológicos de las pacientes en estudio?

¿Cuáles son las características clínicas de la población evaluada?

¿Puede ser utilizado el valor del índice neutrófilos/linfocitos como predictor de gravedad en las pacientes estudiadas?

¿Cuál es la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos en la población de interés?

5. Objetivos

Objetivo general:

Analizar la utilidad del Índice neutrófilos/linfocitos en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.

Objetivos específicos:

1. Describir los factores epidemiológicos de las pacientes en estudio.
2. Reflejar las características clínicas de la población evaluada.
3. Determinar el valor del índice neutrófilos/linfocitos como indicador de gravedad en las pacientes estudiadas.
4. Establecer la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos en la población de interés.

6. Marco teórico

6.1 Antecedentes históricos

Las convulsiones en embarazadas fueron descritas miles de años AC en las antiguas escrituras de Egipto y China. En el siglo IV AC Hipócrates, se refirió a la gravedad de las convulsiones durante la gestación. Celso en el siglo I de nuestra era, destacó la asociación entre las convulsiones y la muerte fetal. Existen pocas referencias sobre la enfermedad, dado que la obstetricia fue ejercida por parteras, y la eclampsia no era diferenciada de la epilepsia. El termino griego eklampsis significa: brillantez, destello, fulgor o resplandor, para referirse al brusco comienzo de las convulsiones.

Siglo XVI y XVII, Francois Mauriceau fue el primero en diferenciar la eclampsia de las convulsiones epilépticas, al asignarla como una patología propia de la gestación. El siglo XVIII se destacó la importancia de interrumpir la gestación en mujeres con eclampsia. En el siglo XIX la epigastralgia como síntoma fue vinculado a la eclampsia y fue descrito por Chaussier. Además, se asocia el edema y las convulsiones en seis pacientes atendidas por Demanet (Malvino , 2015).

El perfeccionamiento del microscopio para evaluar el sedimento urinario y la determinación de proteinuria resultaron en avances extraordinarios. A fines de 1897, Vásquez y Nobecourt descubrieron la presencia de hipertensión arterial en eclámpticas, sin embargo, la medición sistemática de la presión arterial como parte del examen clínico no se realizaría hasta 1906-1910 (Weinstein, 2005).

En 1941 William Josep Dieckmann (1897-1957), de la University of Chicago, publica su primera edición del libro *The Toxemias Of Pregnancy*, donde a través de estudios histopatológicos concluyen que la nefropatía crónica contribuiría con no más del 2% de los casos de preeclampsia. Recién en 1961, quedo definitivamente asignado el término a la patología obstétrica para el estado de coma y convulsiones que se presentan durante la gestación o el puerperio en asociación con hipertensión, proteinuria y edema (Malvino , 2015).

El profesor Jack A. Pritchard (1921-2002) figura emblemática en la obstetricia moderna. En 1954 publicó en *New England Journal Of Medicine*, sus observaciones en tres pacientes con eclampsia asociada con plaquetopenia y hemólisis, asistidas en Texas. Una de ellas sobrevivió a la enfermedad. En 1979, luego de finalizar su servicio militar, Louis Weinstein ingresó como fellow en medicina materno fetal en la universidad de Arizona. Un día del año siguiente, recibió una llamada telefónica de un colega del Servicio de Salud Indígena de la ciudad de Tuba, Arizona, referente a la derivación de una enferma al Hospital Universitario de Tucson. Era una mujer de 29 semanas de gestación, leve hipertensión, una o dos cruces de proteinuria, recuento plaquetario $52.000/\text{mm}^3$ y alteraciones en el hepatograma. Consideró que el mayor problema era el reconocimiento de una patología que requería del laboratorio para su confirmación, y que identificaba un subgrupo de pacientes con preeclampsia y elevado riesgo. El acrónimo acuñado por él definió las características humorales de la enfermedad, y por analogía expresa el pedido de auxilio de la madre (Weinstein, 2005).

6.2 Aspectos conceptuales

Se ha descrito que las enfermedades hipertensivas del embarazo se asocian a tasas elevadas de morbimortalidad materna y perinatal, especialmente en los casos de preeclampsia grave, eclampsia y Síndrome de HELLP. La preeclampsia y la eclampsia representan la primera causa de morbilidad y mortalidad materno fetal a nivel mundial correspondiente del 5 al 8% (Thornton, Dahlen, Korda, & Hennessy, 2013), y el 25% de los casos se dan en América Latina y el caribe esto según la Organización Mundial de la Salud (Velumani, Duran , & Hernández , 2021).

Según el colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, la hipertensión arterial en el embarazo se define como la evidencia de presión arterial sistólica de 140mmHg o más, o una presión diastólica de 90mmHg o más, confirmada en dos ocasiones entre 4 horas de diferencia luego de las 20 semanas de gestación. La preeclampsia se define como la elevación de la presión arterial más proteinuria. Se debe de mencionar que existen condiciones en las que se manifiesta la hipertensión y daño multisistémico característico de preeclampsia, pero no se registra proteinuria significativa (ACOG, 2013).

Los trastornos hipertensivos del embarazo siguen siendo uno de los problemas no resueltos más importantes e intrigantes en obstetricia. Los objetivos básicos del manejo deben ser facilitar el nacimiento de un bebé que posteriormente prospere y complete la restauración de la salud de la madre, o la interrupción del embarazo con el menor trauma posible para la madre y el feto en la preeclampsia grave (Upadya & Rao, 2018).

Es por tanto es importante conocer que en el síndrome hipertensivo gestacional se describen cuatro categorías (Tabla 1).

Tabla 1. Formas clínicas y clasificación de los síndromes hipertensivos gestacionales.

Presentación clínica	Grado de severidad	Momento de aparición
1. Hipertensión arterial crónica.	1. Preeclampsia.	1. Preeclampsia temprana (≤ 34 SG)
2. Hipertensión arterial crónica con preeclampsia agregada.	2. Preeclampsia grave.	2. Preeclampsia tardía (> 34 SG)
3. Hipertensión gestacional.		
4. Preeclampsia-eclampsia.		

Fuente: MINSA, 2018

Epidemiológicamente hablando la preeclampsia afecta a menudo a mujeres jóvenes y nulíparas, aunque también se ha notificado que las embarazadas mayores de 35 años, con factores de riesgo como síndrome metabólico principalmente, tienen tendencia al desarrollo de preeclampsia y sus formas graves y son el mayor porcentaje de pacientes que luego de las 12 semanas postparto persisten con presiones elevadas quedando como hipertensas crónicas. En Nicaragua la prevalencia de preeclampsia es de aproximadamente el 19%, constituyendo la segunda causa de muerte materna en los hospitales del país (MINSA, 2018).

Hipertensión Arterial Crónica: 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 de

preeclampsia agregada hasta en el 25.9%, aumento en el número de cesáreas, partos pretérminos, ingreso a las unidades de cuidados intensivos neonatales y muerte perinatal. (Espinoza , Vidaeff, Pettker , & Simhan , 2019). Se define como hipertensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg previo a la concepción o detectado antes de las 20 semanas de gestación o que presente uso de antihipertensivos antes del embarazo (González, Martínez , García , & Sandoval , 2015).

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 preeclampsia 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. (Espinoza , Vidaeff, Pettker , & Simhan , 2019).

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 (MINSA, 2018).

Eclampsia es la presencia de una convulsión generalizada en una mujer con preeclampsia (MINSA, 2018).

6.3 Fisiopatología

Tomando de base que la preeclampsia se asocia a múltiples teorías descritas, una de las más importantes es la asociada a la placentación y la invasión trofoblástica al tejido materno la cual involucran dos procesos, en primer lugar la vascularización para establecer una red vascular placentaria y en segundo lugar la invasión de las arterias espiraladas maternas por los citotrofoblastos o trofoblasto endovasculares, esto en un embarazo normal es el proceso fisiológico esperado; para fines prácticos debemos recordar que en el momento de la implantación, las células trofoblásticas se diferencian en citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos. Los citotrofoblastos forman los trofoblastos endovasculares, que invaden los segmentos miometriales de la zona decidual, el tercio interno del miometrio y las arterias espiraladas. Los trofoblastos endovasculares inducen la remodelación de las arterias espiraladas al invadir dichos vasos y causar la pérdida de la lámina elástica y la sustitución temporal de las células endoteliales, transformando así un sistema vascular de alta resistencia y bajo flujo cuando ocurre una invasión incompleta. Este tipo de flujo debería ser de baja resistencia y alto flujo, esencial para el crecimiento fetal normal (Gathiram P & Moodley J, 2016).

Los sincitiotrofoblastos son multinucleados, se alinean en las vellosidades coriónicas y actúan como una interfaz entre la sangre materna y fetal. Sin embargo, según Brosens *et al.* (2011), invasión trofoblástica de las arterias espirales está precedida por edema de la pared del vaso, la desintegración de las fibras elásticas y los cambios en la capa de músculo liso, lo que lleva a una pérdida de miofibrillas. Por lo tanto, no es el concepto general que las células trofoblásticas causan la desintegración de las fibras elásticas y la pérdida de miofibrillas. Además, el desarrollo del feto se produce inicialmente bajo una baja tensión de

oxígeno y la perfusión placentaria se realiza solo desde el espacio intervelloso, y la comunicación de las arterias espirales maternas ocurre aproximadamente en la 12ª semana gestación (Canzoneri , Lewis , Groome , & Wang, 2009).

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, ha sido bien documentado. La falta de establecer un adecuado flujo sanguíneo uteroplacentario puede resultar en tejido trofoblástico relativamente hipóxico, lo que puede promover un estado exagerado de estrés oxidativo en la placenta. Esto puede atenuar aún más la invasión de trofoblasto y parece alterar la angiogénesis de las vellosidades placentarias, conduciendo a un pobre desarrollo de la vasculatura fetoplacentaria y una reactividad vascular anormal (Ochoa, 2018).

En la etiología y la patogenia de la preeclampsia hay pruebas sustanciales de un componente familiar; por ejemplo, las hijas de mujeres con antecedentes de preeclampsia son mucho más propensas a desarrollar dicha patología (Arngrimsson, y otros, 1999).

En la actualidad se ha descrito el desequilibrio entre factores angiogénicos/antiangiogénicos. Factores pro-angiogénicos, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento plaquetario PIGF) desempeñan un papel clave en la angiogénesis placentaria y se cree que son secretados por las células del trofoblasto; siendo el VEGF esencial para la integridad de las células endoteliales maternas (Gathiram P & Moodley J, 2016).

Los embarazos complicados muestran una vasculatura decidual y placentaria anormal. Se midieron el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento placentario en suero mediante ensayo inmunoenzimático en cohortes transversales y longitudinales de embarazadas nulíparas. En el estudio transversal, el PIGF y VEGF en suero se redujo en los embarazos anormales (preeclampsia, preeclampsia con pequeños para la edad gestacional (PEG), y PEG idiopáticos) en relación con los sujetos control. Las diferencias significativas en las concentraciones séricas de PIGF fueron evidentes muchas semanas antes de las manifestaciones clínicas, reflejándose niveles bajos a partir de la semana 15 y 19 de gestación (Taylor , y otros, 2003).

La Secreción placentaria de factores antiangiogénicos como son la forma soluble de un receptor de tirosin kinasa (sFLT-1) y la endoglina soluble se han asociado y encontrado sobre expresados en los embarazos complicados con preeclampsia. La forma soluble de la tirosina cinasa 1 (sFlt-1) se une al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF) y al unirse a ellos impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial. El efecto de la sFlt-1 ya ha sido observado en estadios preclínicos de pacientes con preeclampsia (PE), en los que existe un aumento de las concentraciones de sFlt-1 y disminución de las concentraciones libres de VEGF y PIGF (Maynard & Karumanchi, 2011).

La sFlt-1 se eleva a las 4-5 semanas antes del inicio de los síntomas; se ha correlacionado con la PE por la presencia de disfunción endotelial que causa reducción del flujo sanguíneo placentario dando lugar a la hipoxia, lo que se ha sugerido como la causa final de la preeclampsia. Sin embargo, no se han realizado mediciones in vivo de la tensión de oxígeno en

el espacio intervelloso para afirmar que se produce hipoxia. Sin embargo, se cree que la reducción del flujo sanguíneo o la hipoxia crónica por sí mismos no son la causa directa de las lesiones placentarias observadas en la preeclampsia, pero podrían ser un factor contribuyente. Por lo tanto, se ha asumido que las lesiones podrían deberse más bien a una lesión de isquemia-reperusión o hipoxia-reoxigenación causada por radicales libres, como las especies reactivas de oxígeno (Ochoa, 2018).

6.4 Factores epidemiológicos

Se han descrito diversos factores epidemiológicos vinculados a la preeclampsia, los autores en general confluyen en identificar los siguientes:

Edad:

La literatura médica destaca que, en las mujeres más jóvenes, y a su vez nulíparas, son en las que más influye la hipertensión, lo que permite aceptar las teorías hereditarias e inmunológicas y que se interprete, fundamentalmente, por una mayor resistencia del músculo uterino y una deficiente adaptación vascular a las necesidades que impone la gestación (Suárez González & Gutiérrez Machado , 2019), mientras que en la mujer mayor de 35 años, a la que se suma la multiparidad, se explica por los daños ya crónicos del sistema vascular, que sufre desgaste a causa de la edad, con la consecuente esclerosis que compromete el aporte sanguíneo adecuado a nuevo embarazo y establece una insuficiencia circulatoria con isquemia uteroplacentaria (Martinez , Figueras , Hernández , Oros , & Gratacos , 2011).

Raza:

Es posible que la raza negra por sí sola no parezca ser un factor de riesgo para desarrollar preeclampsia, si no un indicador de otras características. Se realizó estudio observacional y analítico, caso control, prospectivo, en el hospital nacional dos de mayo e instituto materno perinatal, Lima, Perú. Se incluyeron 338 gestantes normotensas y 338 con preeclampsia, con un total de 676 pacientes, la raza fue determinada mediante el fenotipo de la paciente. Los resultados fueron que la preeclampsia fue más frecuente en gestantes fenotípicamente de raza negra o cuando reportaron padres o abuelos negros (OR: 2,21; IC 95% 1,0 a 5,1); sin embargo, esta última asociación fue marginal ($p=0,047$). Concluyendo que la raza negra fue un factor de riesgo independiente de preeclampsia (Moreno, y otros, 2014). En los últimos años, con el avance de la tecnología y las técnicas moleculares se han realizado diversos estudios para evaluar la asociación de la raza negra con la preeclampsia. Reeves (Reeves , y otros, 2014), encontró que las mujeres embarazadas de etnia afroamericana e hispanas tenían niveles séricos de vitamina D inferior al resto de poblaciones, lo cual podría contribuir al desarrollo de preeclampsia (Reeves , y otros, 2014). Existen además estudios que han demostrado la presencia de polimorfismos que se asocian a la raza negra como el genotipo materno HLA-G que está asociado a mayor riesgo para preeclampsia en mujeres afroamericanas (Loisel , y otros, 2013).

Edad gestacional:

La preeclampsia es un síndrome multisistémico en cuya patogénesis y fisiopatología intervienen factores genéticos y ambientales, y el único tratamiento conocido es la extracción del feto y la placenta. Además, existen subtipos de preeclampsia, que se basan en el momento de aparición o reconocimiento de la enfermedad. En general se dividen en dos tipos principales, la

preeclampsia de inicio temprano y la de inicio tardío. Esta última comprende la mayoría (> 80%) de los casos. En el tipo de inicio temprano, los signos clínicos aparecen antes de las 33 semanas de gestación, mientras que en el tipo tardío se produce a partir de las 34 semanas de gestación. Sin embargo, el tipo temprano es el responsable de la mayoría de las elevadas tasas de mortalidad y morbilidad materna y fetal (Gathiram P & Moodley J, 2016).

Obesidad:

En la actualidad la incidencia de obesidad a nivel mundial ha tenido un incremento notable; se ha encontrado que la prevalencia de obesidad en mujeres en edad reproductiva a nivel mundial fue de un 29%, así también la obesidad materna definida como un índice de masa corporal > 30 la prevalencia varía de 10 a 36%; la obesidad en especial con hiperlipidemias se asocia con un mayor nivel de estrés oxidativo, con disfunción celular endotelial y un desequilibrio de la síntesis de los componentes vasoactivos (tromboxano y prostaciclina) (Roberts , Bodnar, Patrick , & Powers, 2011).

Historia familiar de preeclampsia:

La fisiopatología del trastorno no se conoce del todo, pero la agrupación familiar de la enfermedad es evidente; en Islandia se obtuvieron resultados de un cribado del genoma de familias islandesas que representan a 343 mujeres afectadas, se incluyeron a las pacientes con preeclampsia no proteinúrica (hipertensión gestacional) preeclampsia proteinúrica y eclampsia. Se inició la recopilación de información sobre mujeres con antecedentes familiares de preeclampsia usando los registros informatizados de los años 1984-1993 en el Hospital

Universitario Nacional de Reykjavik. Se envió un cuestionario estructurado a 2,467 mujeres en busca de información sobre sus antecedentes de embarazo, fechas y lugares de parto, antecedentes familiares de preeclampsia, medicamentos, ingresos hospitalarios, trastornos cardiovasculares, diabetes mellitus, trastornos renales y estilo de vida, como hábitos de fumar y anticonceptivos. El estudio fue aprobado por la comisión de protección de datos de Islandia y el comité de ética. Hubo una tasa de respuesta del 70% y 310 mujeres afirmaron tener familiares de primer y segundo grado con antecedentes de preeclampsia. Posteriormente, se revisaron los registros de maternidad y se verificaron los diagnósticos, detectamos un locus significativo en el cromosoma 2p13 con una puntuación lod de $(4.70P < -63.49)$ 10. Este es el primer locus reportado para la preeclampsia que cumple con los criterios de significación en todo el genoma (Arngrimsson, y otros, 1999).

6.5 Características clínicas

Existen subtipos de preeclampsia, que se basan en el momento de aparición o reconocimiento de la enfermedad. En general, se divide en dos tipos principales, la PE de inicio temprano y tardío. Este último comprende la mayoría (> 80%) de preeclámplicas. En el tipo de inicio temprano, los signos clínicos aparecen antes de las 33 semanas de gestación, mientras que en el tipo de inicio tardío ocurren a las 34 semanas y después. Sin embargo, es el tipo de inicio temprano el que es responsable de la mayoría de las altas tasas de morbilidad y mortalidad materna y fetal. La principal característica patológica de la preeclampsia de inicio temprano es la invasión incompleta de las arterias espiraladas, lo que resulta en una hipoperfusión de la placenta y un suministro reducido de nutrientes al feto. Esto da como resultado signos de restricción del crecimiento fetal. Por otro lado, en el tipo de inicio tardío, las arterias espiraladas, tienen un

diámetro ligeramente alterado y no hay signos de restricción del crecimiento fetal. Esto se debe a que la preeclampsia de inicio temprano se relaciona con la hipoperfusión placentaria, mientras que en el tipo de inicio tardío no hay cambios o una modificación superficial de las arterias espiraladas, lo que en algunos casos produce hipoperfusión de la placenta. Por lo tanto, parece que la preeclampsia de inicio temprano y tardío tienen diferentes vías fisiopatológicas y etiológicas (Canzoneri , Lewis , Groome , & Wang, 2009).

En Nicaragua la prevalencia de preeclampsia es de aproximadamente de 19%, constituyendo la segunda causa de muerte materna en los hospitales del país. Epidemiológicamente hablando la preeclampsia afecta a menudo a mujeres jóvenes y nulíparas, aunque también se ha notificado que las embarazadas mayores de 35 años, con factores de riesgo como síndrome metabólico principalmente, tienen tendencia al desarrollo de preeclampsia y sus formas graves y son el mayor porcentaje de pacientes que luego de las 12 semanas postparto persisten con presiones elevadas quedando como hipertensas crónicas (MINSA, 2018).

Actualmente es universalmente aceptado que la preeclampsia-eclampsia es una entidad que en forma secundaria origina microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular, y este puede ser el detonador principal de la coagulación intravascular diseminada como síndrome intermedio de la vía común que conduce hacia la disfunción multiorgánica. La preeclampsia-eclampsia tiene su sustrato fisiopatológico común que es la lesión del endotelio vascular, condicionante del desarrollo de microangiopatía trombótica-hemolítica, que propicia la alteración de órganos blanco, en las formas graves de preeclampsia y complicaciones de esta (Gómez , Briones , Díaz, Ávila, & Briones , 2000).

La patogenia de la proteinuria en la preeclampsia implica cambios principalmente glomerulares. La ausencia de proteínas en la orina se debe; tanto a una relativa impermeabilidad de los glomérulos a proteínas grandes como a la reabsorción tubular de proteínas más pequeñas que cruzan los glomérulos. A medida que el daño glomerular ocurre, la permeabilidad a las proteínas aumenta y, a medida que el daño empeora, también aumenta el tamaño de la molécula protéica que puede atravesar la membrana glomerular. Esta permeabilidad resulta en una disminución de la selectividad, de modo que, con daño severo, tanto las proteínas pequeñas como las grandes están presentes en la orina. La proteinuria que se presenta en pacientes con patología hipertensiva durante el embarazo es secundaria a daño glomerular con el cual se presenta un aumento en la permeabilidad por lo cual se aumenta la excreción de proteínas, si el daño continúa la permeabilidad aumenta permitiendo incluso la excreción no solo de microproteínas sino también de macroproteínas, se correlaciona sobre todo con proteínas de alto peso molecular como la albúmina (Cantu , 2018)

Diagnóstico:

A continuación, se describe los criterios señalados por el colegio americano de ginecología y obstetricia relacionado con la clasificación del síndrome hipertensivo gestacional (ACOG, 2013):

Hipertensión Gestacional: PA ≥ 140 mmHg la sistólica o ≥ 90 mmHg la diastólica en dos ocasiones separadas por al menos cuatro horas después de las 20 semanas de gestación en mujeres con presión arterial normal previa.

Preeclampsia grave: PA ≥ 160 mmHg la sistólica o ≥ 110 mmHg la diastólica.

Proteinuria:

- Mayor/igual 300 mg en orina recolectada en 24 horas.
- Índice proteína/creatinina mayor/igual 0.3 mg/dl.
- 1+ en tirilla reactiva si los métodos cuantitativos no están disponibles.

En ausencia de proteinuria, la presencia de cualquiera de los siguientes signos:

- Trombocitopenia, recuento de plaquetas menos de 100.000
 - Insuficiencia renal: creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dl o el doble de concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal.
 - Fallo de la función hepática: concentración sanguínea elevada de transaminasas dos veces de lo normal.
- Edema pulmonar
- Síntomas visuales o cerebrales
 - Dolor persistente en cuadrante superior derecho o epigastrio que no responde a medicación y no se debe a otro diagnóstico.

6.6 Valor del índice neutrófilo/linfocito en preeclampsia

Índice neutrófilos/linfocitos (INL)

Aunque la preeclampsia es una condición propia del embarazo, se ha descrito que bien comparte características tanto fisiopatológicas, así como factores de riesgo con los trastornos cardiovasculares en el adulto (hipertensión, diabetes, dislipidemias, obesidad, etc.) todo parte de la disfunción endotelial que son descritos como mecanismos importantes para el inicio y desarrollo de ambas condiciones (Lin , y otros, 2014). Se ha propuesto que una excesiva activación de la respuesta inmunológica por parte de los neutrófilos y linfocitos producen liberación de citoquinas inflamatorias y autoanticuerpos que llevan a una inflamación y subsecuente disfunción endotelial; además de los probables efectos individuales de neutrófilos y linfocitos en la preeclampsia, la relación de estos (INL) ha sido propuesta como un nuevo indicador de aumento de inflamación sistémica. Su valor predictivo y pronóstico se ha demostrado en varias enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión, severidad de la enfermedad cardíaca coronaria, mortalidad a largo plazo en pacientes sometidos a intervenciones percutáneas primaria y mortalidad cardíaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable (Reyna , Mejía , Reyna , Torres , & Fernández, 2018).

La relación neutrófilo linfocitos se ha utilizado para predecir el desarrollo y la severidad de la preeclampsia. Sin embargo, hasta el momento, existen resultados controversiales y contradictorios sobre su capacidad de discriminación y diagnóstico en embarazadas con signos y síntomas de preeclampsia (Oylumlu , y otros, 2014).

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) es un marcador inflamatorio de valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, la determinación de leucocitos en sangre periférica es un método de bajo costo y sencillo, parte de la rutina común en la evaluación de pacientes, que permite evaluar la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilos/linfocitos) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias (Reyna , Mejía , Reyna , Torres , & Fernández, 2018).

Se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. Se seleccionó un total de 180 embarazadas. Se incluyeron 90 pacientes con preeclampsia como grupo de estudio (grupo A) y un grupo de control seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similares al grupo de estudio, que consistió en 90 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Se determinaron las características generales, valores de la relación neutrófilos/linfocitos y eficacia diagnóstica. Los resultados de la investigación sugieren que la relación neutrófilos/linfocitos es una herramienta útil en el diagnóstico de preeclampsia, ya que las pacientes con dicho síndrome hipertensivo presentan concentraciones significativamente más elevadas del valor absoluto de neutrófilo y linfocitos comparado con las embarazadas normotensas (Reyna , Mejía , Reyna , Torres , & Fernández, 2018).

En estudios previos realizados se ha establecido un punto de corte del índice neutrófilo/linfocitos de 4.1% (Oylumlu , y otros, 2014), categorizándolos en dos tipos, relacionándolos así con la presencia o no de preeclampsia. Se realizó estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal de enero a junio del año 2018, en pacientes embarazadas con diagnóstico de preeclampsia y pacientes sanas con el objetivo establecer el uso del Índice

Neutrófilos/Linfocitos como predictor de preeclampsia, para disminuir la morbilidad y mortalidad de las pacientes con esta afección. Resultando que el valor predictivo positivo del Índice Neutrófilo/Linfocito para la preeclampsia el cual se determinó mediante análisis ROC. En un punto de corte nivel de 4.1%, el INL predijo con precisión la preeclampsia (Intervalo de confianza del 95% 0.524-0.612), $p = 0.002$ con sensibilidad y tasas de especificidad de 79.1% y 38.7% y positivos y negativos valores predictivos de 73.6% y 72.3%, respectivamente (Ochoa, 2018).

6.7 Utilidad del índice neutrófilo/linfocito en preeclampsia

La aparición de preeclampsia comprendería alteraciones de la fusión endotelial y activación de la respuesta inflamatoria, generando hipoperfusión placentaria. El índice neutrófilo/linfocito podrían medir el componente inflamatorio subyacente y predecir la aparición del trastorno; el índice Neutrófilo/linfocito se propone como medida a evaluar el balance entre: la sobreexpresión del componente inflamatorio activo (representado por la neutrofilia) y la disminución del componente regulador inducido por el cortisol como respuesta al stress (representado por la linfopenia relativa), un INL elevado a sido vinculado a daño endotelial y progresión de la enfermedad cardiovascular e incluso se ha demostrado cifras significativamente mayores de INL en gestantes con preeclampsia (Hale , Nilay, Yasam, & Erol, 2017).

Se realiza en el Hospital escuela Eva Perón Argentina estudio analítico, observacional, de casos y controles. Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de embarazadas de enero 2017 a diciembre 2017. Para el análisis las pacientes incluidas fueron divididas en dos grupos: grupo 1=pacientes hipertensas que desarrollaron preeclampsia y grupo 2=pacientes hipertensas que no desarrollaron preeclampsia. Se incluyo 110 pacientes al estudio: 83 (75.5%)

de ellas se trataron de casos de hipertensión gestacional, mientras que 27 (24.5%) fueron casos de hipertensión arterial crónica mal controlada. Entre las pacientes hipertensas se determinaron 2 grupos: grupo 1=mujeres hipertensas que desarrollaron preeclampsia durante la internación (n=64; 58.2%) y grupo 2=mujeres hipertensas que no desarrollaron preeclampsia durante la internación (n=46; 41.8%). Entre los casos de preeclampsia, se identificaron 33 (51.5%) de preeclampsia precoz y 31 (48.5%) de preeclampsia tardía. Al evaluar las medias de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, INL e IPM en el grupo 1: no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre casos de preeclampsia en pacientes con hipertensión gestacional vs. Casos de preeclampsia agregada en hipertensas crónicas; sin embargo el análisis mediante curvas ROC fue realizado para discriminar los 2 grupos de estudio y el área bajo la curva, hallándose diferencias estadísticamente significativa entre el grupo 1 y el grupo 2, para el INL ($p=0.018$; $AUC=0.637$). Un $INL \geq 4.5$ se relacionó con el desarrollo de PE ($p=0.002$; $OR=3.9$, $IC\ del\ 95\%=1.6-9.5$) dicho punto de corte se relacionó tanto con el desarrollo de preeclampsia precoz ($p=0.015$) como de preeclampsia tardía ($p=0.030$). los puntos de corte presentaron la siguiente utilidad diagnóstica para predecir el desarrollo de preeclampsia: $INL \geq 4.5$ = sensibilidad 51%, especificidad 80%, VPP 77%, VPN 54%. En este estudio se incluyeron a pacientes cuyo motivo de internación fue la presencia de cifras hipertensivas en ausencia de proteinuria, evaluando posteriormente cuáles de estas desarrollaron preeclampsia, donde se pudo demostrar que las pacientes preeclámpicas presentaron cifras mayores del INL (Ghelfi , Lassus , Diodati, & Hails, 2018).

La inflamación sistémica se puede medir mediante el uso de una variedad de marcadores bioquímicos y hematológicos. Hallazgos recientes indican que, la medición de las proporciones de subtipos de células sanguíneas, como las proporciones de neutrófilos y linfocitos (INL) y

plaquetas a linfocitos (PLR), podría proporcionar pistas pronósticas y diagnósticas sobre enfermedades relacionadas con la inflamación (Arbel , y otros, 2012).

Se realiza estudio observacional retrospectivo de casos y controles se llevó a cabo en el Departamento de Perinatología, Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, un centro terciario en Ankara, Turquía. La Junta de Revisión Institucional del hospital aprobó el estudio y se aplicaron los principios universales de la Declaración de Helsinki. El grupo de estudio consistió en pacientes hospitalizados, nulíparas con un diagnóstico de preeclampsia entre octubre de 2012 y noviembre de 2014. Las mujeres embarazadas sanas sin complicaciones del embarazo y que dieron a luz a las ≥ 37 semanas fueron reclutadas dentro del mismo intervalo de tiempo que el grupo de control. Durante el período de estudio, un total de 28.633 pacientes dieron a luz a bebés, 1774 de los cuales fueron diagnosticados con preeclampsia, para una tasa de prevalencia del 6,1%. Al final, se evaluaron los datos de 614 pacientes con preeclampsia (288 con enfermedad leve y 326 con enfermedad grave) y 320 mujeres embarazadas sanas para su análisis final. Los valores de INL fueron significativamente más altos en el grupo 1 (pacientes con preeclampsia) en comparación con el grupo 3 (pacientes normotensas) ($p < 0,01$). Además, se encontró que los valores de PLR fueron significativamente más altos en los pacientes con preeclampsia grave en comparación con los pacientes con preeclampsia leve ($p = 0,05$). El valor predictivo positivo del INL para la preeclampsia se determinó mediante el análisis ROC. A un nivel de corte de 4,01, INL predijo con precisión la preeclampsia {AUC=0,568 (intervalo de confianza del 95%: 0,524–0,612), $p = 0,002$ } con tasas de sensibilidad y especificidad del 79,1% y 38,7% y valores predictivos positivos y negativos del 73,6% y el 72,3%, respectivamente. En el presente estudio, se encontró que la INL era significativamente mayor en pacientes con preeclampsia, aunque con baja especificidad en el

análisis ROC, y también fue predictiva en la discriminación de los casos graves de los leves (Kirbas, y otros, 2015).

Kurtoglu et al., realizaron analices retrospectivamente los datos demográficos y las pruebas de laboratorio para el INL de 203 mujeres embarazadas (73 embarazadas normotensas, 23 embarazadas con preeclampsia leve y 107 embarazadas con preeclampsia grave). Las proporciones de neutrófilos/linfocitos se compararon entre los grupos de estudio. El INL en el grupo preecláptico fue significativamente mayor que la del grupo normal ($p = 0,023$) y el área bajo la curva ROC se encontró estadísticamente significativa ($p = 0,023$). Sin embargo, no hubo una relación estadísticamente significativa entre el INL y la gravedad, el nivel de proteinuria, los síntomas subjetivos y el tiempo de inicio de la enfermedad. Los hallazgos mostraron que la medición del INL periódicamente puede ser útil para predecir embarazos de alto riesgo en términos de preeclampsia, pero se necesitan más estudios para determinar su contribución (Kurtoglu, Kokcu, Celik, Tosun, & Malatyalioglu, 2014).

7. Hipótesis

Hipótesis de investigación (H1)

El índice neutrófilos/Linfocitos es útil como indicador para el diagnóstico de gravedad en preeclampsia.

Hipótesis nula (H0)

El índice neutrófilos/Linfocitos no es útil como indicador para el diagnóstico de gravedad en preeclampsia.

8. Diseño metodológico.

Tipo de estudio:

De acuerdo con el método de investigación el presente estudio es observacional y según el nivel de profundidad del conocimiento es descriptivo (Piura, 2006). De acuerdo con el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo, por el período y secuencia del estudio es transversal y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es analítico

Área de estudio:

El área de estudio responde a hospitalización de ginecología y obstetricia del Hospital Bautista, está centrada en las embarazadas que presenten preeclampsia y preeclampsia grave, donde se demuestra la eficacia del índice neutrófilos/linfocitos como indicador de gravedad en gestantes con preeclampsia, el presente estudio se realizó en el hospital Bautista situado en el departamento de Managua, Barrio Largaespada.

Población diana.

Embarazadas hospitalizadas en el área de ginecología y obstetricia del Hospital Bautista, con diagnóstico de hipertensión gestacional, preeclampsia, preeclampsia grave durante el periodo de enero 2018 a diciembre 2020.

Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos.

Técnica de obtención de la muestra: Se realizó a través de la técnica de muestreo no probabilístico por conveniencia, para un total de 150 pacientes.

Unidades de análisis: Constituido por las embarazadas ingresadas al área de ginecología y obstetricia del Hospital Bautista de enero 2018 a diciembre 2020, y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Unidad de muestreo: Toda paciente Hospitalizada en el área de ginecología y obstetricia del Hospital Bautista de enero 2018 a diciembre 2020. Con diagnóstico de algún tipo de síndrome hipertensivo gestacional.

El grupo de casos está integrado por gestantes que fueron hospitalizadas con diagnóstico de hipertensión gestacional, preeclampsia y preeclampsia grave.

Criterios de selección de casos:

Criterios de inclusión:

- Embarazadas con hipertensión gestacional, preeclampsia y preeclampsia grave
- Proteínas en orina de 24 horas
- Lesión a órganos blanco

Criterios de exclusión:

- Embarazadas con infección concomitante.
- Embarazadas con enfermedad crónica previa que altere los parámetros

leucocitarios como leucemia, aplasia medular, neutropenia, linfoma; con infecciones crónicas: tuberculosis, infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis crónica.

Procedimientos para la recolección de datos e información:

Fuente de obtención de la información: Se extrajo de los expedientes clínicos.

Instrumento de recolección de datos: Se realizó mediante la ficha de recolección de datos del expediente clínico

No se utilizan nombres de mujeres ni se registraron en las fichas, no se extrajo ningún expediente del Hospital en estudio, la información obtenida es única y exclusivamente con fines de estudio

Plan de tabulación y análisis de datos e información.

Los datos recolectados en el instrumento serán revisados y luego capturados en una base de datos elaborado en el programa SPSS versión 20 ® y se sistematizarán en una tabla maestra en Microsoft ® Excel, luego serán analizados en tablas de distribuciones de frecuencias para datos directos según los objetivos específicos propuestos. Realizando tablas y gráficos para su análisis y presentación.

9. Resultados

A continuación, se presentan los resultados del estudio Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.

La descripción de los resultados se realizará por objetivos específicos en base a un total general de 150 pacientes.

Objetivo 1. Describir los factores epidemiológicos de las pacientes en estudio

Con relación a la edad materna, se observó que: 118 (78.6%) pacientes tenían ≤ 35 años y 32 (21.4%) pacientes tenían > 35 años. (Ver Tabla C1).

En relación con la raza, se encontró que: 99 (66%) pacientes eran de raza mestiza, 42 (28%) pacientes eran de raza negra y 9 (6%) de raza caucásica. (Ver Tabla C1).

Respecto a la procedencia, encontramos que: 121 (81%) pacientes pertenecían al área urbanas y 29 (19%) pacientes al área rural. (Ver Tabla C1).

Con relación a la edad gestacional, se observó que: 65 (43%) de las pacientes tenían ≤ 34 semanas de gestación y que 85 (57%) tenían > 34 semanas de gestación. (Ver Tabla C2).

Respecto al índice de masa corporal encontramos que: 28 (18.7%) de las pacientes tenían sobrepeso, 59 (39.3%) tenían obesidad I°, 62 (34.7%) obesidad II° y 11 (7.3%) presentaron obesidad III°. (Ver Tabla C2).

En relación con el antecedente personal o familiar de preeclampsia en embarazo se encontró que: 88 (59%) de las pacientes si tenía antecedente de preeclampsia y 62 (41%) no tenía antecedente de preeclampsia. (Ver Tabla C2).

Objetivo 2. Reflejar las características clínicas de la población evaluada.

Con relación al tipo de síndrome hipertensivo encontramos que: 43 (28.7%) pacientes presentaron hipertensión gestacional, 54 (36%) pacientes preeclampsia y 53 (35.3%) pacientes preeclampsia grave. (Ver Tabla C3).

Respecto a la lesión a órganos se encontró que: 12 (8%) pacientes si presentaron lesión a órgano blanco y 138 (92%) pacientes no presentaron lesión a órgano blanco. (Ver Tabla C3)

En relación con la proteinuria se observó que: 44 (29.4%) de los pacientes presentaron proteinuria $< 300\text{mg/l}$ y 106 (70.6%) pacientes tuvieron proteinuria $\geq 300\text{mg/l}$. (Ver Tabla C3).

Objetivo 3. Determinar el valor del índice neutrófilos/linfocitos como indicador de gravedad en las pacientes estudiadas.

Respecto a los valores del índice neutrófilo/linfocito se encontró que: 68 (45.3%) pacientes presentaron resultados de INL $< 4\%$ y 82 (54.7%) de los pacientes presentaron resultados de INL $\geq 4\%$. (Ver Tabla C4).

Objetivo 4. Establecer la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos en la población de interés.

Respecto a la utilidad del índice neutrófilo/linfocito se encontró que: la sensibilidad fue del 76.6%; la especificidad fue del 100%; el valor predictivo negativo fue del 63.2%; el valor predictivo positivo fue del 100%; la razón de probabilidad positiva fue del 0.79 y la razón de probabilidad negativa fue del 0.24. (Ver Tabla C5).

10. Análisis de los resultados

A continuación, se presenta el análisis de los resultados del estudio Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.

La descripción de los resultados se realizará por objetivos específicos en base a un total general de 150 pacientes.

Objetivo 1. Describir los factores epidemiológicos de las pacientes en estudio

La mayoría de los pacientes tenían ≤ 35 años. Lo anterior se relaciona con lo descrito por Suárez & Gutiérrez (2019), quienes refirieron que la edad en los extremos, principalmente en menores de 35 años, se asociaba como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia; los autores referidos señalaron que, esto se explica por qué existe una mayor resistencia del musculo uterino y una deficiente adaptación vascular a las necesidades que impone la gestación, apoyando así la teoría de una placentación inadecuada secundaria a factores hereditarios e inmunológicos.

La mayoría de los pacientes eran de raza mestiza. Esto no se relaciona con lo descrito por Moreno et al. (2014), quienes describieron que la preeclampsia fue más frecuente en gestantes de raza negra o cuando reportaron padres o abuelos negros. Loisel et al. (2013) demostró la presencia de polimorfismos que se asocian a la raza negra como el genotipo materno HLA-G que está asociado a mayor riesgo para preeclampsia en mujeres afroamericanas. Sin embargo, hay que considerar que la población nicaragüense en su mayoría es mestiza.

La mayoría de las pacientes tenían ≥ 34 semanas de gestación. Esto se relaciona con lo descrito por Gathiram & Moodley (2016), donde se describe que el 80% de los casos es por preeclampsia de inicio tardío. Según Martínez et al. (2011) esto es consecuente a que hay compromiso del aporte sanguíneo, que no supe las demandas de un embarazo cercano al término (demandas fetales) lo que conlleva a una insuficiencia circulatoria con isquemia uteroplacentaria y posterior liberación de sustancias proinflamatorias.

La mayoría de las pacientes presentaron obesidad I°. Lo anterior se relaciona con lo descrito por Roberts et al. (2011), quienes mencionan que, la obesidad materna definida como un índice de masa corporal > 30 es un factor de riesgo para preeclampsia. Esto se debe a que la obesidad en especial con hiperlipidemias se asocia con un mayor nivel de estrés oxidativo, con disfunción celular endotelial y un desequilibrio de la síntesis de los componentes vasoactivos (tromboxano y prostaciclina).

La mayoría de las pacientes refirieron tener historia familiar de preeclampsia y/o antecedente de preeclampsia en embarazo previo. Lo anterior se relaciona a lo descrito por Arngrimsson et al. (1999), quienes detectaron un locus significativo en el cromosoma 2p13. Este es el primer locus reportado para la preeclampsia que cumple con los criterios de significación en todo el genoma.

Objetivo 2. Reflejar las características clínicas de la población evaluada.

La mayoría de las pacientes presentaron como tipo de síndrome hipertensivo la preeclampsia. Lo anterior se asocia a lo descrito por el MINSA (2018), que menciona que la prevalencia de preeclampsia en Nicaragua es del 19%, constituyendo la segunda causa de muerte materna en los hospitales del país; esto se debe a que hay un aumento en los factores de riesgo en las pacientes embarazadas, principalmente el síndrome metabólico que se asocia al desarrollo de preeclampsia y sus formas graves.

La mayoría de las pacientes no presentó lesión a órgano blanco. Lo anterior se respalda por lo mencionado por Gómez et al. (2000), quienes describen que la preeclampsia-eclampsia tienen un sustrato fisiopatológico común, que es la lesión endotelial, sin embargo para que ocurra dicha condición y que provoque o encamine al desarrollo de disfunción multiorgánica, es necesario el desarrollo de microangiopatía trombótica-hemolítica, que propicie la alteración de órganos blanco característico de las formas graves del síndrome hipertensivo gestacional y sus complicaciones.

La mayoría de las pacientes presentó proteinuria $\geq 300\text{mg/l}$. Lo anterior lo respalda Cantu (2018), esto se debe a que la patogenia de la proteinuria en la preeclampsia implica cambios principalmente glomerulares. A medida que el daño glomerular ocurre, la permeabilidad a las proteínas aumenta y, a medida que éste empeora, también aumenta el tamaño de la molécula proteica que puede atravesar la membrana glomerular.

Objetivo 3. Determinar el valor del índice neutrófilos/linfocitos como indicador de gravedad en las pacientes estudiadas.

La mayoría de las pacientes presentó un valor de índice neutrófilo/linfocito $\geq 4\%$. Lo anterior se respalda por Reyna et al. (2018), cuya investigación demostró resultados que sugieren que la relación neutrófilos/linfocitos es una herramienta útil en el diagnóstico de preeclampsia, ya que las pacientes con dicho síndrome hipertensivo presentan concentraciones significativamente más elevadas del valor absoluto de neutrófilo y linfocitos comparado con las embarazadas normotensas. Así también Oylumlu et al. (2014), establecieron un punto de corte del INL de 4.1%, categorizándolos en dos tipos, relacionándolos así con la presencia o no de preeclampsia. Esto se debe a una excesiva activación de la respuesta inmunológica por parte de los neutrófilos y linfocitos que producen liberación de citoquinas inflamatorias y autoanticuerpos que llevan a una inflamación y subsecuente disfunción endotelial.

Objetivo 4. Establecer la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos en la población de interés.

Los puntos de corte presentaron la siguiente utilidad diagnóstica como indicador de desarrollo de preeclampsia:

INL $\geq 4\%$ con una sensibilidad de 76.6 %; una especificidad de 100%; un valor predictivo negativo de 63.2%; un valor predictivo positivo de 100%; una razón de probabilidad positiva de 0.76 y una razón de probabilidad negativa de 0.24. Lo anterior se relaciona con lo descrito por Ochoa (2018), quien señala que la sensibilidad $\geq 70\%$ del

índice neutrófilo linfocito es el punto de corte para definir que la prueba es sensible para la detección de las formas graves de preeclampsia en pacientes positivos para la enfermedad. De la misma manera la especificidad del índice neutrófilo/linfocito para detectar sanos con prueba negativa. Según Kirbas et al. (2015), tomo como punto de corte 60%. En el presente estudio se encontró que el INL era significativamente mayor en pacientes con preeclampsia, con alta especificidad para detectar sanos y también fue predictiva en la discriminación de los casos graves de los leves, demostrando su utilidad.

11. Conclusiones

Al finalizar la presente investigación, basado en los resultados obtenidos en las pacientes con preeclampsia evaluadas, se ha concluido lo siguiente:

1. Los factores epidemiológicos observados con mayor frecuencia fueron: edad ≤ 35 años; raza mestiza; procedencia urbana; edad gestacional > 34 semanas de gestación; obesidad I° y antecedentes de preeclampsia.
2. Las características clínicas más frecuentes fueron: tipo SHG: preeclampsia; sin lesión a órgano y proteinuria $\geq 300\text{mg/l}$.
3. El valor de índice neutrófilo/linfocito que se observó con mayor frecuencia fue el $\geq 4\%$.
4. El INL era significativamente mayor en pacientes con preeclampsia, con alta especificidad para detectar sanos y también fue predictiva en la discriminación de los casos graves de los leves, demostrando su utilidad.

12. Recomendaciones

En base a la relevancia clínica que representa el índice neutrófilo/linfocito como indicador de gravedad en la preeclampsia, es necesario desarrollar acciones orientadas a su implementación en el manejo de las pacientes con esta patología. Por tal razón se recomienda lo siguiente:

Al Ministerio de salud:

Incluir el índice neutrófilo/linfocito como prueba a medir en pacientes que presentan síndrome hipertensivo gestacional.

Al Hospital Bautista:

Se recomienda que en los reportes de biometría hemática completa sea incluido la cuantificación de neutrófilos y linfocitos absolutos.

Al Servicio de Ginecoobstetricia:

Implementar revisiones bibliográficas para que exista mejor conocimiento sobre el índice neutrófilo/linfocito y su utilidad.

Anexar en los expedientes clínicos el cálculo del índice neutrófilo/linfocito de las pacientes con síndrome hipertensivo gestacional.

Bibliografía

- ACOG. (01 de noviembre de 2013). <https://journals.lww.com/greenjournal/pages/default.aspx>. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
- Arbel , Y., Finkelstein , A., Halkin , A., Birati, E., Revivo , M., Zuxut, M., . . . Banai, S. (21 de Septiembre de 2012). *Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.009>
- Arngrimsson, R., Siguroardottir, S., Frigge, M., Bjarnadottir, R., Jonsson, T., Stefánsson , H., . . . Stefánsson , K. (29 de junio de 1999). *A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13*. Obtenido de Human Molecular Genetics.
- Camacho K, Ventura E, Zárata A, & Hernández M. (2018). Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. *Perinatología y Reproducción Humana*.
- Canzoneri , B., Lewis , D., Groome , L., & Wang, Y. (18 de Mayo de 2009). *Increased Neutrophil Numbers Account for Leukocytosis in Women with Preeclampsia*. doi:10.1055/s-0029-1223285. ISSN 0735-1631
- Carputo R, & Barranco M. (2013). Fisiopatología de la preeclampsia ¿es posible prevenirla? . *Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de Las Nieves*.
- Espinoza , E., Vidaeff, A., Pettker , C., & Simhan , H. (Enero de 2019). *Gestational Hypertension and preeclampsia*. doi: 10.1097/AOG.00000000000003018
- Gathiram P, & Moodley J. (abril de 2016). *cardiovascular journal of africa*. doi:10.5830/CVJA-2016-009
- Ghelfi , A., Lassus , M., Diodati, S., & Hails, E. (07 de Junio de 2018). *Utilidad del índice neutrófilo/linfocito y del índice polimorfonuclear/monomorfonuclear, en la predicción de preeclampsia*. doi:10.1016/j.hipert.2018.06.001

- González, P., Martínez , G. G., García , O., & Sandoval , O. I. (01 de Abril de 2015). *Preeclampsia, Eclampsia y HELLP* . Obtenido de Revista Mexicana de anestesiología : <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas151x.pdf>
- Hale , A., Nilay, K., Yasam, A., & Erol, A. (15 de Junio de 2017). *THE ROLE OF HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS IN PREECLAMPSIA PREDICTION*. doi:10.4328/JCAM.5033
- Kirbas, A., Ersoy , A., Daglar, K., Dikici, T., Hacer, E., Kirbas, O., & Danisman, N. (01 de Noviembre de 2015). *Prediction of Preeclampsia by First Trimester Combined Test and Simple Complete Blood Count Parameters*. doi:10.7860/jcdr/2015/15397.6833
- Kurtoglu, E., Kokcu, A., Celik, H., Tosun, M., & Malatyalioglu, E. (09 de Abril de 2014). *May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study*. doi:<https://doi.org/10.3109/14767058.2014.905910>
- Lin , S., Leonard , D., A.M , M., Mukhopadhyay, D., Perger , L., R, M., . . . Uddin , M. (09 de octubre de 2014). *Preeclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health*. doi:10.1016/j.trsl.2014.10.006
- Loisel , D., Billstrand , C., Murray, K., Patterson, K., Chaiworapongsa, T., & Romero , R. (Marzo de 2013). Obtenido de Molecular human reproduction : www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579410/
- Malvino , E. (2015). *Obstetricia crítica* . Obtenido de breve historia de la obstetricia : www.obstetriciacritica.com.ar
- Martinez , R., Figueras , F., Hernández , E., Oros , D., & Gratacos , E. (Marzo de 2011). *Fetal Brain Doppler to Predict Cesarean Delivery for Nonreassuring Fetal Status in Term Small-for-Gestational-Age Fetuses*. doi:10.1097/aog.0b013e31820b0884
- Maynard, S., & Karumanchi, A. (01 de enero de 2011). *Angiogenic Factors and Preeclampsia*. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.10.004
- MINSAs. (septiembre de 2018). *Normativa 109, protocolo para la atención de las complicaciones obstétricas*. Managua, Nicaragua: MINSAs.

- Moreno, Z., Casquero, J., Sánchez, S., Zavala, B., García, H., Mier, K., & Cruz, M. (25 de Agosto de 2014). *Raza negra como factor de riesgo independiente para preeclampsia*. doi:<http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v60i145>
- Ochoa, B. (18 de octubre de 2018). *índice neutrófilos linfocitos como predictor de preeclampsia*. Obtenido de Repositorio Institucional DSpace UNIANDES : <https://dspace.uniandes.edu.ec/>
- OMS . (04 de diciembre de 2015). *WHO*. Obtenido de Lista de verificación de la OMS aborda las principales causas de muerte materna y neonatal: <https://www.who.int/news/item/04-12-2015-who-checklist-targets-major-causes-of-maternal-and-newborn-deaths-in-health-facilities>
- Oylumlu, M., Ozler, A., Yildiz, A., Oylumlu, M., Acet, H., Polat, N., . . . Ertas, F. (16 de Enero de 2014). *New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio*. doi:10.3109/10641963.2013.863324
- Reeves, I., Bamji, Z., Rosario, G., Lewis, K., Young, M., & Washington, K. (22 de Mayo de 2014). *Vitamin D deficiency in pregnant women of ethnic minority: a potential contributor to preeclampsia*. doi:10.1038/jp.2014.91
- Reyna, E., Mejía, J., Reyna, N., Torres, D., & Fernández, A. (2018). *utilidad diagnostica de la relacion indice neutrofilo/linfocito en embarazadas con preeclampsia*. Obtenido de Rev. Chilena, obstetricia y ginecología.
- Roberts, J., Bodnar, L., Patrick, T., & Powers, R. (2011). *The role of obesity in preeclampsia. Pregnancy Hypertension*. Obtenido de An International Journal of Women's Cardiovascular Health: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/>
- Sociedad española de ginecología y obstetricia. SEGO. (2010). *Guía práctica de urgencias en obstetricia y ginecología en el segundo y tercer trimestre*.
- Suárez González, J., & Gutiérrez Machado, M. (2019). *Caracterización del riesgo de recurrencia de la preeclampsia*. Obtenido de Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología : <http://access.revistasmedicas.org/pdf/?j=3&opensource=rev&openpdf=y&o=YXBwbGlj>

YXRpb24vcGRm&ojl=aHR0cDovL3d3dy5yZXZjb2cub3JnL2luZGV4LnBocC9yZXZjb2cvYXJ0aWNsZS92aWV3LzgwOS83NTg=

- Szpera, G., & Breborowicz GH. (2014). Endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Front Biosci (Landmark Ed)*(19), 734-746.
- Taylor , R., Grimwood, J., Taylor, R., McMaster, M., Fisher, S., & North, R. (01 de enero de 2003). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1067/mob.2003.111
- Taylor EB, & Sasser JM. (2017). Natural killer cells and T lymphocytes in pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*, 24, 2911-2917.
- Thornton, C., Dahlen, H., Korda, A., & Hennessy, A. (Junio de 2013). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.042
- Upadya , M., & Rao, S. (septiembre de 2018). *Indian Journal of anaesthesia*. doi:10.4103/ija.IJA_475_18
- Velumani, V., Duran , C., & Hernández , L. S. (27 de Septiembre de 2021). *Preeclampsia: a look at a deadly disease*. Obtenido de Revista electronica de la facultad de medicina de la UNAM :
https://www.revistafacmed.com/index.php?option=com_phocadownload&view=file&id=1445:preeclampsia-una-mirada-a-una-enfermedad-mortal&Itemid=1
- Vertiz , E. A. (2016). *Índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes* . Obtenido de Repositorio Digital de la Universidad Privada Antenor Orrego:
<https://hdl.handle.net/20.500.12759/2150>
- Weinstein, L. (01 de septiembre de 2005). *It has been a great ride: The history of HELLP syndrome*. doi:10.1016/J.AJOG.2005.06.058

Anexo A. Matriz de operacionalización de las variables

Matriz de operacionalización de variables (MOVI)

Objetivo general

Analizar la utilidad del Índice neutrófilos/linfocitos en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.

Objetivos específicos	Variable conceptual	Subvariable	Variable operativa o indicador	Técnica de recolección información	Tipo de variable estadística	Categorías estadísticas
1. Describir los factores epidemiológicos de las pacientes en estudio.	Factores modificables y no modificables de las gestantes	1.1 Edad	1.1.1 Edad medida en años que más presentan PE	Ficha de recolección: Expedientes clínicos	1. Cuantitativa, continua.	≤35 Años >35 Años
		1.2 Raza	1.1.2 Grupo étnico más asociado a PE		2. Cualitativa, nominal	Mestizo, negra, caucásica.
			1.1.3 Origen de una persona		3. Binaria	Urbano Rural
		1.3 procedencia	1.1.4 Edad gestacional medida en semanas con mayor incidencia de PE		4. Cuantitativa a continua	≤34 SG >34 SG
		1.4 Edad gestación	1.1.5 Relación de peso medido en kilos con estatura medida en metros relacionado a PE		5. Cuantitativa, continua.	Sobrepeso Obesidad I° Obesidad II° Obesidad III°
		1.5 IMC	1.1.6 Antecedente de familiar en primera línea de PE		Binaria	Si No
		1.6 Historia familiar de PE				

2. Reflejar las características clínicas de la población evaluada.	2.1 Cifras tensionales obtenidas al ingreso	Hipertensión gestacional	PA \geq 140/90mmHg, proteína en orina de 24 horas < 300mg/l		Cuantitativa discreta.	PAM 106
		Preeclampsia	PA \geq 140/90mmHg, proteína en orina de 24 horas >300mg/l		Cuantitativa discreta.	Preeclampsia PAM 106
		Preeclampsia grave	PA \geq 160/110mmHg		Cuantitativa discreta.	Preeclampsia grave. PAM \geq 126
	2.2 otros criterios para clasificar como PE grave	Preeclampsia grave	Lesión órgano blanco		Binaria	Si No
	2.3 Función renal	Proteinuria en 24 horas	Filtrado de proteínas a nivel glomerular en 24 horas		Cuantitativa continua	\geq 300mg/l
3. Determinar el valor del índice neutrófilos/linfocitos como indicador de gravedad en las pacientes estudiadas.	Índice neutrófilos/linfocitos	INL	Valor de INL que se relacionan con criterios de gravedad en el SHG		Cuantitativa continua	<4 % \geq 4 %
4. Establecer la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos en la población de interés.			Porcentajes calculados			

Anexo B. instrumento de recolección de datos



Ficha de Recoleccion de datos

1. Describir los factores epidemiológicos de las pacientes en estudio.

Expediente:

Edad: Raza:

Edad gestacional: IMC: Historia familiar de preeclampsia(si/no)

2. Reflejar las características clínicas de la población evaluada.

Hipertensa gestacional/PAM:

Preeclampsia/PAM: Preeclampsia Grave/PAM:

Lesión a órganos blanco(si/no):

Proteinuria en orina 24 horas:

3. Determinar el valor del índice neutrófilos/linfocitos como indicador de gravedad en las pacientes estudiadas.

Valores de leucocitos/neutrófilos/linfocitos en BHC

Leucocitos:

Neutrófilos: valor absoluto de Neutrófilos:

Linfocitos: valor absoluto de Linfocitos:

Valores de INL obtenidos:

<4: ≥4:

4. Establecer la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos en la población de interés.

Anexo C. Tablas de frecuencia

Objetivo 1. Describir los factores epidemiológicos de las pacientes en estudio.

Tabla 2. C1 Factores epidemiológicos.

Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020. (n=150)

Factor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Edad			
las	118	78.6	78.6
>35 años	32	21.4	100
Total	150	100	
Raza			
Mestiza	99	66	66
Negra	42	28	94
Caucásica	9	6	100
Total	150	100	
Procedencia			
Urbano	121	81	81
Rural	29	19	100
Total	150	100	

Fuente: Base de datos/cuestionario

Tabla 3. C2 Factores epidemiológicos.

Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020. (n=150)

Factor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Edad Gestacional			
≤ 34 EG	65	43	43
>34 EG	85	57	100
Total	150	100	
IMC			
Sobrepeso	28	18.7	18.7
Obesidad I°	59	39.3	58
Obesidad II°	62	34.7	92.7
Obesidad III°	11	7.3	100
Total	150	100	
Antecedente de PE			
Si	88	59	59
No	62	41	100
Total	150	100	

Fuente: Base de datos/cuestionario

Objetivo 2. Reflejar las características clínicas de la población evaluada.

Tabla 4. C3 Características clínicas.

Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020. (n=150)

Factor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Tipo SHG			
HTG	43	28.7	28.7
PE	54	36	64.7
PE grave	53	35.3	100
Total	150	100	
Lesión a órganos			
Si	12	8	8
No	138	92	100
Total	150	100	
Proteinuria			
<300	44	29.4	29.4
≥300	106	70.6	100
Total	150	100	

Fuente: Base de datos/cuestionario

Objetivo 3. Determinar el valor del índice neutrófilos/linfocitos como indicador de gravedad en las pacientes estudiadas.

Tabla 5. C4 Índice neutrófilo/linfocito.

Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020. (n=150)

Característica	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
INL			
< 4 %	68	45.3	45.3
≥ 4 %	82	54.7	100
Total	150	100	

Fuente: Base de datos/cuestionario

Objetivo 4. Establecer la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos en la población de interés.

Tabla 6. C5 Utilidad del índice neutrófilo/linfocito.

Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020. (n=150)

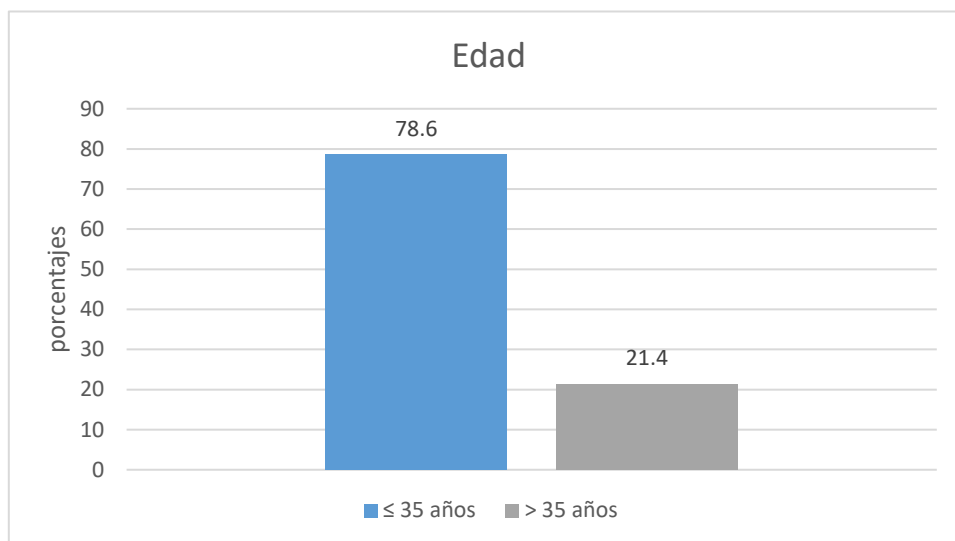
Utilidad	Total
Sensibilidad	76.6 %
Especificidad	100 %
VPN	63.2 %
VPP	100 %
Razón de Probabilidad	
RP+	0.76
RP-	0.24

Fuente: Base de datos/cuestionario

Anexos D. Gráficos

Objetivo 1. Describir los factores epidemiológicos de las pacientes en estudio.**GRÁFICO D 1. EDAD**

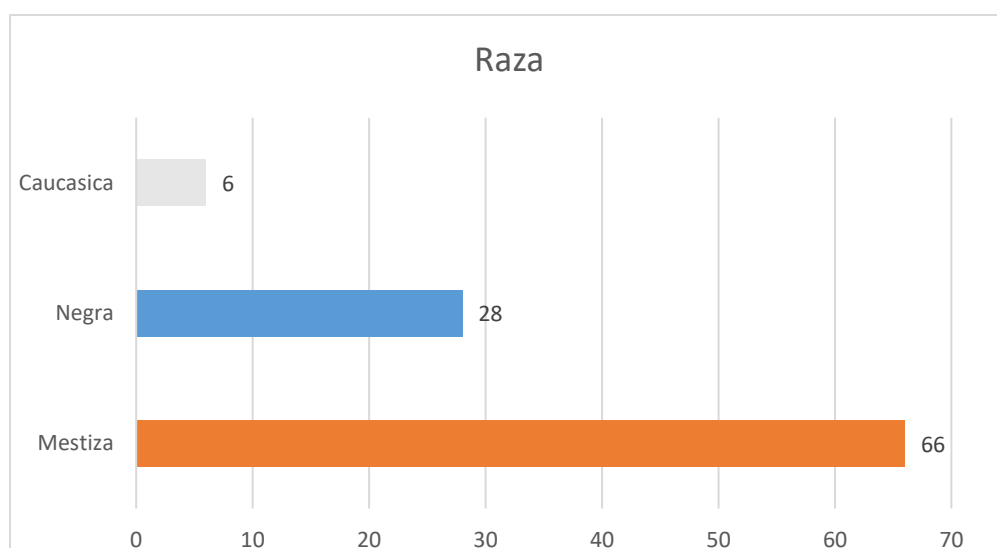
Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.



Fuente: Tabla C1. Factores epidemiológicos

GRÁFICO D 2. RAZA

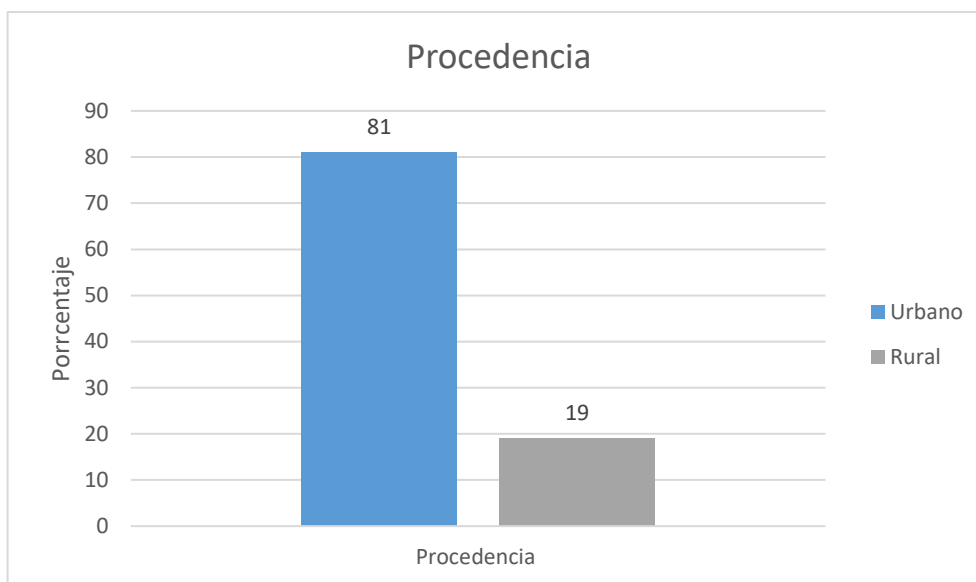
Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.



Fuente: Tabla C1. Factores epidemiológicos

GRÁFICO D 3. PROCEDENCIA

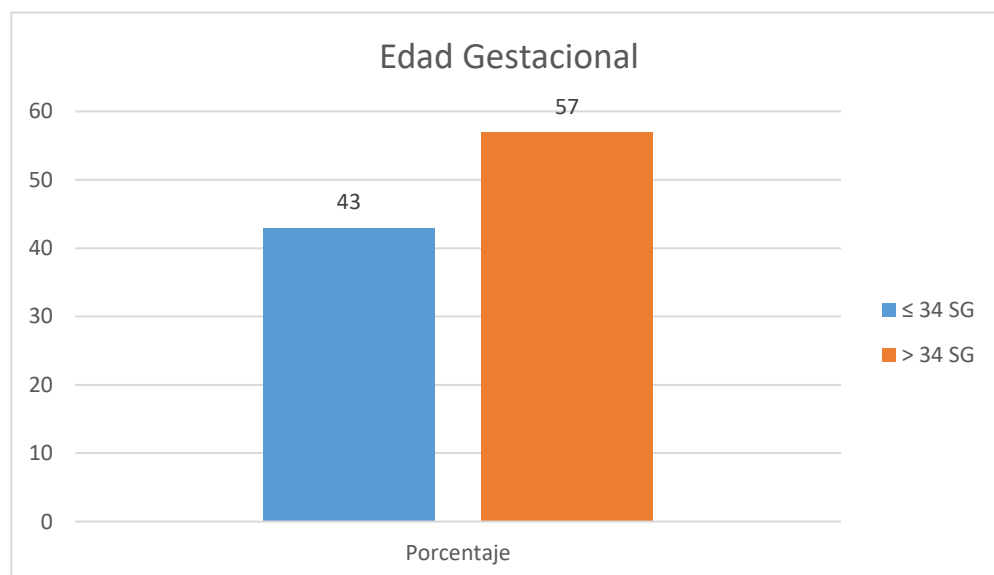
Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.



Fuente: Tabla C1. Factores epidemiológicos

GRÁFICO D 4. EDAD GESTACIONAL

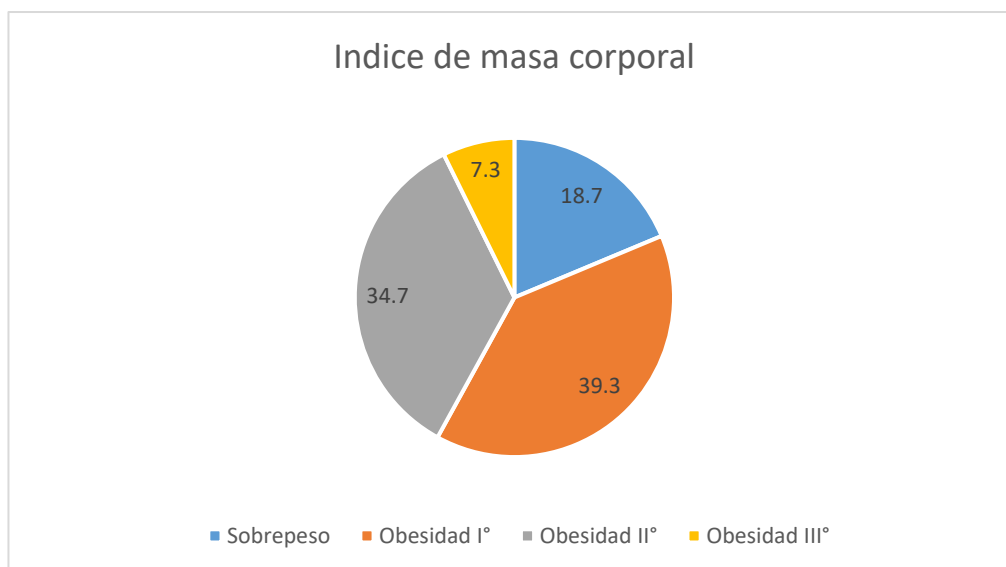
Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.



Fuente: Tabla C2. Factores epidemiológicos

GRÁFICO D 5. INDICE DE MASA CORPORAL

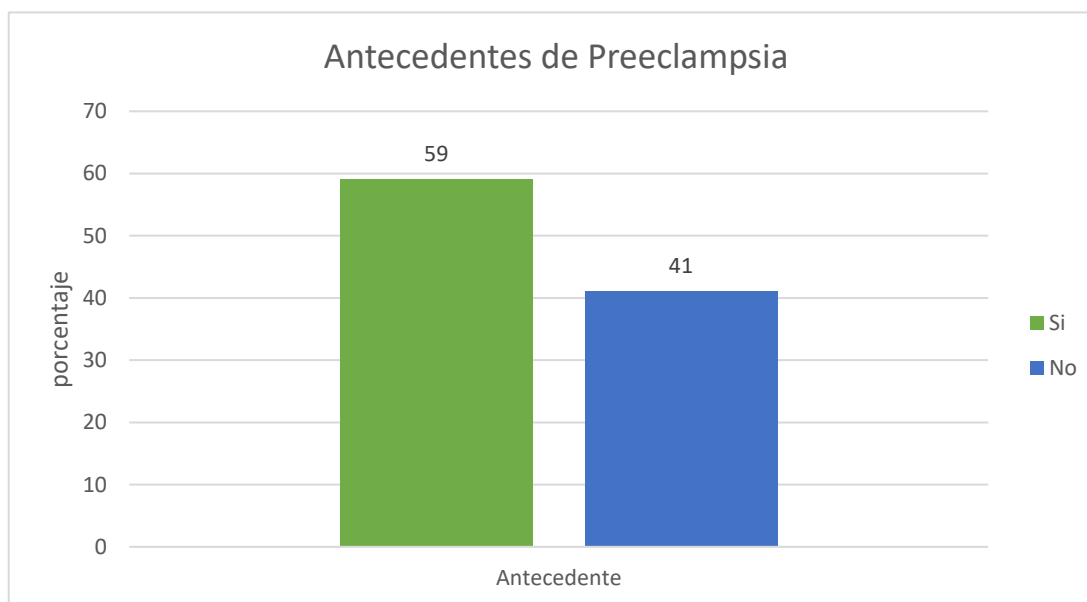
Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.



Fuente: Tabla C2. Factores epidemiológicos

GRÁFICO D 6. ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA

Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.

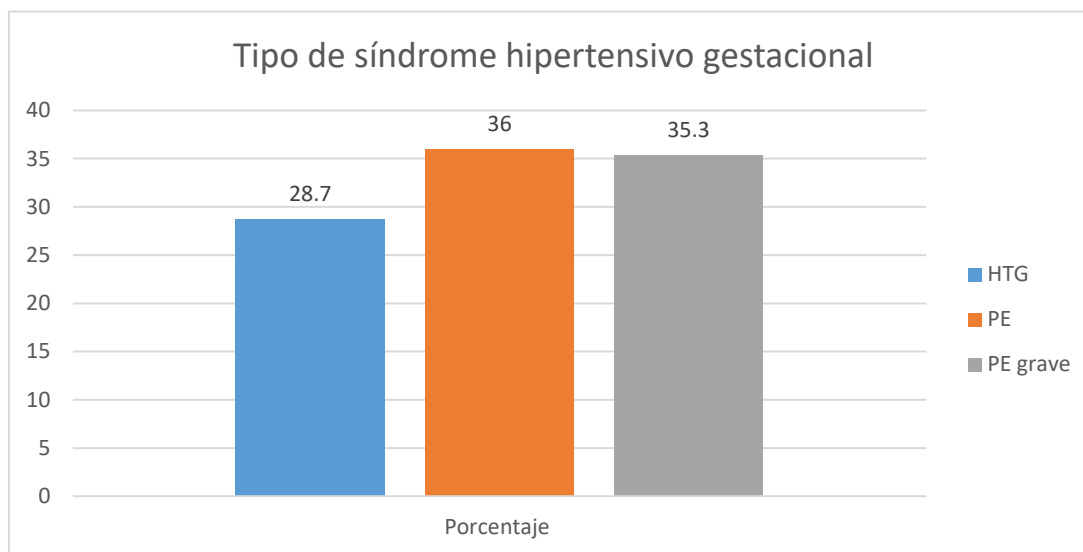


Fuente: Tabla C2. Factores epidemiológicos

Objetivo 2. Reflejar las características clínicas de la población evaluada.

GRÁFICO D 7. TIPO DE SÍNDROME HIPERTENSIVO GESTACIONAL

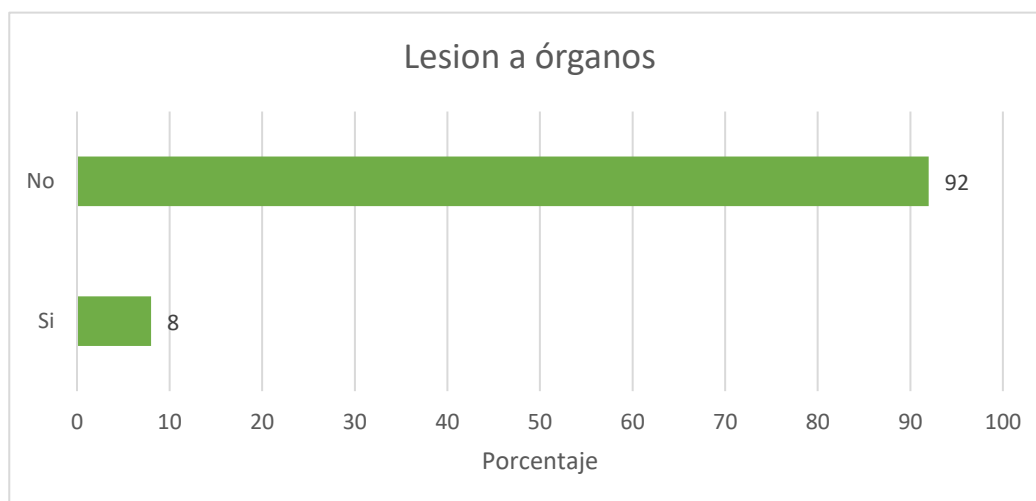
Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.



Fuente: Tabla C3. Características clínicas

GRÁFICO D 8. LESION A ORGANOS

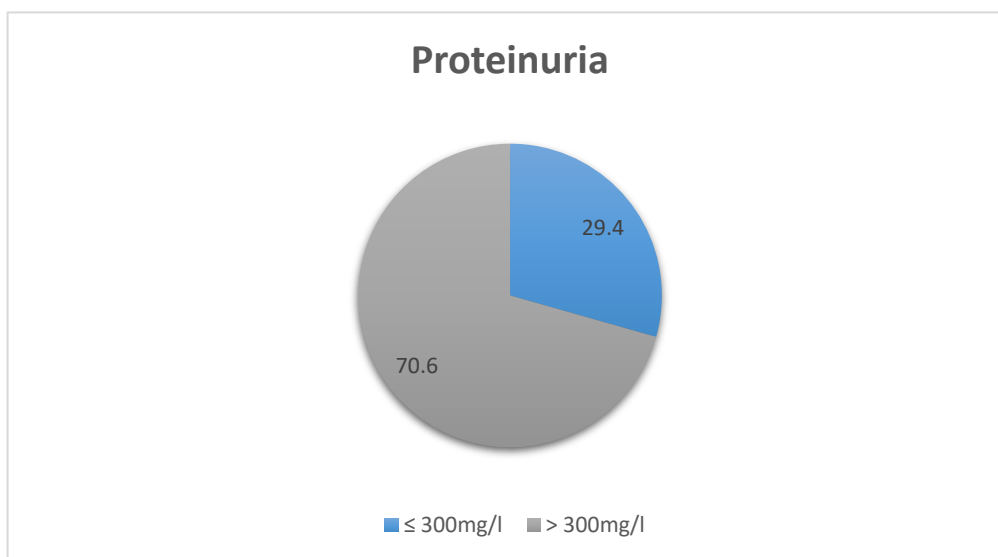
Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.



Fuente: Tabla C3. Características clínicas

GRÁFICO D 9. PROTEINURIA

Proteinuria. Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.

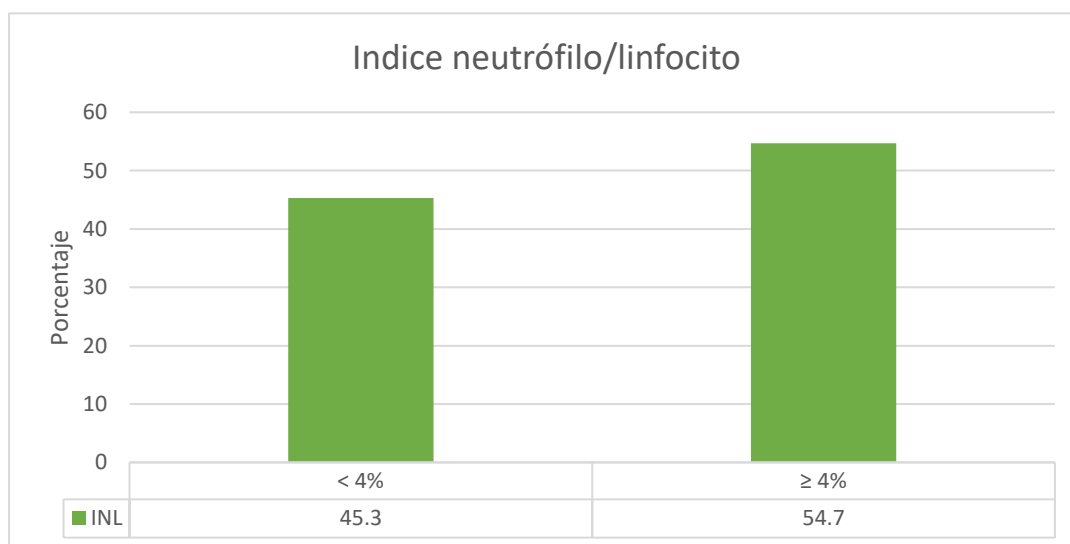


Fuente: Tabla C3. Características clínicas

Objetivo 3. Determinar el valor del índice neutrófilos/linfocitos como predictor de gravedad en las pacientes estudiadas.

GRÁFICO D 10. INDICE NEUTROFILOS/LINFOCITOS

Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.

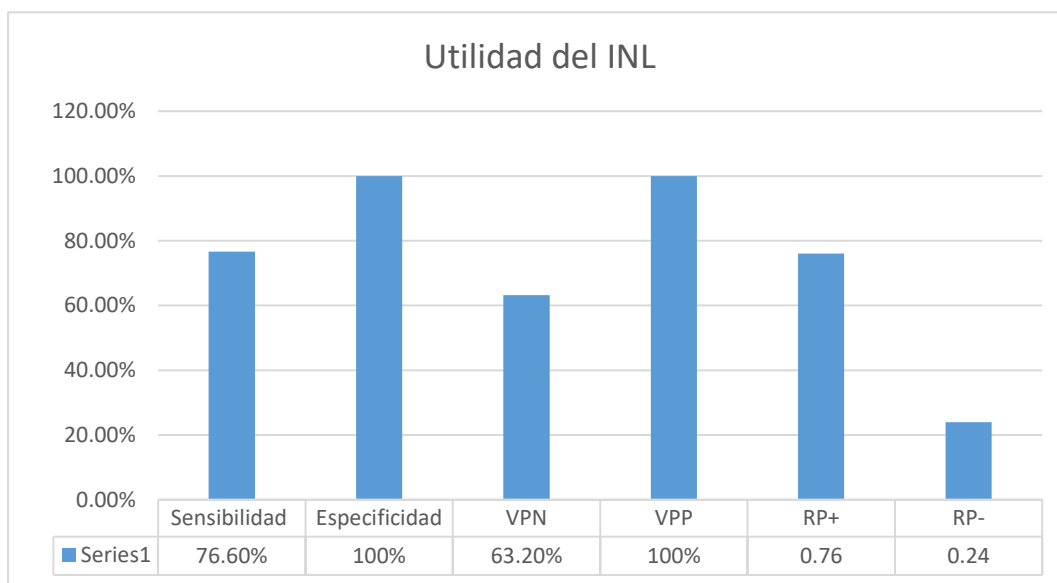


Fuente: Tabla C4. Índice neutrófilo/linfocito

Objetivo 4. Establecer la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos en la población de interés.

GRÁFICO D 11. UTILIDAD DEL INDICE NEUTROFILOS/LINFOCITOS

Utilidad del Índice neutrófilo/linfocito en pacientes embarazadas con preeclampsia, atendidas en el hospital bautista, durante el periodo de enero del 2018 a diciembre del 2020.



Fuente: Tabla C5. Utilidad del índice neutrófilo/linfocito