



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina
Hospital General Zona Norte de Puebla “Bicentenario de la
Independencia”

“RELACIÓN DEL ÍNDICE NEUTROFILO LINFOCITO PARA PREDECIR LA
SEVERIDAD DE PREECLAMPSIA”

Tesis presentada para obtener el grado de Especialidad en:
Ginecología y obstetricia

Presenta:

Dra. Candy Viridiana López Reyes

Director de tesis:

Dr. Enrique Cervantes Reyes

Asesor de tesis:

Dr. Isaí Villanueva López

CVU: 06/2021

Heroica Puebla de Zaragoza, Septiembre 2022

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los que contribuyeron al desarrollo de este trabajo de investigación para que se llevara a su fin. A mis maestros médicos, que siempre tuvieron la paciencia y dedicación para instruirme durante estos 4 años de residencia. A mi familia, mis padres Lilia y Rigoberto, mis hermanos Rigoberto y Angel quienes me han acompañado en este camino desde pequeña, me han apoyado incondicionalmente en todo lo que he necesitado para llegar hasta donde ahora, pero sobre todo me encuentro muy agradecida con dios, por permitirme vivir esta maravillosa experiencia de ser médico y brindarme su luz para guiarme en este camino y así poder ayudar a todas las personas que lo necesitan, así mismo para que me siga llenando de bendiciones y sabiduría para continuar haciendo el bien en esta nueva etapa de mi vida profesional.

ÍNDICE

<i>Título</i>	<i>Página</i>
Portada	1
Agradecimientos	2
Índice	3
Resumen	4
Marco teórico	5
Justificación	17
Planteamiento del problema	18
Pregunta de investigación	19
Hipótesis	19
Objetivos	20
Material y métodos	20
Técnicas y procedimientos de recolección de datos	24
Cronograma de actividades	25
Análisis estadístico	25
Consideraciones éticas	26
Relevancia y expectativas	27
Recursos disponibles	28
Resultados	29
Discusión	33
Conclusiones	34
Referencias bibliográficas	35
Anexos	39

1. RESUMEN

Introducción: Los trastornos hipertensivos del embarazo son frecuentes en la gestación, sobre todo la preeclampsia, siendo un problema importante de salud pública, dónde la vida de la madre e hijo están en riesgo, por tal motivo, esta patología representa la segunda causa de mortalidad entre embarazadas en México después de la hemorragia obstétrica.

Objetivo: Determinar la relación del índice neutrófilo linfocito para predecir la severidad de preeclampsia.

Material y métodos: Se tomaron expedientes de pacientes embarazadas de todas las edades diagnosticadas con preeclampsia en el hospital General Zona Norte durante el periodo de enero a diciembre del 2019, posteriormente se realizó un estudio retrospectivo, transversal y observacional. Después de que el protocolo fue aprobado por el comité de investigación local, se obtuvo la siguiente información de interés: edad, gestas, características bioquímicas al ingreso, neutrófilos, linfocitos, índice neutrófilo linfocito (INL), severidad de preeclampsia. El análisis estadístico se realizó con pruebas descriptivas e inferenciales; también, se calcularon curvas ROC, para valorar la relación del índice en Preeclampsia con y sin criterios de severidad.

Resultados: Se estudiaron un total de 159 pacientes embarazadas con preeclampsia, con media de edad de 25.8 ± 1.1 años. El 65% tenían preeclampsia con criterios de severidad, mientras que el 32.5% desarrollaron preeclampsia sin criterios de severidad. El AUC de los neutrófilos para predecir preeclampsia con criterios de severidad fue 0.450(0.359-0.541), el AUC de los linfocitos fue 0.538(0.446-0.629) y el del INL fue 0.457(0.363-0.548, $p=0.363$).

Conclusiones: El INL no es un predictor significativo de preeclampsia con criterios de severidad, ya que se encontró mas elevado en preeclampsia sin criterios de severidad.

Palabras clave: preeclampsia, índice neutrófilo linfocito, criterios de severidad.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes generales

Definición y epidemiología de la preeclampsia

Las enfermedades por elevación de cifras tensionales y complicaciones afectan al 10% de los embarazos y están definidos por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) en la siguiente clasificación: hipertensión de nueva aparición (≥ 140 mmHg sistólica o ≥ 90 mmHg diastólica) después de las 20 semanas de gestación. En esta definición se encuentran la hipertensión crónica (presente antes de las 20 semanas de gestación), hipertensión gestacional (después de la 20 semana de gestación sin proteinuria) y preclamsia (de nueva aparición o sobreagregada a la hipertensión crónica). Estas condiciones pueden tener repercusiones de mucha importancia en la salud de la madre y el producto de la gestación a corto y largo plazo. Para la madre, esta patología aumenta el riesgo de dos a cuatro veces de hipertensión a largo plazo, aumenta hasta dos veces el riesgo de mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares con desenlaces fatales, y un riesgo 1.5 veces mayor de accidente cerebrovascular. Para el feto, se han observado complicaciones prenatales como disminución del líquido amniótico, parto pretérmino, desprendimiento prematuro de placenta normoincerta, restricción del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal agudo hasta muerte fetal intrauterina (1,2).

La preeclampsia ha sido considerada como de las principales causas de morbimortalidad en el embarazo, parto y puerperio. Tanto es el impacto de esta patología que por una mujer que muere secundario a preeclampsia otras 20 mujeres embarazadas o puérperas padecen de discapacidad y morbilidad por esta misma enfermedad. Por todas las implicaciones sociales y económicas de esta patología, se ha trabajado arduamente para prevenir, diagnosticar y tratar la preeclampsia (3,4)

En países de bajos y medianos recursos o mejor conocidos como en vías de desarrollo aún no está bien estudiado y analizado el impacto que ocasiona esta enfermedad. A pesar que la preeclampsia es muy común en nuestro medio, aun no se conoce a ciencia cierta la incidencia real. Casi siempre el diagnóstico de la patología es subestimado, por lo que no se refleja adecuadamente en el sistema de salud pública. Además, existe falta de capacitación del personal de salud para otorgarles las herramientas necesarias y así poder identificar oportunamente a todas las mujeres con riesgo de presentar preeclampsia, sobre todo en mujeres nuligestas sin algún antecedente de complicaciones en embarazos. (5,6).

En nuestro país aproximadamente el 8% de las gestantes presentan preeclampsia con alguna de sus variedades de complicación. Según los informes de la secretaría de salud, la preeclampsia es la responsable del 34% de las defunciones maternas, razón suficiente para ser considerada como causa directa de muerte materna por complicación durante el embarazo, parto o puerperio. Estadísticamente, las mujeres embarazadas que se encuentran entre los 25 a 29 años de edad, son aquellas que presentan la mayor tasa de morbilidad hospitalaria por elevación de cifras tensionales durante el embarazo, siendo una población relativamente joven y productiva en nuestro país. (7–9)

Diagnóstico de la preeclampsia

Internacionalmente, la preeclampsia es definida como la elevación de cifras tensionales de nueva aparición en el periodo gestacional (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y / o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg) asociada con la aparición de alguna de las siguientes características por primera vez durante el embarazo: proteinuria, disfunción de órganos maternos (hepática, neurológica, hematológica, o afección renal), o disfunción uteroplacentaria a las 20 semanas de gestación o después (tabla 1). Debemos considerar que la preeclampsia no sólo se diagnostica durante la gestación, también puede aparecer en el trabajo de parto o en el

puerperio. Cabe considerar que la preeclampsia sobreagregada también se puede diagnosticar en mujeres que ya padecían de hipertensión y que durante el embarazo presentan proteinuria de reciente diagnóstico, disfunción uteroplacentaria o de órganos maternos compatibles con preeclampsia. La eclampsia se diagnostica cuando la mujer presente convulsiones sobre un espectro de la preeclampsia como base (10,11).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de preeclampsia.	
Condición	Definición
Presión arterial	Presión arterial sistólica 140 y / o presión arterial diastólica $\geq$ 90 mmHg Se debe repetir la toma de presión arterial para confirmar la hipertensión verdadera. Se debe utilizar un esfigmomanómetro de cristal líquido con un manguito del tamaño adecuado. O, si no está disponible, un dispositivo automatizado debidamente calibrado.
Asociada a	
Proteinuria	Recolección de orina en 24 horas con 300 mg o más de proteínas. Ó en una muestra al azar en tira reactiva con reporte de 1+ (se usa la tira reactiva en caso de no encontrarse disponible los métodos cuantitativos). Ó en una muestra al azar un cociente proteínas/creatinina urinaria mayor o igual a 0.28.
Al no evidenciarse proteinuria: Presencia de lo siguiente:	
Trombocitopenia	Igual o menos de 100 mil plaquetas/microlitro
Creatinina	Mayor 1.1mg/dl sin enfermedad renal conocida
Alteraciones hepáticas	Duplicadas de sus valores normales
Edema agudo pulmonar	

Tomado de: MAGEE L, L, Clinical Practice Guideline Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, 2014

Clasificación de severidad de la preeclampsia (sin criterios de severidad y con criterios de severidad)

La preeclampsia se dividió en dos categorías: la preeclampsia leve ahora llamada preeclampsia sin criterios de severidad y la preeclampsia severa ya denominada como preeclampsia con criterios de severidad, asociada con algunas complicaciones del embarazo entre la madre y el feto, por ejemplo: proteinuria, insuficiencia orgánica múltiple, restricción del crecimiento fetal e incluso muerte in útero (12).

Se clasifica como una preeclampsia sin criterios de severidad cuando una mujer embarazada, en parto o puerperio presenta lo siguiente:

- Presión arterial sistólica mayor o igual de 140 mmHg, o presión arterial diastólica mayor o igual de 90 mmHg y que se encuentre cursando con un embarazo mayor de 20 semanas de gestación.
- En una recolección de orina durante 24 horas la presencia de igual o más de 0.3 gr de proteínas, tira reactiva + o en una muestra de orina al azar un cociente proteínas/creatinina urinaria de 0.28 o más (13).

El diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad (antes preeclampsia grave) se realiza en aquellas mujeres que presentan elevación de cifras tensionales más severas reportadas por arriba de 160/110 mmHg y / o signos o síntomas característicos de alguna disfunción de órganos diana que en términos generales se traduciría como mayor riesgo de morbi mortalidad materna. En la siguiente tabla se enumeran los criterios para el diagnóstico: (Tabla 2) (14,15).

Tabla 2. Paciente con preeclampsia y que presente uno o más de los siguientes, se clasifica como “preeclampsia con criterios de severidad”

Sistema Nervioso Central:

-Con la paciente en reposo, sin uso de antihipertensivos y con elevación de cifras tensionales igual o mayor de 160 mmHg de presión sistólica y una diastólica mayor o igual de 110 mmHg, tomada en dos ocasiones en el mismo brazo y con una diferencia de 15 minutos entre cada toma, convulsiones, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, alteraciones oculares (ceguera cortical o desprendimiento de retina), escala de coma de Glasgow menor de 13, evento vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, un déficit reversible neurológico en menos de 48 horas.

Cardiorespiratorio:

Hipertensión arterial severa y que no se controla (a pesar del uso de 3 medicamentos antihipertensivos) saturación de O₂ menos del 90%, uso de oxígeno suplementario por una hora para mantener saturación por arriba del 50%, edema agudo en pulmón, necesidad de intubación orotraqueal, infarto agudo al miocardio o isquemia miocárdica.

Hematológico:

Trombocitopenia menor de 50 mil, y que amerite transfusión de cualquier hemo componente.

Renal:

Daño renal agudo reportado como aumento de creatinina mayor a 1.1 mg/dl o que duplique su valor, cualquier indicación para inicio de diálisis peritoneal.

Hepático:

Daño hepático (aumento de INR mayor de 2 sin presencia de coagulación vascular diseminada, aumento de DHL mayor o igual de 600 UI/ml, hematoma y/o ruptura hepática.

Unidad feto placentaria

Alteraciones placentarias como desprendimiento; en USG Doppler del ductus venoso la presencia de onda A reversa, exitus fetal.

Tomado de: MAGEE L, L, Clinical Practice Guideline Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, 2014

2.2. Antecedentes específicos

Índice neutrófilo-linfocito (qué es, cómo estima y usos clínicos conocidos)

El índice neutrófilo linfocito (INL), es el cociente del recuento de neutrófilos y linfocitos medidos en sangre periférica, es utilizado como un biomarcador para valorar el equilibrio del sistema inmunológico en dos fases principales: inflamación aguda y crónica (reportado por el número de neutrófilos) y la respuesta adaptativa (número de linfocitos) (16).

El INL es considerado como un marcador de inflamación sistémica. Y se le ha comenzado a dar uso en múltiples investigaciones recientes como predictor de desarrollo de varias enfermedades y para la relación del pronóstico en algunos tumores. (17).

Un incremento del INL es determinado por la elevación de neutrófilos y / o una disminución del conteo de linfocitos. Sabemos que los neutrófilos tienden a elevarse en presencia de la inflamación, sobre todo en patologías como infección por microbios, algún daño crónico tisular o cáncer. Como resultado, el incremento en la cuenta de los neutrófilos en sangre periférica nos hace sospechar de una respuesta inflamatoria aguda o crónica. Mientras que por otro lado los linfocitos regulan la respuesta de los neutrófilos formando un ambiente de inmunidad adaptativa para así mismo poder eliminar los patógenos, las células que ya se encuentren infectadas por los antes mencionados, y en algunos casos hasta células premalignas o malignas. Existen varias causas en las que hay disminución de los linfocitos en sangre periférica, dentro de ellas se encuentran infecciones recientes, algunos medicamentos, quimioterapia, enfermedades propias del sistema inmunitario, como

por ejemplo la artritis reumatoide. También hay mecanismos completos para la regulación de los neutrófilos y los linfocitos. Cuando existe una inflamación crónica ésta puede estimular la producción de células supresoras granulocíticas provenientes de mieloides inmunorreguladoras que se encuentran en la médula ósea, aumentando aproximadamente el 10% de los leucocitos periféricos y así reducir el recuento y la acción de los linfocitos. Mientras que la cuantificación elevada de neutrófilos en sangre periférica se encuentra en relación con disminución de la actividad de células inmunitarias como los linfocitos T y las natural Killer. (18,19).

La relación INL con la mortalidad en un lapso corto de tiempo en algunas enfermedades se refleja como disminución de la inmunidad y un aumento en la inflamación. (17).

Anormalidades del índice neutrófilo linfocito en preeclampsia

Recientemente se ha estudiado la relación entre el índice de neutrófilos-linfocitos y la preeclampsia, en donde cada estudio ha reportado conclusiones muy variables. El INL llegaría a ser utilizado como marcador bioquímico simple para ayudar a predecir alguna complicación clínica y así evaluar la gravedad de la preeclampsia.(20).

En un metanálisis se encontró que el INL está elevado en la preeclampsia en comparación con embarazadas sanas, así mismo fue más alto en preeclampsia con criterios de severidad que en las pacientes sin criterios de severidad. Un estudio diferente mostró que el INL tiene un buen valor diagnóstico de preeclampsia con un AUC de 0.82. Por otro lado, diferentes estudios demostraron que los trombocitos disminuyen significativamente y el volumen medio de plaquetas aumenta significativamente en mujeres con preeclampsia (17,21).

El recuento de neutrófilos esta elevado en mujeres que presentaron síndrome de HELLP, llegando a la conclusión que el síndrome HELLP y la preeclampsia con criterios de severidad tiene una reacción hiperinflamatoria que ocasiona un incremento del INL y un PLR más bajo, en relación con los grupos controles de pacientes sanas. Se planteó la hipótesis que en el síndrome HELLP, existe una activación más fuerte y específica del sistema inmunológico: ya que la coagulación esta suprimida y hay disminución de los niveles de las plaquetas comparado con pacientes que solo presentaron preeclampsia. (22).

En otro estudio observacional se analizó cual era la relación de neutrófilos/linfocitos y la proporción de polimorfonucleares/monomorfonucleares para conocer qué porcentaje estaba alterado en relación con la inflamación y así poder predecir el desarrollo de la enfermedad, en el cual encontraron diferencias significativas para pacientes hipertensas considerándose el INL un marcador predictor del desarrollo de preeclampsia (23).

Estudios previos sobre relación del índice neutrófilo-linfocito para la predicción de la severidad de preeclampsia

Çintesun et al., pusieron en marcha un estudio retrospectivo de casos - controles, para analizar la proporción de las plaquetas con linfocitos (PLR) el índice de neutrófilos-linfocitos (INL), el ancho de distribución de plaquetas (PDW), el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) y el volumen medio de plaquetas (MPV) aplicados en la preeclampsia para predecir complicaciones de esta. El estudio se realizó con 64 grupos de control (mujeres embarazadas sanas), 51 mujeres tenían preeclampsia sin criterios de severidad y otras 13 desarrollaron preeclampsia con criterios de severidad. Los resultados del estudio no fueron estadísticamente significativos según los parámetros estudiados y ya comentados previamente, no se encontró asociación en la mediana de edad, ni en los bioquímicos como la hemoglobina, linfocitos, neutrófilos, ni plaquetas ($p > 0.05$). resultó que el grupo control fué el que presentó más casos de gravedad y paridad comparado con las

pacientes que presentaron al final alguna complicación de la enfermedad hipertensiva del embarazo, en este caso la preeclampsia ($p < 0.001$). El valor de MPV se encontró disminuido en las preeclámpicas que en el grupo control ($p < 0.001$). La gravedad de la preeclampsia, así como la urgencia de resolución del embarazo fueron mayores en las mujeres con preeclampsia leve que en aquellas que se encontraron en el grupo control ($p < 0.001$). A diferencia de cómo se esperaban encontrar los resultados fué más alto el MPV en las pacientes del grupo control que en aquellas pacientes que se complicaron con la preeclampsia con y sin criterios de severidad ($p < 0.001$), sin embargo, no hubo diferencia estadística entre las dos variedades de preeclampsia ($p = 0.305$). Los autores llegaron a concluir que el VPM podría ser utilizado como un marcador clínicamente útil en la predicción de la preeclampsia (13).

Serin et al., se tomaron a la tarea de realizar otro estudio un poco diferente buscando evaluar la relación de la proteinuria, los valores de presión arterial y la relación neutrófilos/linfocitos para determinar si éstos en conjunto tenían relevancia en la predicción de preeclampsia con criterios de severidad. En el estudio se incluyeron a 30 mujeres embarazadas sanas (Grupo 1), de las cuales 37 mujeres presentaron una preeclampsia no complicada (Grupo 2) y 40 mujeres con preeclampsia en su variación de severidad (Grupo 3). Se encontró que todos los grupos tenían relación con características antropométricas como índice de masa corporal, las semanas de gestación en la resolución del embarazo y la edad. Y que la relación del índice neutrófilo linfocito esta incrementado en las pacientes que desarrollaron la enfermedad (Grupos 2 y 3) en relación con el grupo de mujeres sin ninguna complicación del embarazo (Grupo 1) ($p = 0.017$). El INL fue significativamente mayor en las pacientes que desarrollaron la severidad de la preeclampsia que en aquellas pertenecientes al grupo de preeclampsia sin criterios de severidad ($p = 0.032$). Así mismo se evidenció una correlación positiva y significativa en la relación del INL con la presencia de proteinuria ($p = 0.013$, $r = 0.319$). Aunado a todas las relaciones antes mencionadas, se encontró una correlación significativa y positiva del INL y la elevación de la presión arterial ($p = 0.007$, $r = 0.285$; $p = 0.044$, $r =$

0.213). En este estudio los autores validaron que el INL tenía significancia clínica y bioquímica para utilizarse como predictor de la gravedad de la preeclampsia. (18).

Kurtoglu et al., realizaron una investigación con análisis estadístico tipo retrospectivo con el objetivo de evaluar la relación de neutrófilos a linfocitos y la asociación con la preeclampsia. Se analizaron 203 mujeres embarazadas (73 normotensas, 23 con preeclampsia sin criterios y 107 con preeclampsia con criterios). Los desenlaces de las mujeres con preeclampsia fueron nacimientos antes del término, niveles disminuidos de hemoglobina y disminución del peso fetal en relación con las mujeres embarazadas sin preeclampsia. El INL que se encontró en el grupo de las pacientes que desarrollaron preeclampsia fue mucho mayor que en aquel grupo de las pacientes sanas ($p = 0.023$) y el área bajo la curva se encontró con significancia estadística ($p = 0.023$). Por otro lado, no se encontró alguna relación significativa en el análisis estadístico en el INL asociado con la gravedad de la enfermedad, ni con la proteinuria, el tiempo de desarrollo de la enfermedad y la sintomatología. En conclusión, se determinó que el INL puede ser de ayuda para predecir embarazos que pueden complicarse por preeclampsia con criterios de severidad, sin embargo, es necesario apoyarnos de otros estudios para el diagnóstico. (19).

Yavuzcan et al., realizaron un estudio más amplio donde se estudiaron a pacientes embarazadas que presentaron preeclampsia con criterios de severidad, pacientes gestantes sin ninguna patología agregada y mujeres sin embarazo, y se estudiaron los valores bioquímicos (leucocitos, linfocitos, neutrófilos, volumen plaquetario medio) y algunos marcadores de respuesta inflamatoria sistémica como la relación entre los neutrófilos y linfocitos. En este estudio se encontró relevancia significativa estadísticamente en la relación del índice neutrófilo / linfocito ($p = 0.000$). Se tomó que éste índice fue significativo ya que se encontró más alterado en las pacientes que desarrollaron la enfermedad en el embarazo, comparado con las mujeres sanas, donde el índice neutrófilo linfocito fue mucho menos ($p = 0.000$). Se realizó un punto de corte para valorar la sensibilidad y especificidad respecto a los

leucocitos, este punto de corte fue de $7.6 \times 10^3/\text{ml}$, encontrándose la sensibilidad y especificidad de 76.7% y 60.6% respectivamente. Se realizó el mismo procedimiento para los neutrófilos, con valor de corte de $6.4 \times 10^3/\text{ml}$ en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad, una sensibilidad y especificidad de 76.7% y 69%. Se llegó a la conclusión que los valores de MPV no tienen relación en pacientes de ninguno de los grupos, ya que difirió en las mujeres que desarrollaron preeclampsia con criterios de severidad, gestantes sin ninguna patología y en las mujeres sin embarazo. (24).

Oylumlu et al., se tomó a la tarea de investigar en las pacientes con preeclampsia otro parámetro no valorado por otros autores, el grosor de la grasa epicárdica (ETF) relacionado con el índice neutrófilo linfocito. En esta investigación se incluyeron 108 mujeres gestantes, con edad de $30,6 \pm 6,3$ años. Se dividieron a estas pacientes en grupos separados acorde a la presencia de la enfermedad. Como resultado se encontró que el valor de ETF fue más alto en pacientes con preeclampsia que en las sanas (6.9 ± 0.6 frente a 5.6 ± 0.6 ; $p < 0.001$), mismo resultado se obtuvo al calcular el índice neutrófilo linfocito, donde se encontró más alterado en pacientes que presentaron preeclampsia que en las pacientes gestantes sanas (7.3 ± 3.5 frente a 3.1 ± 1.1 ; $p < 0.001$). Se llegó a la conclusión que el ETF y el INL si son útiles para la predicción de la enfermedad de forma independiente uno de otro. Se buscó el punto de corte de cada una de estas variables donde se concluyó como punto de corte de ≥ 6.2 mm para el ETF y ≥ 4.1 para el índice neutrófilo linfocito, donde el ETF tuvo una sensibilidad de 77.8% y especificidad de 79.6%, el INL una sensibilidad y especificidad de 83.3% y 81.5% respectivamente. Los autores concluyeron que estos parámetros si son útiles para la predicción del diagnóstico de la preeclampsia, además de tener otras ventajas como ser económicos y de fácil acceso desde el ingreso de las pacientes a hospitalización (25).

Viana-Rojas et al., hicieron una investigación para evaluar la relación entre el ancho de distribución eritrocitario y el volumen plaquetario medio y la severidad de la preeclampsia. En su estudio se incluyeron a 64 pacientes con preeclampsia de las

cuales 26 eran de gravedad leve y 38 de gravedad severa, además 70 pacientes embarazadas con niveles de tensión arterial normales. Se obtuvieron niveles de hemoglobina y plaquetas normales en pacientes con preeclampsia y en las sanas. Respecto a los niveles de RDW y MPV, se encontró que estaba más aumentado en las pacientes que presentaron elevación de cifras tensionales que en las que cursaron asintomáticas (14.7 ± 1.4 vs 13.4 ± 0.7 , $p = 0.0001$ y 11.8 ± 2.4 vs 11.0 ± 1.4 , $p = 0.03$, respectivamente). Así mismo, se evidenció que los niveles de RDW y MPV se encontraban elevados en paciente con preeclampsia con criterios de severidad en relación con las pacientes que desarrollaron preeclampsia sin criterios (15.0 ± 1.6 vs 14.0 ± 0.6 , $p = 0.001$ y 12.7 ± 2.8 vs 10.8 ± 1.8 , $p = 0.01$, respectivamente). Los autores concluyeron que el ADE y MPV son medidas que pueden ser útiles para valorar la severidad de la preeclampsia(26).

Kurt et al., investigaron la correlación de RDW con las complicaciones de las enfermedades hipertensivas del embarazo, principalmente la preeclampsia. En este estudio se analizaron a 52 pacientes con preeclampsia (35 con preeclampsia sin criterios y 17 con preeclampsia con criterios) y 50 embarazadas en un grupo control aparentemente sanas. Al final del estudio el análisis arrojó que los niveles RDW estaban elevados en las pacientes con la preeclampsia complicada que en las pacientes con preeclampsia sin criterios de severidad (18 ± 1.5 frente a 16.4 ± 1.5 ; $p < 0.001$). Como conclusión los autores determinaron con este estudio que existe asociación el RDW con el desarrollo de la enfermedad, así como la gravedad de la misma, ya que estuvo aumentada en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad (27).

Sachan et al., en un estudio de tipo prospectivo de casos y controles se tomaron a la tarea de investigar sobre el papel de MPV, RDW y recuento de plaquetas para la predicción de preeclampsia a mitad del embarazo (segundo trimestre de la gestación) y observar su correlación con el desarrollo de preeclampsia y sus complicaciones. De 500 mujeres, la preeclampsia no severa ocurrió en 16 mujeres y la preeclampsia severa en 34 mujeres. Se reclutaron alrededor de 51 mujeres

embarazadas normotensas sanas después de que la aleatorización sistemática de la misma cohorte, que no había desarrollado la enfermedad y sirvieran como controles. MPV se incrementó con la severidad de la preeclampsia, la precisión diagnóstica fue 69.4%, con un valor de corte de ≥ 9.05 fL y controles discriminados MPV y preeclampsia no severa con 50.0% de sensibilidad y 82.4% de especificidad. Para discriminar entre controles y preeclampsia severa, la precisión diagnóstica fue del 74.6% con un valor de corte de ≥ 9.05 fL, con una sensibilidad del 50%. Para RDW de preeclampsia no severa, a un valor de corte de $\geq 11.5\%$, discriminó a los controles y preeclampsia no severa con 85.3% de sensibilidad y 49.0% de especificidad. Los autores concluyeron que MPV y RDW tuvieron un buen valor discriminatorio con la gravedad de la enfermedad (28).

3. JUSTIFICACIÓN

Magnitud e Impacto: En nuestro país existe una incidencia del 5-7% de preeclampsia, y representa la segunda causa de muerte de causa obstétrica después de la hemorragia obstétrica, ocupando el 20.5% del total de muerte materna. Siendo México un país en vías de desarrollo se estima que existe el riesgo 7 veces mayor de presentar preeclampsia que en un país desarrollado. (29,30).

Trascendencia: La realización del presente estudio permitió saber si el INL al ingreso a la unidad de tococirugía del hospital General Zona Norte es un marcador útil para saber si la paciente tiene riesgo de presentar preeclampsia con criterios de severidad. De resultado útiles, contaremos con un marcador rápido (INL) para clasificar la severidad de la preeclampsia; contribuyendo a la mejora continua de los métodos de valoración diagnóstica y pronóstico y mejorando posiblemente los resultados de las pacientes, al poder brindar una atención más rápida a las pacientes. Además, este estudio permitió generar conocimiento útil para la comunidad académica y científica de nuestro hospital y del país. Así mismo, los

resultados obtenidos fueron la base de futuros estudios que permitieron mejorar la evolución y el pronóstico de las pacientes.

Factibilidad: Este proyecto fue factible, pues sólo se necesitaron los expedientes ya almacenados en archivo clínico del hospital donde se realizó la investigación con una autorización de subdirección médica y jefes del servicio de ginecología y obstetricia para poder hacer uso de ellos en la recolección de datos sin extraerlos de la unidad médica, sin requerirse recursos adicionales.

Vulnerabilidad: El estudio fue fácil de hacer ya que solo bastó con buscar los expedientes de las pacientes que presentaron preeclampsia con y sin criterios de severidad, buscar la información que nos interesaba en cada expediente para almacenarlo en la base de datos para posteriormente analizar toda la información y así responder la pregunta de investigación de esta tesis.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia es una condición grave que se desarrolla exclusivamente durante el embarazo, y es motivo de estudio e investigación ya que es causa principal de morbilidad materna y fetal. En Estados Unidos la preeclampsia afecta entre un 6 al 10% de todos los embarazos, sin embargo se conoce que esta incidencia aumenta en los países en vías de desarrollo. Estudios han reportado que el 15.9% de muertes maternas son secundarias a preeclampsia en países desarrollados considerándose dentro de las principales causas de morbilidad materno fetal. (31,32).

Al encontrarnos con pacientes que desarrollan preeclampsia, es de suma importancia clasificar la severidad lo más pronto posible para iniciar con el tratamiento de forma oportuna y así disminuir los riesgos y complicaciones de la madre y el feto. (33). Por tal motivo, consideramos al INL como un marcador útil para

el diagnóstico de preeclampsia ya que se puede realizar de forma rápida por ser reportado en todas las biometrías hemáticas de nuestras pacientes. (28).

Se han reportado estudios que demuestran que el INL es significativamente más alto en mujeres con preeclampsia con criterios de severidad que sin criterios de severidad; por lo que, el INL podría ser útil para clasificar o sospechar de la severidad de la preeclampsia(34). Sin embargo, los tamaños de muestra son pequeños en la mayoría de ellos, el índice de este marcador tiene diversos resultados en relación con la severidad de la preeclampsia, y en nuestro hospital aun no contamos con protocolos que demuestren la utilidad de este índice.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación de índice neutrófilo-linfocito para predecir la severidad de preeclampsia en pacientes embarazadas atendidas en el Hospital General Zona norte de Puebla en el periodo de Enero a Diciembre del 2019?

6. HIPÓTESIS

6.1. Hipótesis alterna (H1)

El índice neutrófilo-linfocito es un predictor significativo de la severidad de preeclampsia.

6.2. Hipótesis nula (H0)

El índice neutrófilo-linfocito no es un predictor significativo de la severidad de preeclampsia.

7. OBJETIVOS

7.1. General

Determinar la relación del índice neutrófilo-linfocito para predecir la severidad de preeclampsia

7.2. Específicos

- Identificar edad y número de gestas de las pacientes obstétricas
- Calcular que porcentaje de la población estudiada que presenta preeclampsia con criterios de severidad y sin criterios de severidad
- Conocer la relación por sí solo de los neutrófilos y linfocitos en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad y sin criterios de severidad
- Comparar los valores de INL entre pacientes con preeclampsia con y sin criterios de severidad.
- Realizar una curva ROC para determinar la capacidad discriminativa del INL

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, analítico, retrospectivo.

8.2. Definición del Universo de trabajo

Población fuente

Pacientes embarazadas, de todas las edades que ingresan al Hospital General Zona Norte de Puebla con sospecha de enfermedad hipertensiva del embarazo.

Población elegible

Pacientes gestantes, de todas las edades que fueron atendidas en el Hospital General de Zona Norte de Puebla con diagnóstico de preeclampsia con y sin criterios de severidad

Periodo del estudio

Enero - Diciembre de 2019.

8.3. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes de todas las edades.
- Mujeres con embarazos mayores de 20 semanas de gestación.
- Embarazadas que cursaron con preeclampsia.
- Aquellas que recibieron atención médica en el Hospital General de Zona Norte de Puebla durante el tiempo de estudio con diagnóstico final de preeclampsia.
- Que cuenten con biometría hemática de ingreso reportada en el expediente.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con información clínica o paraclínica incompleta.
- Expedientes de gestantes con enfermedades crónicas sistémicas diagnosticadas o conocidas (hipertensión crónica, ruptura prematura de membranas, endocrinológicas, inmunológicas, hematológicas, reumatológicas, oncológicas).
- Expedientes de gestantes con enfermedades agudas o crónicas infecciosas.
- Expedientes de pacientes que recibieron transfusión sanguínea reciente.

Criterios de eliminación

- Pacientes que solicitaron alta voluntaria antes de haber concluido el protocolo de estudio
- Pacientes que al final resultaron con otra patología de fondo que altere el INL

8.4. Definición y operacionalización de las variables de estudio

En seguida se explican y operacionalizan todas las variables que se usaron en esta investigación:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Nivel de medición	Unidad de expresión
Edad	Cantidad de años en vida de una persona desde el nacimiento hasta la fecha	Edad de la paciente registrada en números enteros en el expediente clínico	Dependiente	Cuantitativa	Escala de razón	Años
Edad gestacional	Sistema estandarizado para cuantificar la progresión del embarazo desde el primer día del último ciclo de la menstruación hasta la actual fecha	Semanas y días de embarazo, por la fecha de la última menstruación o por el primer ultrasonido que presente la paciente al momento de la consulta	Dependiente	Cuantitativa	Escala de razón	Semanas
Gestas	Número de embarazos viables o no que ha tenido una mujer a lo largo de toda su vida	Número total de embarazos de la paciente.	Dependiente	Cuantitativa	Escala de razón	Número
Neutrófilos	Leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares	Valores de neutrófilos en sangre al ingreso	Dependiente	Cuantitativa	Escala de razón	10 ³ /ul
Linfocitos	Célula blanca de la sangre que interviene en la reacción inmunitaria, con núcleo grande y único, escaso citoplasma.	Valores de linfocitos en sangre al ingreso	Dependiente	Cuantitativa	Escala de razón	10 ³ /ul

Índice neutrófilo linfocito	Marcador inflamatorio de valor pronóstico	Relación entre el conteo absoluto de neutrófilos y de linfocitos.	Dependiente	Cuantitativa	Escala de razón	10 ³ /ul
Severidad de la preeclampsia	Gravedad de la preeclampsia de las pacientes registrada en el expediente. Se considera con criterios de severidad cuando esté presente una de las siguientes características en presencia de preeclampsia(35): - PAS de 160mmHg o mayor o PAD de 110 o mayor en dos ocasiones con al menos 4h de diferencia con paciente en reposo (a menos que ya se haya iniciado manejo con fármacos antihipertensivos) - Función hepática dañada, indicada por niveles anormalmente elevados de enzimas hepáticas séricas (incrementados dos veces su valor máximo normal), dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho grave que a pesar de tratamiento médico no responda y que no se explica por diagnósticos diferenciales. - Daño de la función renal progresivo (concentración sérica de creatinina mayor a 1.1mg/dL o el doble de la concentración sérica de creatinina en ausencia de otra	Se buscaron los signos y síntomas descritos por la OMS, a través del interrogatorio, exploración física y pruebas de imagen	Dependiente	Cualitativa	Nominal	1. Sin criterios de severidad 2. Con criterios de severidad

	enfermedad renal. ▪ Alteraciones neuronales de nuevo inicio ▪ Edema agudo de pulmón Trombocitopenia (recuento<100,000/mL) (35).					
--	--	--	--	--	--	--

9. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Este estudio se presentó ante el Comité Local de Investigación del Hospital General Zona Norte de Puebla donde fue aprobado.
2. Después de la autorización el protocolo, se identificaron los casos de pacientes que fueron atendidas en el Hospital General de Zona Norte de Puebla por preeclampsia.
3. Se identificaron los casos, posteriormente se inició la revisión de los expedientes y se eligieron a las pacientes que cumplieron con los criterios de selección.
4. De las pacientes que se seleccionaron por cumplir las características necesarias para el estudio, se capturó la siguiente información de interés: edad, gestas, características bioquímicas al ingreso, neutrófilos, linfocitos, índice neutrófilo/linfocito (INL), severidad de preeclampsia.
5. Posterior a la captura en la hoja de recolección de datos, se organizó y se realizó el análisis estadístico para presentarlo en forma de tesis.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

En la siguiente tabla se explica como se organizaron las actividades para llevarlas a cabo de forma exitosa:

Actividad	2021		2022				
	Jul-Oct	Nov-Dic	Ene-Feb	Mar-Ma	Jun-Jul	Ago-sep	Oct-Nov
Búsqueda bibliográfica	**						
Elaboración de protocolo		**					
Registro de protocolo			**				
Aprobación del protocolo			**	**			
Captura de datos				**			
Análisis de los datos				**	**		
Interpretación de resultados					**		
Formación del reporte						**	
Redacción de la tesis						**	
Entrega de tesis terminada							**
Elaboración del poster							**
Presentación del póster en un Congreso Nacional							***

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa SPSS v.26 para Mac para realizar el análisis estadístico, y consistió en una parte descriptiva y otra inferencial. Con la prueba Shapiro Wilk se evaluó la distribución de los datos.

Para los resultados del análisis descriptivo utilizamos porcentajes, así como frecuencias absolutas en la estimación de las variables cualitativas, mientras que

para las variables cuantitativas utilizamos medias y medianas apoyadas con desviaciones estándar o rango intercuartilar según la distribución de los datos.

Para buscar las diferencias significativas en las embarazadas con y sin criterios de severidad se utilizaron como pruebas inferenciales la U de Mann-Whitney o la t de Student para variables cuantitativas.

Se realizaron curvas ROC para para determinar la capacidad discriminativa del INL.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS O DE BIOSEGURIDAD

En primera instancia el protocolo se presentó ante los comités locales de investigación y bioética en salud, quienes lo valoraron detenidamente y lo aprobaron para la realización.

Según el artículo 17 de la ley general de Salud específicamente en investigación, clasifica a este trabajo no riesgoso, ya que no se realizará ningún procedimiento experimental poniendo en riesgo la vida y salud de las personas, puesto que sólo utilizamos expedientes clínicos para la recolección de datos y posterior análisis estadístico, sin exponer la vida y salud de nuestros pacientes durante el proceso.

Así mismo nos apegamos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Específicamente en la 8° Asamblea Médica Mundial que se llevó a cabo en Helsinki Finlandia en la fecha de junio del año 1964, en donde se establecieron los principios éticos para la investigación en los seres humanos con fines de desarrollo médico. No dejando atrás a la ultima enmienda por la Asamblea General llevada a cabo en el mes de octubre del año 2013, con la declaración de Teipei en donde se llegó a acuerdos en el manejo de las bases de datos y los biobancos acorde a las consideraciones éticas por la declaración de Helsinki del 2016.

También nos basamos en la norma del expediente clínico (NOM-004-SSA3-2012) para el uso adecuado de datos personales, así como la confidencialidad de los mismos, todos los expedientes se revisaron en archivo clínico, ninguno salió fuera del hospital para su estudio o reproducción (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

No existieron consideraciones de bioseguridad que considerar.

13. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La relevancia de esta investigación radica en que la preeclampsia es la segunda causa de muerte materna en nuestro país, por lo que es de suma importancia saber diagnosticarla a tiempo para así iniciar el tratamiento oportuno y evitar el riesgo de complicaciones e incluso la muerte materna o fetal, ya que esta complicación del embarazo tiene un alto impacto a nivel familiar, social y económico.

En este estudio de investigación esperamos encontrar una elevación del índice neutrófilo linfocito en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad en comparación con pacientes sin criterios de severidad para así comenzar a usar este marcador como método de diagnóstico de fácil acceso, ya que todas las pacientes hospitalizadas en nuestra unidad médica ingresan con biometría hemática. Así mismo al conocer si en nuestra población este índice guarda relación con la severidad de la preeclampsia para comenzar con estudios que analicen más a fondo como poder utilizarlo como diagnóstico de otras enfermedades inflamatorias de prevalencia en nuestro medio creando líneas de investigación a partir de los resultados de este análisis.

14. RECURSOS DISPONIBLES

14.1. Recursos humanos

- Tesista: Dra. Candy Viridiana López Reyes
 - Búsqueda bibliográfica
 - Elaboración de protocolo
 - Registro del protocolo
 - Captura de datos
 - Redacción de la tesis
 - Elaboración de poster
 - Presentación de poster en un congreso
- Asesor experto de Tesis: Dr. Enrique Cervantes Reyes
 - Búsqueda bibliográfica
 - Análisis de datos
 - Aprobación del protocolo
 - Formación del reporte
- Asesor Metodológico: Dr. Isaí Villanueva López
 - Análisis de datos
 - Interpretación de resultados

14.2. Recursos materiales

Para el desarrollo de esta investigación se utilizaron recursos básicos como hojas de papel nuevas y recicladas, laptop, impresora, fotocopidora, lapiceros, lápiz, borrador, carpetas, memoria USB

14.3. Recursos financieros

Todo el material utilizado para esta investigación fue costado por los investigadores, sin necesitar apoyo por colaboradores, patrocinadores ni por parte de la institución, ya que fueron recursos básicos con los que ya se contaban previo a realizar la investigación, además cada material utilizado es de costo muy bajo.

15. RESULTADOS

Características demográficas y obstétricas de las pacientes con y sin preeclampsia

En el presente estudio se incluyeron un total de 159 pacientes femeninos con preeclampsia de edad media 25.8 ± 1.1 años (rango 14-42 años) [Tabla 3].

En cuanto a las características obstétricas la media de gestas de las pacientes fue 2.2 ± 1.5 eventos [Tabla 3].

Tabla 3. Características demográficas y obstétricas de las pacientes con preeclampsia

Característica	Valores
Edad (años)	25.8 ± 1.1
Edad gestacional (SDG)	35.6 ± 8.3
Gestas	2.2 ± 1.5

****Fuente de elaboración por el tesista según información obtenida en los expedientes clínicos del HGZNP**

Severidad de la preeclampsia en las pacientes

En cuanto a la gravedad y complicaciones de la preeclampsia de las pacientes incluidas en este estudio, encontramos que el 65% de ellas tenían preeclampsia con

criterios de severidad (n=106), mientras que solo el 32.5% presentaron preeclampsia sin criterios de severidad (n=53) [Tabla 4].

Tabla 4. Severidad de la preeclampsia en las pacientes

Característica	Valores
Severidad de la preeclampsia	
Con criterios de severidad	65.0(106)
Sin criterios de severidad	32.5(53)

****Fuente de elaboración por el tesista según información obtenida en los expedientes clínicos del HGZNP**

Características clínicas y paraclínicas al ingreso de pacientes con preeclampsia

Enseguida se compararon las características bioquímicas al ingreso de las pacientes con preeclampsia según la clasificación de la severidad de esta, encontrando que el porcentaje medio de neutrófilos fue 69.1 ± 10.3 y 71.3 ± 9.4 en pacientes con y sin criterios de severidad ($p=0.118$, t de Student) [Tabla 5].

El porcentaje medio de linfocitos fue $23.4 \pm 8.9\%$ y $21.8 \pm 8.2\%$ en pacientes con y sin criterios de severidad ($p=0.488$, t de Student). El índice neutrófilos/linfocitos (INL) en pacientes preeclámpicas con y sin criterios de severidad fue 3.8 ± 2.8 *versus* 4.2 ± 2.8 puntos ($p=0.488$, t de Student) [Tabla 5].

Tabla 5. Características clínicas y paraclínicas al ingreso de pacientes con preeclampsia

<i>Característica</i>	<i>Con criterios de severidad (n=106)</i>	<i>Sin criterios de severidad (n=53)</i>	<i>Valor de p</i>
Neutrófilos (%)	69.1±10.3	71.3±9.4	0.188
Linfocitos(%)	23.4±8.9	21.8±8.2	0.275
Índice neutrófilos/linfocitos (INL)	3.8±2.8	4.2±2.8	0.488

****Fuente de elaboración por el tesista según información obtenida en los expedientes clínicos del HGZNP**

Relación de neutrófilos, linfocitos e índice neutrófilo/ linfocitos para predecir preeclampsia con criterios de severidad

También, se estimaron curvas ROC para determinar si el índice neutrófilo/ linfocitos o el conteo de neutrófilos y linfocitos permiten predecir la severidad de la preeclampsia. El AUC de los neutrófilos para predecir preeclampsia con criterios de severidad fue 0.450(0.359- 0.541), el AUC de los linfocitos fue 0.538(0.446-0.629) y el del INL fue 0.457(0.363-0.548, p=0.363) [Tabla 6; Figura 1].

Tabla 6. Estimación de áreas bajo la curva (AUC) para la predicción de preeclampsia con criterios de severidad

Parámetro	AUC (IC95%)	Valor de p
Neutrófilos	0.450(0.359- 0.541)	0.295
Linfocitos	0.538(0.446-0.629)	0.427
Índice neutrófilo/ linfocitos (INL)	0.457(0.363-0.548)	0.363

**Fuente de elaboración por el tesista según información obtenida en los expedientes clínicos del HGZNP

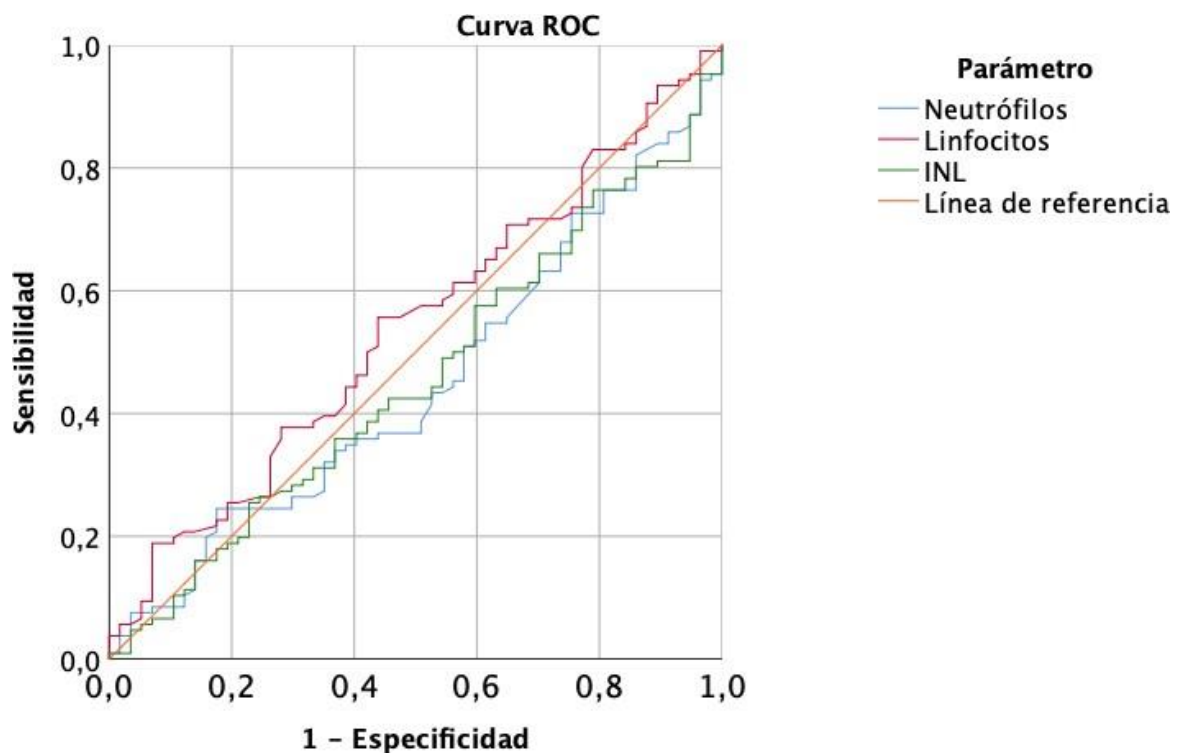


Figura 1. Curvas ROC para la predicción de preeclampsia con criterios de severidad.

**Fuente de elaboración por el tesista según información obtenida en los expedientes clínicos del HGZNP

16.DISCUSIÓN

Las enfermedades hipertensivas del embarazo son muy comunes en las mujeres gestantes, siendo la preeclampsia el espectro más grave y frecuente, siendo un importante problema de salud en nuestro país y el mundo, ya que es una de las principales causas de muerte en el mundo y en México, que afecta el 2 al 8% de todos los embarazos, cuyo diagnóstico se basa en la nueva aparición de hipertensión y proteinuria con o sin afectación de múltiples órganos(36). Sin embargo, es fundamental distinguir si las pacientes presentan preeclampsia con o sin criterios de severidad para tomar decisiones terapéuticas apropiadas. En este estudio buscamos la asociación del índice neutrófilo-linfocito para predecir la severidad de preeclampsia en pacientes embarazadas.

Primero, la edad promedio de las pacientes fue 25 años donde se incluyeron pacientes de 14 a 42 años. Este perfil demográfico es esperado para pacientes con preeclampsia. Por ejemplo, en un estudio de Martínez y cols. la edad media de pacientes con preeclampsia fue de 28 años, es decir similares a los reportados en la literatura(37). En otro estudio, Chamy y cols. reportaron una edad de 24-27 años en pacientes con preeclampsia(38). Por lo que, el perfil demográfico de las pacientes es el esperado.

Segundo, al comparar los valores de neutrófilos, linfocitos y el INL entre pacientes con preeclampsia con y sin criterios de severidad no encontramos diferencias significativas en los valores de neutrófilos, linfocitos ni en el índice neutrófilos/linfocitos entre pacientes preeclámpicas con y sin criterios de severidad. Estos hallazgos son distintos a diversos estudios de la literatura pues estudios como el de Serin y cols. han reportado que, las pacientes con preeclampsia severa tienen valores significativamente mayores del INL que las mujeres con preeclampsia leve(39). Canzoneri y cols. Demostraron que el número de leucocitos y de neutrófilos estaba elevado significativamente en mujeres con preeclampsia con criterios de severidad que en las mujeres que solo presentaron preeclampsia sin

criterios o en las pacientes aparentemente sanas (40). De manera similar, Lurie y cols. encontraron que la cuenta absoluta de los neutrófilos estaba más alterada en las mujeres que desarrollaron preeclampsia con criterios de severidad que en las mujeres que cursaron con un embarazo normo evolutivo. Otros estudios han encontrado que el INL y el conteo de neutrófilos son mayores en mujeres con preeclampsia que sin preeclampsia, aunque como se mencionó previamente, son pocos los que han abordado la utilidad del INL para predecir preeclampsia severa. De hecho, en nuestro estudio se puede concluir que el INL no es un buen predictor de preeclampsia severa, a diferencia de lo sugerido en unos pocos estudios, más bien es un marcador diagnóstico que permite identificar a pacientes con preeclampsia, pero no estratificar la severidad de esta.

17.CONCLUSIONES

No existe relación significativa con la elevación de neutrófilos en las pacientes con preeclampsia con criterios de severidad, ni reducción de los mismos en pacientes con preeclampsia sin criterios de severidad. El índice neutrófilo/linfocito no fue un predictor útil para la severidad de la preeclampsia a pesar de que, si se ha reportado como un marcador diagnóstico de preeclampsia. Es decir, aunque parece ayudar al diagnóstico de preeclampsia, no permite estadificar la severidad de la enfermedad.

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Filipek A, Jurewicz E. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży. Vol. 64, Postepy biochemi. Postepy Biochem; 2018. p. 232–229.
2. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Pre-eclampsia. Vol. 39, Revista Brasileira de Ginecología e Obstetricia. Rev Bras Ginecol Obstet; 2017. p. 496–512.
3. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Vol. 20, Hypertension in pregnancy. England; 2001. p. IX–XIV.
4. El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. Vol. 56, Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. Taiwan J Obstet Gynecol; 2017. p. 593–8.
5. Sánchez-Rodríguez EN, Nava-Salazar S, Morán C, Romero-Arauz JF, Cerbon-Cervantes MA. Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. Revista de investigación clínica. 2010;62(3):252–60.
6. Instituto Nacional de las Mujeres. Datos Día Mundial de la Salud. 2013.
7. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C. El neonato de madre con preeclampsia-eclampsia. Revista Mexicana de Pediatría. 2016;
8. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Res. 2019 Mar;124(7):1094–112.
9. El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. Vol. 56, Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. Taiwan J Obstet Gynecol; 2017. p. 593–8.
10. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstetrics and gynecology. 2020 Jun;135(6):e237–60.
11. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019 Mar;124(7):1094–112.

12. Zheng WF, Zhan J, Chen A, Ma H, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019 Dec;98(51).
13. Çintesun E, Çintesun FNI, Ezveci H, Akyürek F, Çelik C. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia. *J Lab Physicians*. 2018 Jul;10(03):316–9.
14. Hofmeyr R, Matjila M, Dyer R. Preeclampsia in 2017: Obstetric and Anesthesia Management. Vol. 31, Best Practice and Research: Clinical Anesthesiology. *Best Pract Res Clin Anesthesia*; 2017. p. 125–38.
15. Méhats C, Miralles F, Vaiman D. Nouveaux regards sur la prééclampsia. *Medicine/Sciences*. 2017 Dec;33(12):1079–88.
16. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific Reports* 2021 11:1. 2021 Jan;11(1):1–9.
17. Zheng WF, Zhan J, Chen A, Ma H, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019 Dec;98(51).
18. Serin S, Avci F II, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens*. 2016 Jan;6(1):22–5.
19. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015 Jan;28(1):97–9.
20. Kang Q, Li W, Yu N, Fan L, Zhang Y, Sha M, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Apr;20:111–8.
21. Kang Q, Li W, Yu N, Fan L, Zhang Y, Sha M, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy Hypertense*. 2020 Apr;20:111–8.
22. Sisti G, Faraci A, Silva J, Upadhyay R. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Routine Complete Blood Count Components in HELLP Syndrome: A Matched Case Control Study. *Medicine (B Aires)*. 2019 May;55(5).

23. Ghelfi AM, Lassus MN, Diodati S, Hails EA. Utility of the neutrophil/lymphocyte ratio and the polymorphonuclear/ monomorphonuclear ratio, in the prediction of preeclampsia. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019 Apr;36(2):63–9.
24. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I. Volumen plaquetario medio, relación neutrófilos-linfocitos y relación plaquetas-linfocitos en la preeclampsia grave - PubMed. *Ginekol Pol.* 2014;85(3):197–203.
25. Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, et al. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(7):503–7.
26. Antonio Viana-Rojas J, Rosas-Cabral A, Prieto-Macías J, Del Carmen Terrones-Saldívar M, Arcos-Noguez P, Bermúdez-Gómez J, et al. Severidad de la preeclampsia y su relación con volumen plaquetario y ancho de distribución eritrocitaria. *Asportations originals Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(2):176–81.
27. Kurt RK, Aras Z, Silfeler DB, Kunt C, Islimye M, Kosar O. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of preeclampsia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2015 Mar;21(2):128–31.
28. Sachan R, Patel M, Vandana, Sachan P, Shyam R. Role of platelet count and mean platelet volume and red cell distribution width in the prediction of preeclampsia in early pregnancy. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(2):838.
29. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res.* 2017 Mar;40(3):213–20.
30. CENETEC. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. Ciudad de México; 2017.
31. Ventura W, De Paco Matallana C, Prieto-Sanchez MT, Macizo MI, Pertegal M, Nieto A, et al. Uterine and umbilical artery Doppler at 28weeks for predicting adverse pregnancy outcomes in women with abnormal uterine artery Doppler findings in the early second trimester. *Prenat Diagn.* 2015 Mar;35(3):294–8.

32. Zhang J, Han L, Li W, Chen Q, Lei J, Long M, et al. Early prediction of preeclampsia and small-for-gestational-age via multi-marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Aug;19(1).
33. Duhkig K, Vandermolen B, Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Res*. 2018;7:242.
34. Serin S, Avci F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens*. 2016 Jan;6(1):22–5.
35. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jun;11(6):1102–13.
36. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity. *Nutr Rev* [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 28];71(0 1). Available from: /pmc/articles/PMC3871181/
37. Martínez Sánchez LM, Agudelo Vélez CA, Rodríguez-Gázquez MA, Cardona Vélez J, Becerra Uribe DE, Palacio Gómez D, et al. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con preeclampsia atendidas en una clínica privada de Medellín, Colombia (2005-2010). *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Aug 28];41(2):66–70. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-perfil-clinico-epidemiologico-pacientes-con-S0210573X13000300>
38. Chamy P V, Madrid A E, Aránguiz G N, Guerra H V, Cárcamo C K, Rejas C A. PERFIL CLÍNICO DE EMBARAZADAS CON PREECLAMPSIA Y EMBARAZOS NO COMPLICADOS. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2004 [cited 2022 Aug 28];69(5):361–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-752620040005000006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
39. Serin S, Avci F il, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Aug 28];6(1):22–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26955767/>
40. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol* [Internet]. 2009 [cited

2022 Aug 28];26(10):729–32. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19452432/>

19. ANEXOS

RECOLECCIÓN DE DATOS

Facultad de Medicina
Hospital General Zona Norte de Puebla

“SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL INDICE NEUTROFILO-LINFOCITO PARA PREDECIR LA SEVERIDAD DE PREECLAMPSIA EN PACIENTES EMBARAZADAS”

No. folio: _____ Edad: _____

Gestas: _____	Neutrófilos _____ cel/mL
	Linfocitos _____ cel/mL
	INL _____
	Severidad de la preeclampsia
	() Sin criterios de severidad
	() Con criterios de severidad

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
EFT	Grosor de la Grasa Epicárdica
INL	Índice Neutrófilos/Linfocitos
ISSHP	Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo
PDW	Ancho de Distribución de Plaquetas
RCIU	Restricción del Crecimiento Intrauterino
SIR	Respuesta Inflamatoria Sistémica

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Descripción</i>
Tabla 1	Criterios diagnósticos de preeclampsia.
Tabla 2	Paciente con preeclampsia en presencia de uno o más de los siguientes, indica un diagnóstico de “preeclampsia con criterios de severidad”
Tabla 3	Características demográficas y obstétricas de las pacientes con y sin preeclampsia
Tabla 4	Severidad de la preeclampsia en las pacientes

Tabla 5	Características clínicas y paraclínicas al ingreso de pacientes con preeclampsia
Tabla 6	Estimación de áreas bajo la curva (AUC) para la predicción de preeclampsia con criterios de severidad
Tabla 7	Cálculo de sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo/ linfocitos para predecir preeclampsia con criterios de severidad

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Descripción</i>
Figura 1	Curvas ROC para la predicción de preeclampsia con criterios de severidad.

AUTORIZACION DE TESIS



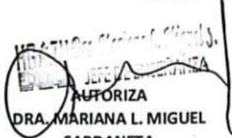
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HGZN "BI"
ASUNTO: AUTORIZACION IMPRESIÓN DE TESIS

DRA. LIS ROSALES BÁEZ
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO FMBUAP
PRESENTE.

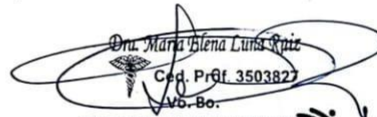
Por Medio del presente, hago de su conocimiento que la C. Candy Viridiana López Reyes, Médico Residente de la Especialidad de Ginecología y obstetricia, realizó su Tesis con título: "RELACION DEL INDICE NEUTROFILO LINFOCITO PARA PREDECIR LA SEVERIDAD DE PREECLAMPSIA", realizado en el Hospital General Zona Norte de Puebla, "Bicentenario de la Independencia", bajo la dirección del Dr. Enrique Cervantes Reyes y Dr Isai Villanueva López, ha sido revisada en su contenido y estructura, por lo que se autoriza para su impresión.

Sin más por el momento y agradeciendo su apoyo, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE
H. PUEBLA DE ZARAGOZA A 23 DE NOVIEMBRE DE 2022
"SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN"


AUTORIZA
DRA. MARIANA L. MIGUEL
SARDANETA
JEFA DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HGZN "BI"


DR. ENRIQUE CERVANTES REYES
ASESOR EXPERTO


DRA. MARIA ELENA LUNA RUZ
Pres. Próf. 3503827
Vb. Bo.
DRA. MARIA ELENA LUNA RUZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN
DEL HGZN "BI"


DR ISAI VILLANUEVA LOPEZ
ASESOR METODOLOGICO


COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN
HGZN

Calle 88 poniente y 7 norte Inf. San Pedro
Tel. 2221228452, CP. 72230
Correo: investigacionhgzn2020@gmail.com

800 466 37 86
PROINTEGRIDAD
prointegridad.puebla.gob.mx

