



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ÍNDICE NEUTRÓFILO – LINFOCITO COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA EN PACIENTES
EMBARAZADAS CON FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR ENFERMEDADES
HIPERTENSIVAS ASOCIADAS AL EMBARAZO EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE, HOSPITAL
CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD Y HOSPITAL REGIONAL MINATITLÁN DE PETRÓLEOS
MEXICANOS

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
ANA KAREN DAZA PUEBLA

TUTORES
DOCTORA ADRIANA ALEJANDRA HUERTA ESPINOSA ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA Y JEFA DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
PETRÓLEOS MEXICANOS

DOCTORA MARIA CRISTINA JUAREZ CABRERA ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA Y
MÉDICO ADCSRITO DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
PETRÓLEOS MEXICANOS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2018



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

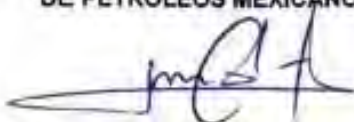
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS

DIRECTOR
HOSPITAL CENTRAL NORTE
DE PETROLEOS MEXICANOS



DR. LEONARDO LIMÓN CAMACHO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



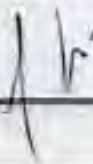
DRA. ADRIANA ALEJANDRA HUERTA ESPINOSA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
JEFA DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
PETROLEOS MEXICANOS
ASESOR DE TESIS



DRA. MARIA CRISTINA JUÁREZ CABRERA

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA Y MÉDICO ADCSRITO AL SERVICIO DE
GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS
ASESOR DE TESIS



TÍTULO DEL PROYECTO

**ÍNDICE NEUTRÓFILO – LINFOCITO COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA
EN PACIENTES EMBARAZADAS CON FACTORES DE RIESGO PARA
DESARROLLAR ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS ASOCIADAS
EMBARAZO EN HOSPITAL CENTRAL NORTE, HOSPITAL CENTRAL SUR DE
ALTA ESPECIALIDAD Y HOSPITAL REGIONAL MINATITLÁN DE PETRÓLEOS
MEXICANOS**

DEDICADO A:

A mi madre por su cariño, sus consejos y apoyo en los buenos y malos momentos. Gracias por enseñarme y demostrarme que con esfuerzo y dedicación cualquier meta se puede alcanzar.

A mi esposo José Alberto quien me ha apoyado incondicionalmente durante años en todas las maneras posibles. Gracias por tu amor y paciencia.

A mi hermano Manuel Alejandro

A todos mis médicos adscritos ya que cada uno de ellos ha sido parte fundamental en mi formación académica. Gracias por paciencia y dedicación.

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

*Dr. José Andrés Hernández Denis
Dra. Ana Lucía Martínez Cermeño
Dr. Víctor Hugo Herberth Hernández*

Por facilitarme información necesaria para la realización de este estudio

ÍNDICE

Resumen.....	07
I. Introducción.....	09
II. Planteamiento del problema.....	15
III. Justificación.....	16
IV. Objetivos.....	17
V. Hipótesis.....	18
VI. Material y Métodos.....	18
VII. Operacionalización de las variables.....	20
VIII. Plan General.....	22
IX. Plan de Análisis.....	22
X. Instrumentos de medición.....	22
XI. Consideraciones Éticas.....	23
XII. Resultados	25
XIII. Discusión.....	33
XIV. Conclusión.....	34
XV. Bibliografía.....	35

RESUMEN

Huerta E.A.A¹, Juárez C.C², Daza P. A³, Índice Neutrófilo – Linfocito Como Predictor De Preeclampsia En Pacientes Embarazadas Con Factores De Riesgo Para Desarrollar Enfermedades Hipertensivas Asociadas Embarazo En Hospital Central Norte, Hospital Central Sur De Alta Especialidad Y Hospital Regional Minatitlán de Petróleos Mexicanos.

¹ Especialista en Ginecología y Obstetricia y Jefa del Servicio de Ginecología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

² Especialista en Ginecología y Médico Adscrito del Servicio de Ginecología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

³ Médico Residente del Cuarto Año de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Introducción

Los trastornos hipertensivos representan la complicación médica más común en el embarazo, afectando 15% de los embarazos y representando casi 18% de mortalidad materna a nivel mundial.

La preeclampsia es un trastorno multisistémico caracterizado por hipertensión más proteinuria significativa después de la semana 20 de gestación, durante el parto o el puerperio, o, hipertensión en el embarazo más un criterio de severidad aun sin proteinuria inicial.

La placenta juega un papel crítico en la fisiopatología de la preeclampsia. Está comprobado que el tejido placentario es necesario para el desarrollo de esta enfermedad. En el embarazo normal, las células del citotrofoblasto que darán origen a la placenta migran a través de la decidua y parte del miometrio para invadir el endotelio y la capa muscular media de las arterias espirales para formar vasos de alta capacitancia y baja resistencia. En la preeclampsia existe alteración en este mecanismo de invasión lo cual genera hipoperfusión, hipoxia e isquemia con formación de radicales libres que alteran la función endotelial materna.

El índice neutrófilo/linfocito es un marcador inflamatorio de valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares ya que se asocia significativamente a niveles de citocinas proinflamatorias, por lo que surge como un potencial marcador de disfunción endotelial.

Objetivo

Demostrar la eficacia del índice neutrófilo - linfocito como predictor de preeclampsia en pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedades hipertensivas asociadas embarazo.

Material y Método

Se trata de un estudio observacional, analítico, ambipectivo, en donde se seleccionaron pacientes de la consulta de control prenatal que cumplieran con los criterios de inclusión al estudio. Se accedió al expediente electrónico para determinar los factores de riesgo con los que contaba cada una de las pacientes, así como para conocer la evolución y resolución del embarazo. De igual manera se recabaron los estudios de laboratorio por trimestre y se realizó el cálculo del índice neutrófilo/linfocito. Las pacientes que entraron en la fase prospectiva del estudio, firmaron un consentimiento informado y durante el control prenatal se realizó al menos una biometría hemática por trimestre.

Los datos se recabaron en formato Excel, para ser procesados al término del periodo de recolección de datos.

Resultados

Una vez realizado el análisis estadístico de los datos obtenidos del expediente electrónico de 358 pacientes, se concluye que un índice neutrófilo >4.0 en el tercer trimestre puede ser utilizado como predictor de preeclampsia.

Un índice neutrófilo/linfocito >4 detectado en una paciente con o sin factores de riesgo para desarrollar estados hipertensivos asociados al embarazo en el tercer trimestre puede ser considerada como una paciente de alto riesgo para presentar dicha complicación, ameritando un seguimiento más estrecho durante el control prenatal.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos representan la complicación médica más común en el embarazo, afectando al 15% de los embarazos y representando casi 18% de mortalidad materna a nivel mundial.

La preeclampsia es un desorden multisistémico, progresivo caracterizado por aparición de novo de hipertensión y proteinuria o hipertensión y disfunción de órgano blanco con o sin proteinuria en la segunda mitad del embarazo, específicamente después de la semana 20 de gestación o durante el puerperio.

En 2013, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia eliminó la proteinuria como criterio esencial para el diagnóstico de preeclampsia, siendo la hipertensión más criterios de severidad, suficientes para el diagnóstico. También fueron eliminados la proteinuria masiva (5 gramos en 24 horas) y la restricción del crecimiento intrauterino como criterios de severidad, ya que la proteinuria masiva tiene poca correlación con el desenlace y la restricción del crecimiento intrauterino se maneja de igual manera que en pacientes no diagnosticadas con preeclampsia.

Se ha demostrado que la prevalencia varía por diversos factores, entre ellos: nuliparidad, edad materna y edad gestacional, ya que la preeclampsia tiene menor prevalencia antes de las 34 semanas de gestación.

Entre los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de preeclampsia se encuentran los siguientes:

- Antecedente de preeclampsia en embarazo previo: Mujeres con preeclampsia con criterios de severidad en el segundo trimestre tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en un embarazo subsecuente en un 25 a 65%.
- Diabetes pregestacional
- Diabetes gestacional
- Hipertensión crónica
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- Índice de masa corporal pregestacional mayor a 25 y gestacional mayor a 30: El riesgo de preeclampsia se duplica por cada 5 – 7 kg/m² por encima del índice de masa corporal antes mencionados.
- Enfermedad renal crónica: el riesgo varía de acuerdo al grado de reducción de la función glomerular, ya que a mayor reducción mayor es el riesgo.
- Embarazo múltiple: el riesgo incrementa de acuerdo al número de fetos
- Nuliparidad

- Historia familiar de preeclampsia (familiares de primer grado).
- Edad materna avanzada
- Uso de técnicas de reproducción asistida
- Antecedente de complicaciones asociadas a insuficiencia placentaria como: abruptio placentae y restricción del crecimiento intrauterino.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la preeclampsia involucra factores maternos y fetales. Anormalidades en el desarrollo temprano de la vasculatura placentaria puede resultar en disminución de la perfusión, hipoxia e isquemia, con incremento de factores antiangiogénicos en la circulación materna que alteran la función endotelial causando hipertensión y otras manifestaciones de la enfermedad (hematológicas, neurológicas, cardíacas, pulmonares, renales y disfunción hepática).

El rol de la placenta es crítico en la fisiopatología de la preeclampsia, ya que se ha documentado que el tejido placentario es necesario para el desarrollo de la enfermedad, no así el feto como tal. Se ha visto que la preeclampsia en la mayoría de los casos se resuelve dentro de los días a semanas posteriores al alumbramiento de la placenta y en raros casos la hipertensión postparto y la preeclampsia ocurren después de las 6 u 8 semanas del puerperio.

En embarazos normales, las células citotrofoblásticas de la placenta en desarrollo migran a través de la decidua y parte del miometrio e invaden tanto el endotelio, como la túnica media de las arterias espirales maternas, ramas terminales de las arterias uterinas que suministran sangre necesaria para el desarrollo fetal y placentario. Como resultado, estos vasos sanguíneos sufren transformación resultando en vasos con alta capacitancia y baja resistencia, facilitando el flujo sanguíneo hacia la placenta. La remodelación de las arterias espirales probablemente inicia en la última parte del primer trimestre y se completa alrededor de las 18 a las 20 semanas de gestación.

En pacientes con preeclampsia, las células citotrofoblásticas infiltran la porción decidual de las arterias espirales, sin embargo hay una falla en la invasión miometrial, por lo que existe una falla en el desarrollo vascular, creándose canales vasculares tortuosos con paredes musculoelásticas con material fibrinoide, resultando en hipoperfusión placentaria. Este defecto en la placentación ha sido asociado a resultados adversos durante la gestación, incluyendo muerte fetal en el segundo trimestre, abruptio placentae, preeclampsia con o sin restricción del crecimiento intrauterino, restricción del crecimiento intrauterino sin hipertensión materna, ruptura prematura de membranas, así como parto pretérmino.

Defectos en la diferenciación trofoblástica es uno de los posibles mecanismos responsables de la falla en la invasión de las arterias espirales. La diferenciación trofoblástica durante la invasión endotelial involucra alteración en la expresión de diferentes moléculas incluyendo citocinas, moléculas de adhesión, moléculas de matriz extracelular, metaloproteinasas y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Durante la diferenciación normal e invasión trofoblástica se lleva a cabo un proceso de remodelación vascular el cual no sucede en pacientes que desarrollaron preeclampsia.

La hipoperfusión aparece como consecuencia del desarrollo placentario anormal. La hipoperfusión puede volverse más pronunciada conforme avanza la edad gestacional, ya que para la vasculatura uterina anormal es imposible suministrar un flujo sanguíneo normal al feto y placenta conforme avanza la edad gestacional. Los cambios placentarios tardíos que sugieren isquemia incluyen aterosclerosis, necrosis fibrinóide, trombosis, arteriolas estrechas y escleróticas e infarto placentario.

Es posible que factores inmunológicos contribuyan al desarrollo placentario anormal, ya que se ha observado que la exposición previa a antígenos paternos y fetales puede ser un factor protector para preeclampsia. Mujeres nulíparas, mujeres que cambian de pareja entre gestaciones, periodo intergenésico largo, uso de métodos de planificación familiar de barrera, así como aquellas que usan técnicas de reproducción asistida, tienen una baja exposición a antígenos paternos y por tanto un alto riesgo de desarrollar preeclampsia. Metaanálisis han encontrado que mujeres que requieren ovodonación tienen el doble de riesgo de desarrollar preeclampsia en comparación con las mujeres que no la requieren, probablemente por un mecanismo de intolerancia inmunológica entre la madre y el feto.

El trofoblasto extravellositario, expresa una inusual combinación de antígenos HLA clase I (HLA-C, HLA-E y HLA-G). Las células Natural Killer expresan una variedad de receptores (CD94, KIR e ILT) que reconocen a las moléculas clase I infiltradas en la decidua materna en contacto cercano con células del trofoblasto extravellositario. La interacción entre las células Natural Killer y células del trofoblasto extravellositario ha sido propuesta como una teoría en el control del proceso de placentación. En la preeclampsia, existe una discrepancia entre genes maternos y paternos, por lo que se cree que esto induce una implantación placentaria anormal a través del incremento de la actividad de las células Natural Killer. Sin embargo esta es solo una teoría, ya que también se ha observado incremento en la infiltración de la decidua por células dendríticas las cuales son responsables de la presentación antigénica, y es posible que el incremento en el número de células dendríticas resulte en alteración en la presentación antigénica materna y fetal a nivel decidual, con la consecuente implantación placentaria anormal.

Otro hallazgo interesante en pacientes con preeclampsia es que presentan incremento en niveles de anticuerpos agonistas de receptores de angiotensina AT-

1. Este anticuerpo puede movilizar calcio libre intracelular y podría incrementar la producción de activador de plasminogeno -1 y la invasión trofoblástica superficial observada en la preeclampsia. De igual manera los anticuerpos contra el receptor de angiotensina AT-1, estimula la secreción de sFlt-1, sin embargo no es del todo claro si estas alteraciones son patológicas o un fenómeno concomitante.

Todas las características clínicas de la preeclampsia pueden explicarse por disfunción endotelial generalizada.

Los hallazgos que demuestran disfunción endotelial en mujeres con preeclampsia incluyen las siguientes:

- Incremento en la concentración de la fibronectina celular circulante, antígeno factor VIII y trombomodulina.
- Alteración en el proceso de vasodilatación mediado por acetilcolina.
- Disminución de la producción de vasodilatadores derivados del endotelio como óxido nítrico y prostaciclina, e incremento de vasoconstrictores como endotelinas y tromboxanos.
- Reactividad vascular incrementada a la angiotensina II

El proceso de placentación requiere de un proceso extenso de angiogénesis para el establecimiento de una apropiada red vascular que suministre oxígeno y nutrientes al feto en desarrollo. Una variedad de factores proangiogénicos (VEG, PlGF) y factores antiangiogénicos (s-Flt1) son elaborados para el desarrollo placentario, y el balance entre ambos factores es importante para el desarrollo placentario normal. Cuando existe un incremento en la producción de factores antiangiogénicos, se produce una alteración en este balance, resultando en disfunción endotelial. La cual es característica en la preeclampsia.

Como ya se ha mencionado previamente, la fisiología completa de la preeclampsia aún no se conoce, sin embargo las diferentes teorías respecto a su origen han llevado a investigar y desarrollar marcadores bioquímicos que ayuden a predecir pacientes de alto riesgo para desarrollo de esta complicación.

Los marcadores bioquímicos para preeclampsia poseen un amplio rango de valor predictivo entre el 10 a 80%, y, las combinaciones entre ellas han mejorado notablemente la detección, en especial de la preeclampsia temprana, sin embargo la Organización Mundial de la Salud no ha definido el mejor marcador, ni las estrategias de tamizaje que permiten identificar mujeres de alto riesgo de desarrollo de preeclampsia.

El factor de crecimiento placentario (PlGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la tirosin cinasa similar a FMS (sFlt-1), son factores angiogénicos

que se producen a nivel placentario e intervienen en la regulación de la función trofoblástica. El desequilibrio de las concentraciones en estos factores se correlaciona con preeclampsia, y más aún en aquella de inicio temprano. Fisiológicamente la placenta libera una isoforma flt-1 con el propósito de actuar como un factor anti angiogénico, regulando la acción del PIGF y VEGF, sin embargo en pacientes con preeclampsia aparecen niveles anormalmente elevados de tirosina cinasa similar a FMS (sFlt-1), con niveles bajos de PIGF y VEGF libre, que ayuda en la predicción de preeclampsia en el segundo trimestre, con eficacia no demostrada en el primer trimestre; el método más adecuado es la cuantificación de la relación PIGF/ sFlt-1 donde el valor predictivo asciende hasta cerca del 100%.

La endoglina soluble (sEng) disminuye la capacidad endotelial de generar capilares por su acción competitiva con el TGF- β , induciendo además permeabilidad vascular y elevación de la tensión arterial. La endoglina soluble se encuentra elevada en pacientes con preeclampsia y se relaciona con la severidad del cuadro así como a las complicaciones asociadas al mismo como es el síndrome de HELLP, donde se han encontrado los niveles más elevados de este biomarcador según estudios experimentales. Sin embargo es poco específico, ya que también se encuentra elevado en pacientes con restricción del crecimiento intrauterino. La utilidad de su uso ha mostrado mejor eficacia en el segundo trimestre del embarazo, y es particularmente importante ya que su elevación se presenta antes del inicio de la sintomatología, según la revisión Masuyama et.al (2007). El valor predictivo de la sEng en combinación con sFlt-1 y ultrasonido es de aproximadamente 78%.

Otros marcadores bioquímicos con diferentes grados de sensibilidad y especificidad son: la proteína placentaria 13 (PP13), Pentraxina 3 (PTX-3), Desintegrina y Metaloproteinasa 12 (ADAM 12), P- Selectina soluble (sP-Selectin), Hemoglobina fetal y α 1- microglobulina, Autoanticuerpos frente al receptor tipo 1 de angiotensina 2 (ATI-AA), Visfatina, Inhibina, Activina A y Cistatina C. Sin embargo los factores angiogénicos y antiangiogénicos muestran los mejores resultados, en especial la relación PIGF/sFlt-1 convirtiéndose en los biomarcadores más promisorios, ya que su aparición en el plasma ocurre aproximadamente 6 semanas antes del inicio de los síntomas de preeclampsia y es de gran utilidad en el segundo trimestre como predictor de preeclampsia. Sin embargo los procesos implícitos del análisis y recolección de muestras para los marcadores bioquímicos antes mencionados lo hacen una herramienta lejana para países en vías de desarrollo.

EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITOS COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN SISTÉMICA ENDOTELIAL

Anualmente, las enfermedades cardiovasculares, causan aproximadamente 4 millones de muertes en Europa.

La elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente tabaquismo, obesidad y diabetes favorece el desarrollo de enfermedad cardiovascular, por lo que es muy importante su detección y control. La Organización Mundial de la Salud considera que el 75% de las muertes por enfermedad cardiovascular se podrían evitar con cambios adecuados en el estilo de vida y la modificación de los factores de riesgo.

La detección precoz de los pacientes con riesgo cardiovascular es un objetivo de gran importancia. En este sentido el cociente albúmina/creatinina urinario ha demostrado ser un marcador precoz de la morbilidad cardiovascular.

Entre los mecanismos implicados entre el cociente albúmina/ creatinina urinario y la enfermedad cardiovascular, cabe destacar una disfunción endotelial tanto a nivel microvascular como macrovascular. Este daño es debido en parte a la inflamación del endotelio, que a su vez, favorece al acúmulo de lípidos y el desarrollo de aterosclerosis.

Actualmente se sabe que la inflamación desempeña un papel protagonista en la fisiopatología de enfermedades antes consideradas no inflamatorias. La determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica es un método barato y sencillo, 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 neutrófilo/linfocito) se asocia de forma significativa a niveles de citocinas proinflamatorias. Este parámetro ha demostrado ser un marcador inflamatorio con alto poder predictor de fallecimiento, infarto agudo al miocardio o severidad de enfermedad coronaria. Además, diversos estudios han investigado la relación del índice neutrófilo/linfocito (INL) con la diabetes mellitus, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, obesidad y disfunción endotelial.

Aunque se ha corroborado el impacto negativo de un índice neutrófilo linfocito elevado, estudios difieren en los puntos de corte para establecer un índice neutrófilo/linfocito normal. Mientras algunos estudios categorizan a los pacientes de acuerdo con intervalos de índice neutrófilo/linfocito (INL) (tertiles, cuartiles, quintiles), otros utilizan puntos de corte definidos (INL >2.5, INL > 2.7, INL >3, INL >4).

Estudios de países occidentales a menudo utilizan un punto de corte elevado de INL comparado con países orientales, lo que refleja la variación de un rango normal en el conteo de neutrófilos y linfocitos dependiendo de la raza.

En un estudio realizado en el 2014 por The National Health and Nutrition Examination Survey, el INL se estudió en relación a variables personales y

demográficas: raza (hispana, blancos no hispanos, negros no hispanos), sexo, nivel educativo, comorbilidades, índice de masa corporal, seguridad social, alcoholismo y tabaquismo. Se incluyeron 9427 muestras de sujetos y se obtuvieron los siguientes resultados.

La media del valor absoluto de neutrófilos fue de 4.27×10^3 cél/ μ L y el de linfocitos fue de 2.14×10^3 cél/ μ L.

En cuanto a INL, la media fue de 2.15

El INL en sujetos negros no hispanos e hispanos tuvo una media de 1.76 (IC 95% 1.71-1.81) y 2.08 (IC 95% 2.04-2.12), respectivamente, comparado con los sujetos blancos no hispanos, en los que la media del INL fue de 2.24. Se demostró que no hubo diferencia significativa el INL en cuanto al sexo, educación, seguridad social y habito de ingerir bebidas alcohólicas. En cuanto al índice de masa corporal, si hubo una correlación positiva: a mayor índice de masa corporal, mayor será en INL. Asimismo, el INL se vio afectado en personas que padecían diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trastornos hipertensivos representan la complicación médica más común en el embarazo, afectando 15% de los embarazos y representando casi 18% de mortalidad materna a nivel mundial.

En México la preeclampsia/eclampsia complica 5-10% de los embarazos, y en 2005 se reportaron 1242 muertes maternas, de las cuales la tercera parte se fue secundaria a trastornos hipertensivos asociados al embarazo y sus complicaciones, representando casi el 34% del total de muertes maternas.

Por lo anterior se requiere establecer el uso de marcadores tempranos de estos trastornos que resulten económicos, rápidos y no invasivos para así, poder emprender acciones oportunas que impacten de manera positiva en el pronóstico del binomio.

JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad materna y fetal a nivel mundial.

La incidencia de preeclampsia en pacientes embarazadas con factores de riesgo para desarrollar estados hipertensivos asociados al embarazo es del 8.5% en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo esta complicación son:

- Antecedente de preeclampsia en embarazo previo
- Diabetes pregestacional
- Diabetes gestacional
- Hipertensión crónica
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de anticuerpos antifosfolipidos
- Obesidad
- Enfermedad renal crónica
- Embarazo múltiple
- Nuliparidad
- Historia familiar de preeclampsia (familiares de primer grado).
- Edad materna avanzada
- Uso de técnicas de reproducción asistida
- Antecedente de complicaciones asociadas a insuficiencia placentaria como: abruptio placentae y restricción del crecimiento intrauterino

La población femenina derechohabiente de Petróleos Mexicanos por su naturaleza latina, elevada incidencia de obesidad y desarrollo de diabetes gestacional, se considera de alto riesgo para desarrollar preeclampsia.

Se sabe que el manejo oportuno de estas pacientes puede retrasarse por la espera de estudios de laboratorio o en ocasiones por la falta de acceso a algunos de ellos, ya que por su elevado costo, no se encuentran disponibles en nuestra institución.

Por lo anterior, resulta conveniente encontrar predictores para esta patología a un bajo costo, para así poder emprender de manera oportuna, acciones que generen un impacto positivo en el pronóstico del binomio.

OBJETIVOS

Objetivo General

Demostrar la eficacia del índice neutrófilo - linfocito como predictor de preeclampsia en pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedades hipertensivas asociadas embarazo.

Objetivos específicos

1.- Determinar la eficacia del índice neutrófilo- linfocito como predictor de preeclampsia en pacientes embarazadas con factores de riesgo para desarrollar estados hipertensivos asociados al embarazo.

2.- Determinar la eficacia del índice neutrófilo- linfocito como predictor de preeclampsia en pacientes embarazadas sin factores de riesgo para desarrollar estados hipertensivos asociados al embarazo.

3.- Determinar si existe alteración del índice neutrófilo-linfocito en etapas tempranas de la gestación en pacientes que han desarrollado preeclampsia.

4.- Determinar si el índice neutrófilo-linfocito se encuentra alterado en pacientes sin factores de riesgo para desarrollar estados hipertensivos asociados al embarazo.

HIPÓTESIS

Hipótesis General

El índice neutrófilo - linfocito es un predictor eficaz de preeclampsia en pacientes embarazadas con factores de riesgo para desarrollar enfermedades hipertensivas asociadas embarazo.

Hipótesis nula

El índice neutrófilo - linfocito no es un predictor eficaz de preeclampsia en pacientes embarazadas con factores de riesgo para desarrollar enfermedades hipertensivas asociadas embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- Estudio Observacional Analítico Ambispectivo

Tiempo de estudio

- Se realizó del 1° de Enero 2011 al 30 de Junio 2018

Población de estudio

Mujeres embarazadas derechohabientes con y sin factores de riesgo para desarrollar estados hipertensivos asociados al embarazo con inicio de control prenatal institucional en el primer y segundo trimestre en Hospital Central Norte, Hospital Central Sur de Alta Especialidad y Hospital Regional Minatitlán de Petróleos Mexicanos.

Muestreo

- No probabilístico

Criterios de Selección

Inclusión

- Pacientes embarazadas derechohabientes con inicio de control prenatal institucional en el primer o segundo trimestre.

- Pacientes embarazadas derechohabientes con inicio de control prenatal institucional en el primer o segundo trimestre con al menos 2 biometrías hemáticas institucionales.

Exclusión

- Pacientes con resolución obstétrica institucional y total control prenatal extra Pemex.
- Pacientes embarazadas sin expediente electrónico.
- Pacientes embarazadas sin biometría hemática institucional.
- Pacientes embarazadas con inmunosupresión.

Eliminación

- Pacientes embarazadas en las cuales la resolución obstétrica culminó en pérdida de la gestación antes de las 20 semanas.
- Pacientes embarazadas con resolución obstétrica fuera de la institución.
- Pacientes embarazadas que mueran durante el embarazo o puerperio.

Tamaño de la muestra

Fórmula para la obtención de la muestra

En donde

- N= 211
- k= 1.15
- p= 0.5
- q= 0.5
- e= 5

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

$$n = 82$$

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Embarazo	Estado fisiológico que inicia con la fecundación y termina con el parto y el nacimiento del producto a término	Periodo de tiempo que transcurre desde la fecundación y el nacimiento del producto a término.	Variable cualitativa nominal	Presente o ausente
Trimestre	Periodo de tiempo transcurrido durante 14 semanas.	Numero de semanas existentes en un periodo de 3 meses.	Variable cuantitativa Discreta.	Semanas

Factor de riesgo	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.	Presencia de rasgo, característica o exposición que incremente la probabilidad de cursar con un estado hipertensivo asociado al embarazo.	Variable cualitativa dicotómica.	Presente o ausente
Índice neutrófilo-linfocito	Medición del cociente neutrófilo- linfocito en una biometría hemática.	Recuento total de neutrófilos dividido entre el recuento total de linfocitos.	Variable cuantitativa continua	<i>Miles/microlitro</i>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Número de años cumplidos al momento del estudio.	Variable cuantitativa discreta	Años
Embarazo múltiple	Embarazo en cual se desarrolla más de un feto.	Presencia de 2 o más fetos intrauterinos.	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Hipertensión arterial crónica.	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por elevación persistente de las cifras de tensión arterial $\geq$ 140/90 mmHg.	Elevación de cifras tensionales igual o mayor a 140/90 mmHg previo al embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación.	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Diabetes Mellitus 1	Grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por defectos en la secreción de insulina, de su acción ambas.	Paciente con criterios diagnósticos o diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus 1.	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Diabetes Mellitus 2	Conjunto de enfermedades sistémicas crónico-degenerativas, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales.	Pacientes con criterios diagnósticos o diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus 2.	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Diabetes gestacional	Padecimiento caracterizado por intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo.	Alteración de al menos un valor en la curva de tolerancia a la glucosa con carga de 75 gramos o 2 valores en una curva de 100 gramos.	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Proteinuria significativa	Concentración de proteínas en orina $\geq$ 300 mg en una recolección de 24 horas, cuando menos una cruz en una tira reactiva (30 mg/mmol) o un cociente proteínas - creatinina $\geq$ 0.28	Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas $\geq$ 300 mg, presencia de 1+ en una tira reactiva o un cociente proteínas - creatinina $\geq$ 0.28.	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Preeclampsia	Hipertensión más proteinuria significativa, que ocurre por primera vez después de la semana 20 de gestación, durante el	Hipertensión más proteinuria significativa o hipertensión mas un criterio de severidad después de la semana	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente.

	parto o en el puerperio o hipertensión en el embarazo y un criterio de severidad aun cuando no exista proteinuria en un inicio.	20 de gestación, parto o puerperio.		
Criterios de severidad	Signos y síntomas maternos que indican disfunción de órganos diana.	Cefalea persistente o de novo, alteraciones visuales o cerebrales, epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho, dolor torácico o disnea, signos de disfunción orgánica hipertensión (sistólica ≥ 160 y/o diastólica ≥ 110 mmHg), edema agudo pulmonar, sospecha de desprendimiento placentario, elevación de creatinina sérica > 1.1 mg/dL, TGO o TGP >70 UI/L, incremento de deshidrogenasa láctica, trombocitopenia < 100, 000 mm ³ .	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente.
Preeclampsia con criterios de severidad	Preeclampsia con uno o más criterios de severidad.	Preeclampsia más uno o más criterios de severidad o Síndrome de HELLP.	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente.
Nuliparidad	Mujer que ha estado embarazada y cuyo embarazo no ha llegado más allá de las 20 semanas de gestación.	Mujer cuyos embarazos han culminado en aborto.	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Primi-paternidad	Exposición al semen de nueva pareja.	Embarazo producto de nueva pareja sexual.	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Obesidad	Persona con índice de masa corporal mayor a 30 Kg/m(2)	Índice de masa corporal mayor a 30 Kg/m(2).	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Fertilización in vitro	Técnica por la cual la fecundación de los ovocitos por los espermatozoides se realiza fuera del cuerpo de la madre.	Embarazo obtenido mediante técnicas de reproducción asistida.	Variable cualitativa dicotómica	Presente o ausente

PLAN GENERAL

Prevía autorización por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, se realizó un estudio Observacional, analítico, ambispectivo.

Se revisaron expedientes clínicos electrónicos de 358 pacientes derechohabientes

de la consulta externa que acudieron a control prenatal que cumplieran con criterios de inclusión al estudio.

La información obtenida de la revisión de dichos expedientes clínicos se recolectó en una tabla en programa Excel, para finalmente realizar un análisis estadístico de los datos obtenidos.

Límite de tiempo y espacio

Expedientes clínicos de pacientes Mujeres embarazadas derechohabientes con y sin factores de riesgo para desarrollar estados hipertensivos asociados al embarazo con inicio de control prenatal institucional en el primer y segundo trimestre en Hospital Central Norte, Hospital Central Sur y Hospital Regional Minatitlán de Petróleos Mexicanos del 1° de Enero 2011 al 30 de Junio 2018.

PLAN DE ANÁLISIS

- Se utilizó como prueba estadística χ^2 de Pearson
- Realización de Curvas ROC

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Se procedió a la captura de datos en tablas Excel y análisis de datos utilizando el programa SPSS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se realizó el presente estudio apegándose a La Ley General de Salud en el título Segundo, Capítulo I De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos:

Artículo 17.- Se considera como riesgo de la Investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mililitros en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros, y

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Por lo anterior, se considera un estudio con riesgo mínimo.

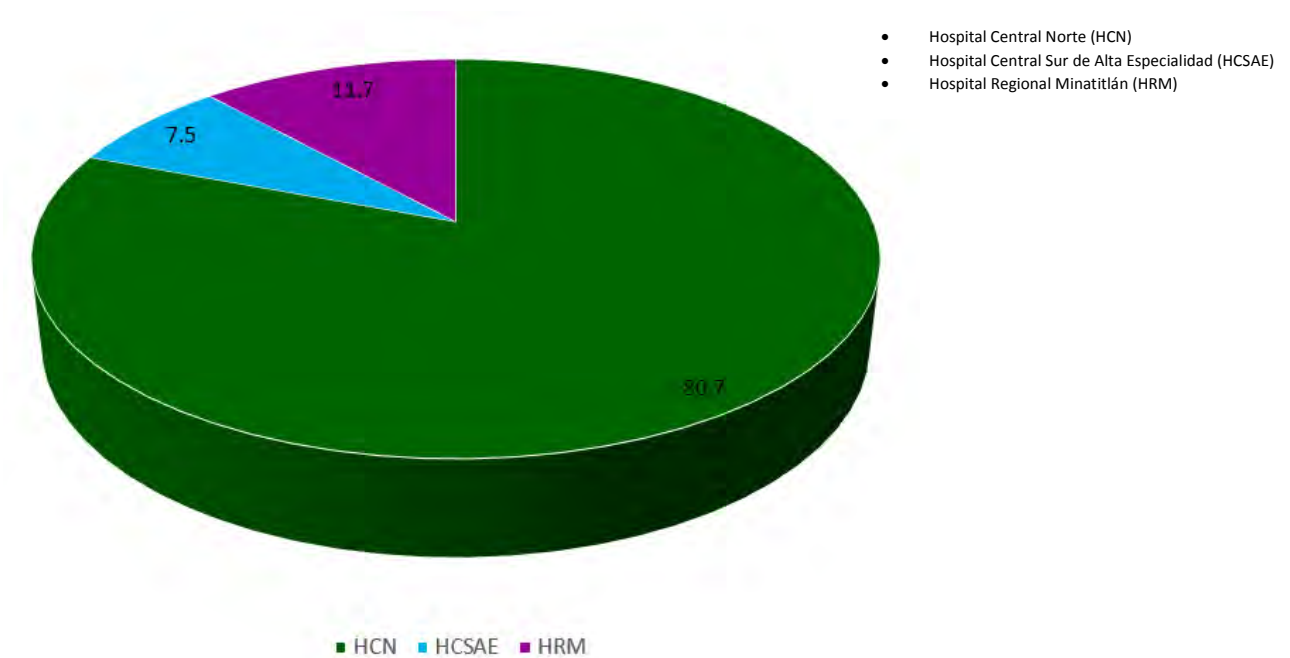
De igual manera se tomaron en consideración los Valores de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y principios básicos de Bioética.

RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, ambipectivo en donde se revisaron de 358 expedientes de pacientes procedentes de 3 diferentes hospitales pertenecientes al sistema de Salud de Petróleos Mexicanos, siendo en su mayoría pacientes del Hospital Central Norte. De las 358 pacientes incluidas en el estudio, solo 251 contaban con algún factor de riesgo para desarrollo de preeclampsia.

PROCEDENCIA

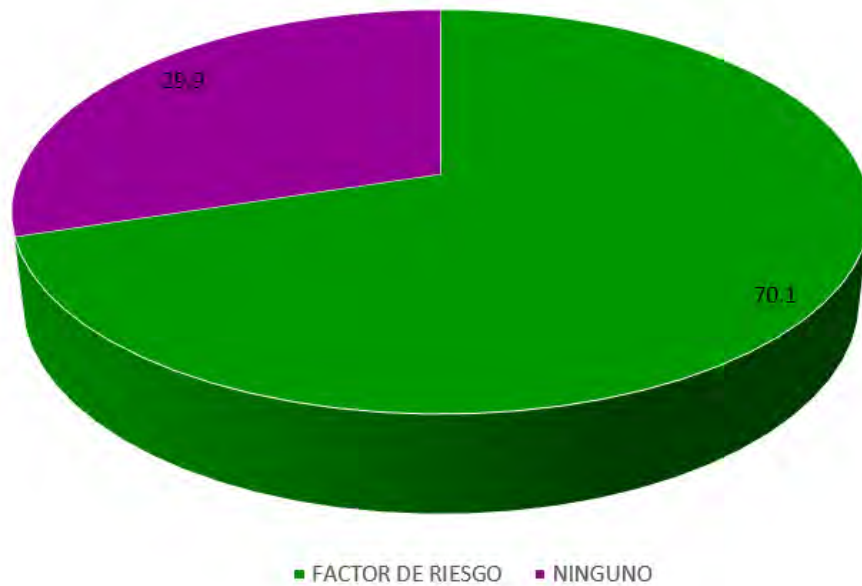
	Frecuencia	Porcentaje
HCN	289	80.7 %
HCSAE	27	7.5 %
MINATITLAN	42	11.7 %
Total	358	100 %



FACTORES DE RIESGO

	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNO	107	29.9%
FACTOR DE RIESGO	251	70.1%

TOTAL	358	100%
-------	-----	------



Del 100% del total de pacientes incluidas en el estudio, únicamente se tuvo evidencia de que el 28.8% desarrolló preeclampsia. Este porcentaje corresponde a un total de 103 pacientes, de las cuales, 99 tenían algún factor de riesgo para desarrollo de preeclampsia. Es importante mencionar, que en este estudio ningún factor de riesgo en específico demostró predisponer en mayor medida al desarrollo de dicha complicación.



PREECLAMPSIA

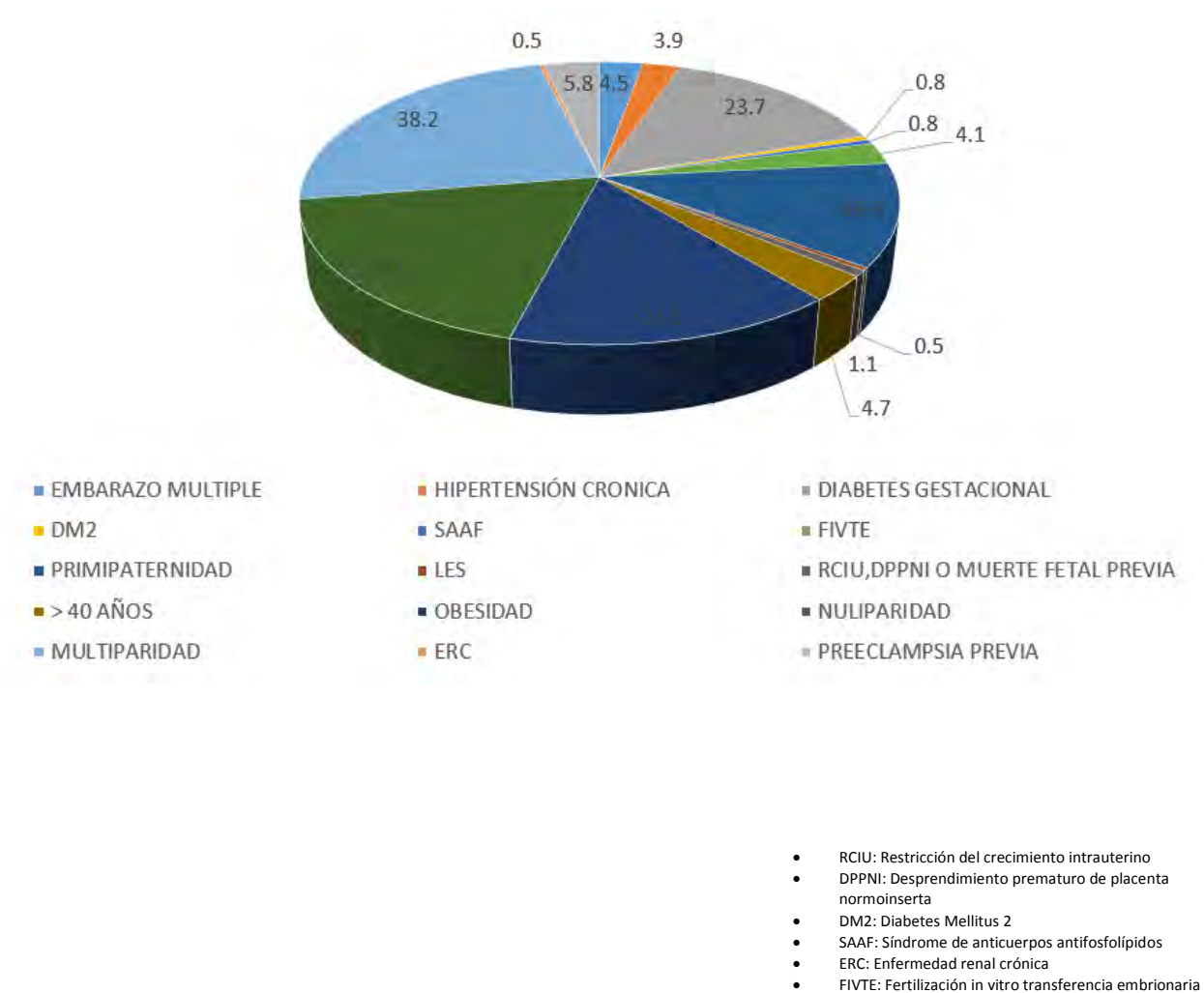
	Frecuencia	Porcentaje
No	255	71.2 %
Si	103	28.8 %
Total	358	100 %

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES QUE DESARROLLARON PREECLAMPSIA

	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNO	4	3.9%
FACTOR DE RIESGO	99	96.1%
TOTAL	103	100%



FACTORES DE RIESGO PRESENTES EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO



En este estudio, se tomó como punto de corte un INL de 2.15 para predicción de preeclampsia, observándose que a mayor edad gestacional es mayor el porcentaje de pacientes con INL mayor a 2.15, tanto en pacientes que desarrollaron preeclampsia, como en aquellas que no la desarrollaron.

INL >2.15 POR TRIMESTRE EN PACIENTES QUE NO DESARROLLARON PREECLAMPSIA

	< 2.15	>2.15	SD	Total
1er Trimestre	39	116	100	255
2do Trimestre	21	162	72	255
3er Trimestre	30	183	42	255

SD: Pacientes con ausencia de biometría en algún trimestre

INL >2.15 POR TRIMESTRE EN PACIENTES QUE SI DESARROLLARON PREECLAMPSIA

	< 2.15	>2.15	SD	Total
1er Trimestre	18	44	71	103
2do Trimestre	11	71	21	103
3er Trimestre	5	88	10	103

Debido a que con un INL mayor a 2.15 en el primer y segundo trimestre no se obtuvieron datos estadísticamente significativos para predicción de preeclampsia, se realizó un análisis estadístico de la base de datos con 4 diferentes puntos de corte para comparar los resultados obtenidos y poder determinar si alguno de ellos puede ser utilizado como predictor de preeclampsia.

A continuación únicamente se muestran aquellos resultados obtenidos en el tercer trimestre, ya que fueron los que mostraron valor estadísticamente significativo.

Se observa que a medida que incrementa el valor de INL menor es la cantidad de pacientes que presenta un índice mayor al punto de corte.

COMPARACIÓN DEL PORCENTAJE OBTENIDO CON 4 PUNTOS DE CORTE DE INL EN EL TERCER TRIMESTRE EN PACIENTES QUE DESARROLLARON PREECLAMPSIA

PORCENTAJE			PORCENTAJE		
	PACIENTES	VÁLIDO		PACIENTES	VÁLIDO
INL < 2.15	5	5.4 %	INL < 3.5	32	34.4 %
INL > 2.15	88	94.6 %	INL > 3.5	61	65.6 %
SD	10		SD	10	
TOTAL	103	100 %	TOTAL	103	100 %

PORCENTAJE			PORCENTAJE		
	PACIENTES	VÁLIDO		PACIENTES	VÁLIDO
INL < 4.0	35	37.6 %	INL < 4.5	37	39.8 %
INL > 4.0	58	62.4 %	INL > 4.5	56	60.2 %
SD	10		SD	10	
TOTAL	103	100 %	TOTAL	103	100 %

SD: Pacientes con ausencia de biometría en algún trimestre

Se realizaron tablas bivariadas con los 4 puntos de corte para INL establecidos en donde se observó que de las 103 pacientes que desarrollaron preeclampsia, 94.6% presentaron un INL >2.15 en el tercer trimestre, siendo este el mayor porcentaje obtenido en comparación con el resto de los puntos de corte.

Se utilizó χ^2 de Pearson como prueba estadística, mostrando a continuación los valores obtenidos en el tercer trimestre en cada uno de los puntos de corte, observándose en la tabla 1.1 que a partir de un valor de INL >3.5 el valor de p es más cercano a 0.}

De igual manera en la tabla 1.2 se demuestra que con valor de INL >4.0, la amplitud del intervalo de confianza es menor, por lo que este es el más preciso.

χ^2 DE PEARSON POR PUNTO DE CORTE EN EL TERCER TRIMESTRE

	>2.15	>3.5	>4.0	>4.5
CHI CUADRADA	0.28	0.01	0.01	0.01

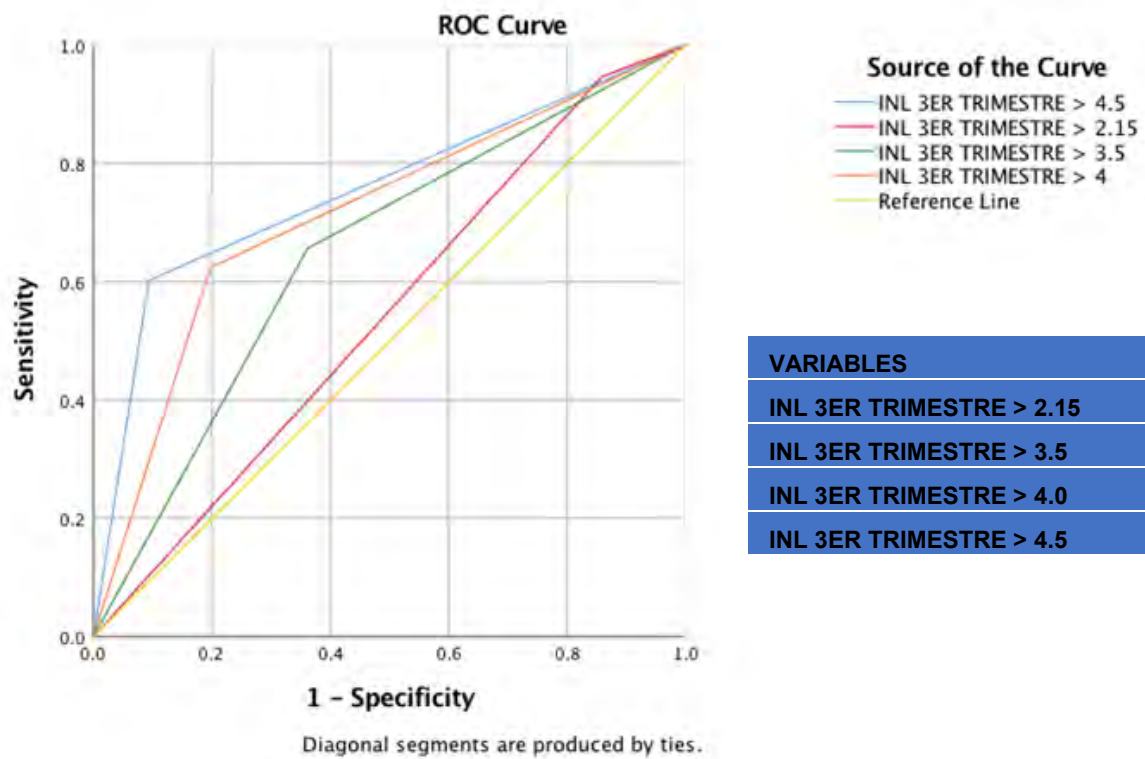
RIESGO ESTIMADO PARA PREECLAMPSIA EN EL TERCER TRIMESTRE

95% DE INTERVALO DE CONFIANZA

ODDS RATIO PARA DESARROLLO DE PREECLAMPSIA

	VALOR	INFERIOR	SUPERIOR
>2.15	2.620	1.049	6.540
>3.5	1.856	1.377	2.500
>4.0	2.133	1.629	2.794
>4.5	2.278	1.767	2.935

SE REALIZARON CURVAS ROC CON LOS SIGUIENTES RESULTADOS



DISCUSIÓN

Tras realizar un análisis de los resultados obtenidos tenemos lo siguiente:

Se incluyeron 358 pacientes procedentes de 3 hospitales pertenecientes al sistema de salud de Petróleos Mexicanos. El 80.1 % del total, procedentes del Hospital Central Norte.

De las 358 pacientes incluidas en el estudio, se tuvo evidencia de que 103 de ellas desarrollaron preeclampsia, todas ellas durante el embarazo. Ninguna de las pacientes mencionadas desarrollo dicha patología en el puerperio.

Del 100% de las pacientes incluidas en el estudio, 70.1% presento algún factor de riesgo para desarrollo de preeclampsia. La multiparidad ocupó el primer lugar en frecuencia, seguido de la nuliparidad y en tercer la diabetes gestacional. Una vez analizados los datos, se observa que ningún factor de riesgo de los incluidos en este estudio, demostró por si solo predisponer en mayor porcentaje al desarrollo de preeclampsia.

Se observa que el INL incrementa a medida que avanza la edad gestacional, tanto en pacientes que desarrollaron preeclampsia como en aquellas que no desarrollaron dicha complicación.

Una vez realizado el análisis estadístico con un valor de $INL > 2.15$ por trimestre se demuestra que no es útil como predictor de preeclampsia en el primer y segundo trimestre, únicamente muestra resultados estadísticamente significativos en el tercer trimestre.

Se observó que en el 94.6% de pacientes de que desarrollaran preeclampsia tenían un $INL > 2.15$ en el tercer trimestre, sin embargo a pesar de ello, se observó que con este punto de corte, se captaba una cantidad considerable de pacientes, que no desarrollaron la enfermedad, por lo que se realizó el análisis estadístico de la base de datos con 4 diferentes puntos de corte ($INL > 2.15$, $INL > 3.5$, $INL > 4.0$, $INL > 4.5$), observándose que a partir de un valor de $INL > 4.0$ en el tercer trimestre, tanto la sensibilidad como la especificidad incrementan. Es importante mencionar que los resultados obtenidos con un $INL > 4.5$, no difieren significativamente con respecto a los obtenidos con un $INL > 4.0$, por lo que este último valor es el ideal para ser aplicado como prueba de tamizaje.

CONCLUSIÓN

Los estados hipertensivos asociados al embarazo son una causa importante de mortalidad materna a nivel mundial. En este estudio se observa que el porcentaje de pacientes embarazadas que desarrollaron preeclampsia corresponde a un 28.7%, el cual se encuentra muy por arriba del porcentaje nacional, por lo que la población derechohabiente del sistema de Salud de Petróleos Mexicanos se considera de alto riesgo para desarrollar esta complicación.

Una vez realizado el análisis estadístico de los datos obtenidos del expediente electrónico de 358 pacientes, se concluye que un índice neutrófilo >4.0 en el tercer trimestre puede ser utilizado como predictor de preeclampsia.

Actualmente no existen marcadores bioquímicos que sean efectivos predictores de preeclampsia en el primer trimestre, y, aquellos que muestran una mayor sensibilidad y que pueden ser utilizados en el segundo trimestre no se encuentran disponibles en todas las unidades hospitalarias, por lo que un índice neutrófilo/linfocito >4 detectado en una paciente con o sin factores de riesgo para desarrollar estados hipertensivos asociados al embarazo en el tercer trimestre puede ser considerada como una paciente de alto riesgo para presentar dicha complicación, ameritando un seguimiento más estrecho durante el control prenatal.

Una oportunidad de mejora en el estudio es el establecimiento puntual de las citas de control prenatal y laboratorio para corroborar que la biometría hemática que corresponde a determinado trimestre sea tomada al inicio del mismo y en ausencia de proceso infeccioso de cualquier naturaleza.

El marcador ideal es aquel que sea eficaz como predictor en el primer trimestre ya que nos daría la oportunidad de realizar un tamizaje en todas las pacientes que acuden a control prenatal y emprender acciones preventivas en etapas tempranas de la gestación, reduciendo así la mortalidad materna secundaria a esta complicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martinez D, Beltran A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016; 36(4):397-403.
2. Jim B, Karumanchi A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Seminars in Nephrology*. 2017; 37(4): 386-397.
3. Gómez LM. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia: update. *Rev. Peru. Ginecol. Obstet*. 2014; 60 (4): 321-332.
4. Pacheco J. Introducción al simposio sobre preeclampsia. *Rev. Peru. Ginecol. Obstet*. 2017;63(2): 199-206.
5. Herraiz I, López AE, Gómez PI, Escribano D, Galindo A. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt/ PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagn Prenat*.2011; 22(2): 32-40.
6. Itami ME, Jiménez R, De Haro R. Factores vasculares implicados en la preeclampsia. *Rev de la Facultad de Medicina UNAM*.2013; 56 (2): 18-24.
7. Camacho CP, Gerson R, Góngora M, López M. Asociación del índice neutrófilo- linfocito y el estadio clínico en el diagnóstico inicial del melanoma. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016; 15 (5): 268- 277.
8. Noroña C. Preeclampsia: la era de los marcadores bioquímicos. *Rev Cient Cienc Méd*. 2014; 17 (2): 32-38.
9. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención, Secretaría de Salud, 09/03/2017.
10. Disponible en:
11. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
12. Goulopoulou S, Davidge S. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends in Molecular Medicine*. 2015; 21 (2): 88-97.
13. Hernández JA, Espino S, Estrada A, Nares MA, Ortega V, Mendoza SA, et. al. Instrumentos de la Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia y eclampsia en el embarazo, parto y puerperio. *Perinatol Reprod Hum*. 2013; 27 (4): 262-280.
14. Ethier JL, Desautels DN, Templeton AJ, Oza A, Amir E, Lheureux S. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio pronostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A sistematic review and meta – analysis. *Gynecologic Oncology*. 2017; 145: 584-594.
15. Nam K, Kwon H, Jeong H, Park J, Kim S, Jeong S. High neutrophil to lymphocyte ratios predict intracranial atherosclerosis in a healthy population. *Atherosclerosis*. 2018; 269: 117-121.
16. Akboga YE, Bektas H, Anlas O. Usefulness of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in predicting the presence of cerebral venous

- sinus thrombosis and in hospital major adverse cerebral events. Journal of the Neurological Sciences. 2017; 380: 226-229.
17. Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, Genc A, Genc E, Cansiz A, et.al. Neutrophil- lymphocyte and platelet- lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. Psychiatry Research. 2015; 228:925-927.
 18. Escobar JE. Índice neutrófilo/linfocito como predictor de preeclampsia. Universidad Privada Antenor Orrego. 2016:1-44
 19. Phyllis A, Sibai B, Lockwood CJ, Barss V. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. Update May 2018
 20. Norwitz E, Lockwood CJ, Barss V. Preeclampsia: Management and prognosis. Update Jun 2018
 21. Karumanchi NA, Berghella V, Barss V. Preeclampsia: Pathogenesis. Update Jun 2018