

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO
COMPORTAMIENTO DE MARCADORES INFLAMATORIOS
HEMATOLÓGICOS EN GESTANTES CON PREECLAMPSIA

AUTORA

Justina Ana Paulita Jacinto Merino

ASESOR

Dr. Cesar Regalado Vargas

PIURA - PERÚ

2019

DEDICATORIA

Dedicada con todo mi amor a nuestro Padre Celestial creador y dueño de nuestro destino, por guiar mi camino y llenarme de bendiciones. A mi madre Elizabeth y mi hermano Engels por su confianza, empuje y enormes sacrificios para lograr mis metas. A mis ángeles en el cielo Anita y Jota, a quien les debo su tiempo y ayuda en gran parte de mi carrera, a mi linda familia Merino Huamán, mis tíos queridos que son el vivo ejemplo de apoyo y fuerza, porque siempre somos un solo equipo.

LA AUTORA

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital José Cayetano Heredia Piura, por facilitarme el acceso a la revisión de historias clínicas y poder continuar con mi investigación.

A mi asesor Dr. Cesar Regalado Vargas por su disposición de tiempo, paciencia y apoyo académico para realizar este proyecto.

A mi familia por brindarme el apoyo moral y económico para lograr concluir mi carrera profesional.

A mis asesores Dr. Nelson Navarro Jiménez, Dra. Victoria Ramírez Coronado, Dr. Víctor Serna Alarcón por sus observaciones acertadas, su disposición de tiempo para hacer posible este proyecto.

LA AUTORA

RESUMEN

Introducción: El incremento de la preeclampsia (PE) en la gestación, suele ser frecuente; debido a que su severidad se asocia con la mortalidad materna, es imprescindible comprender el comportamiento de diferentes marcadores que ayuden a predecirla. **Objetivo:** Conocer el cambio de comportamiento de los marcadores inflamatorios hematológicos en gestantes con PE atendidas en el Hospital III José Cayetano Heredia, 2014-2018. **Método:** Estudio de pruebas diagnósticas con revisión de los datos de 188 mujeres con PE, considerándose el hematocrito, además del cálculo del índice neutrófilo/linfocito (INL) e índice plaqueta/linfocito (IPL) del hemograma de ingreso. Se determinó el área bajo la curva ROC del mejor punto de corte y se calculó el OR ajustado por análisis multivariado estableciendo el riesgo de severidad de forma independiente. **Resultados:** el INL y el hematocrito fueron mayores en las gestantes con PE severa (5.4 vs 3.7 y 34.3% vs 33.8%, respectivamente), mientras el IPL fue menor en dichas pacientes (93.6 vs 128.7); así mismo, los puntos de corte fueron 4, 36% y 108, respectivamente. El $INL \geq 4$ obtuvo el mayor área bajo la curva (0.711). Tanto el $INL \geq 4$ y el $IPL < 108$ fueron marcadores independientes de PE severa en el análisis multivariado (ORa: 26.28 y 10.34, respectivamente) **Conclusión:** el INL y hematocrito sufren un incremento y el IPL disminuye en las gestantes con PE severa.

Palabras clave: preeclampsia severa, marcador, índice neutrófilo-linfocito, hematocrito, índice plaqueta-linfocito.

ABSTRAC

Introduction: Preeclampsia (PE) is one of the most frequent pathologies during pregnancy, because its severity is associated with maternal mortality, it is essential to understand the behavior of different markers that help predict it.

Objective: To know the behavioral change of the hematological inflammatory markers in pregnant women with PE attended in Hospital III José Cayetano Heredia, 2014-2018. **Method:** Study of diagnostic tests in which 188 clinical histories of patients with PE were reviewed, considering the hematocrit, in addition to the calculation of the neutrophil / lymphocyte index (INL) and platelet / lymphocyte index (IPL) of the haemogram of admission. The area under the ROC curve of the best cut-off point was determined and the adjusted OR was calculated by multivariate analysis establishing the risk of severity independently.

Results: the INL and the hematocrit were higher in pregnant women with severe PE (5.4 vs 3.7 and 34.3% vs 33.8%, respectively), while the IPL was lower in these patients (93.6 vs 128.7); likewise, the cut points were 4, 36% and 108, respectively. The $INL \geq 4$ obtained the largest area under the curve (0.711). Both the $INL \geq 4$ and the $IPL < 108$ were independent markers of severe PE in the multivariate analysis (ORa: 26.28 and 10.34, respectively) **Conclusion:** the INL and hematocrit undergo an increase and the IPL decreases in pregnant women with severe PE.

Key words: severe preeclampsia, marker, neutrophil-lymphocyte index, hematocrit, platelet-lymphocyte index.

ÍNDICE

	PAGINA
PORTADA	i
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE	vii
I. INTRODUCCION	1
II. MATERIALES Y METODOS	9
III. RESULTADOS	15
IV. DISCUSIÓN	22
V. CONCLUSIONES	28
VI. RECOMENDACIONES	29
VII. REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS	30
VIII. ANEXOS	
ANEXO 01: Hoja de recolección de datos	37

I. INTRODUCCION

1.1 MARCO TEORICO

La preeclampsia (PE) exhibe un incremento en la presión arterial, además de proteinuria, debido a la amplia disfunción endotelial de la circulación materna. (1, 2). Esta entidad es de sumo cuidado y control en la gestante, pues incrementa la tasa de mortalidad materna antes, durante y después del embarazo (3).

La ACOG define la PE como hipertensión (mayor a 140/90mmHg) con proteinuria (superior a 300 mg en 24 horas) en gestantes con más de 20 semanas. La PE con signos de severidad se presenta si la presión sistólica y diastólica es de 160mmHg y 110mmHg o superior, respectivamente, la que debe obtenerse en dos mediciones separadas por lo menos de 4 horas con la paciente en reposo, así mismo también será considerada la severidad si presenta recuento de trombocitos menor a 100000 cel/uL, o presenta algún grado de disfunción hepática, renal, cerebral o visual, o edema pulmonar (4).

Según la OMS ésta patología afecta entre el 3 y 5% de los embarazos en todo el mundo (5) y es responsable del 12% de todas las muertes maternas (6). Además es la primera causa de fallecimiento materno en Latinoamérica con una tasa del 25,7% (7).

En el Perú, según la Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud, la PE presenta una incidencia que va desde el 10 al 15%(8) y es la segunda causa de muerte materna, culpable del 31% del global de mortalidad materna (9).

Según la DIRESA – Piura, en el 2017 se reportaron 30 casos de muertes maternas, siendo los trastornos hipertensivos del embarazo el 33%, ocupando el segundo puesto en cuanto a mortalidad materna se trata, (50).

En el Hospital José Cayetano Heredia en el 2017 de las 2084 gestantes, 340 ingresaron por PE, la mayoría con una EG de 37 – 41 semanas (50.7%) al momento del diagnóstico, primigestas (41.4%), siendo el 71.5% preeclampsia con signos de severidad, la culminación del embarazo fue de 82% por cesárea y 17.9% por parto vaginal (51).

La patogenia de la PE aún no se ha dilucidado por completo. Se han sugerido mecanismos múltiples en donde no solo participa la cascada inflamatoria o la disfunción endotelial clásicas, sino que se agrega el aspecto inmunológico y genético (12). Así mismo, existe una amplia evidencia de que la activación de la inflamación se considera un contribuyente importante en la patogénesis de la preeclampsia (13). Durante el embarazo normal, se activan los sistemas inmunes innatos que posteriormente estimularían la respuesta inflamatoria materna. En la PE, esta respuesta se potencia y produce una reacción inflamatoria

intravascular más generalizada, la que activa sistemas leucocitarios intravasculares, de coagulación y del complemento (11).

Es esta respuesta inflamatoria excesiva que causa un cambio en los parámetros bioquímicos, a diferencia de los cambios esperados en la gestación normal, dentro de ellos la mayor variación se produce en las plaquetas y neutrófilos, además del eje de coagulación, los que participan en respuesta al daño endotelial (10, 12), además de la activación de los sistemas inmune innato y adaptativo (13). El resultado es la iniciación y amplificación de las cascadas proinflamatorias (14, 15). Al respecto, debemos recordar que el embarazo es un estado inflamatorio controlado, por lo que atribuye a la respuesta inflamatoria sistémica excesiva como la base de las manifestaciones clínicas en la PE, sin embargo las causas de esta respuesta inflamatoria en el embarazo normal y la PE aún no se han aclarado por completo (16).

Las complicaciones y las patologías asociadas a la PE son las principales causas de morbilidad materna y fetal(17), tales como la prematuridad, o una disminución del crecimiento fetal (12, 18), las convulsiones (eclampsia)(19), síndrome de hemólisis, alteración hepática y trombocitopenia (síndrome de HELLP), desprendimiento prematuro de placenta, o edema pulmonar, entre otros(18, 20). Aunque ampliamente estudiados, los factores más representativos son la nuliparidad, edad materna avanzada (15, 21), gestaciones múltiple, antecedentes de preeclampsia (22), obesidad, diabetes mellitus, trastornos del tejido conjuntivo, tabaquismo y raza

afroamericana, la búsqueda de factores continúa siendo motivo de investigación (22, 23).

Como se mencionó, a pesar de que no se conoce una causa definitiva de PE, es probable que esté relacionada con una serie de factores. La hiperreactivación de las células inflamatorias y las respuestas inmunológicas de los neutrófilos y los linfocitos conducen a la disfunción endotelial (24). Al respecto, se han realizado estudios en donde cambios en los valores de los parámetros hematológicos, tales como el índice neutrófilos/linfocitos (INL), Índice plaquetas/linfocitos (IPL) y otros, se conocen como marcadores de respuesta inflamatoria sistémica (SIR) (25), y que actualmente se encuentran en investigación como predictores de PE, con resultados positivos (26-28) y negativos (29-31).

Forget P, et al (Bélgica, 2017), realizaron un estudio prospectivo sobre 413 personas adultas e identificaron que los valores normales de INL en una población adulta no geriátrica de buen estado de salud se encuentran entre 0,78 y 3,53(36). Aunque en la gestación este valor suele aumentar a más de 4, sin embargo hasta el momento no se ha obtenido un consenso sobre un valor normal en embarazadas (28, 31).

M. Salazar (Colombia 2017) realizó un estudio de predicción donde se seleccionaron pacientes que consultaron a la Clínica Universitaria Colombia en el periodo transcurrido entre el 2015-2017 conformando dos grupos de análisis. Se calcularon los Índice neutrófilos/linfocitos y

plaquetas/linfocitos a partir de los hemogramas realizados en el primer trimestre del embarazo y se analizó su asociación con la aparición de preeclampsia con o sin criterios de severidad. Al realizar la comparación de los índices, entre los dos grupos no se encontraron diferencias significativas entre las medianas de INL ($p=0.368$), ni en IPL ($p=0.608$). La capacidad de predicción de preeclampsia severa que se encontró con el INL, mostro un área de predicción no significativa del 50.9% para preeclampsia ($p= 0,819$, IC 95%: 43.4-58.4%) y el IPL un área de predicción no significativa de 54.6% para preeclampsia severa ($p=0,235$, IC 95%: 47,2 – 62.0%). Se orienta al hecho en que los próximos estudios deben ser enfocados en semanas específicas de la gestación, entendiendo que puede haber un comportamiento diferente dependiendo de la semana de gestación que se realice la prueba.

1.2 ANTECEDENTES

Yucel B (Turquía, 2017), realizaron un estudio tipo cohorte retrospectivo sobre 219 pacientes con PE, de los cuales 82 tenían PE severa, analizaron la utilidad del INL, IPL y VPM, como predictores de severidad en preeclampsia. En los resultados mostrados, no encontraron diferencia significativa entre los puntajes de ambos grupos, así mismo el área bajo la curva de los 3 parámetros fue no significativa ($p>0.05$), concluyendo que dichos marcadores pueden ser usados en la predicción de severidad de PE severa (32).

Kurtoglu E, et al (Turquía, 2015), luego de realizar un estudio retrospectivo determinó que el INL es más alto en mujeres con PE severa ($p=0.023$), en comparación con quienes padecen PE no severa (27).

Yavuscan A, et al (Francia, 2014), quien luego de aplicar un estudio de pruebas diagnósticas el INL fue superior en mujeres con PE severa, aunque no fue un predictor independiente de dicha condición ($p=0.721$) (28).

Kirbas A, et al (Turquía, 2015), luego de realizar un estudio de casos y controles, que incluyó a 388 gestantes dentro de las que se encontraba el 30% con PE, determinó que el INL mayor a 4.01 predice la preeclampsia con una sensibilidad y especificidad del 79.1 y 38.7%, respectivamente (33).

Oylumlu M, et al (Estados Unidos, 2014), luego de realizar un estudio de pruebas diagnósticas sobre la base de 108 gestantes divididas según la presencia de preeclampsia, encontraron un aumento del INL en los casos (7.3 vs 3.1), resultando en un predictor independiente cuando era mayor o igual a 4.1, con sensibilidad del 79.6% y especificidad del 83% (26).

Con respecto al hematocrito, Malqui M (Tujillo-Perú, 2018), en su investigación retrospectiva revisó 170 historias clínicas con PE, de las cuales 85 tenían PE severa, en su investigación las gestantes con preeclampsia severa tuvieron un valor promedio de hematocrito más alto, y esto se asoció significativamente con la severidad (OR=17, p =0.001), concluyendo que valores de hematocrito por encima del 36% se asocian con la presentación severa de preeclampsia (34).

Escobar J (Trujillo-Perú, 2016), precisó el objetivo de analizar los diferentes marcadores hematológicos en la severidad de la PE, para lo cual puso en marcha un estudio de pruebas diagnósticas con gestantes con PE y PE severa, donde el INL de las últimas fue superior (5.39 vs 2.82; p < 0,001), determinando que el INL mayor o igual a 4.05 presentaba sensibilidad del 85.7% y especificidad del 89.2% para PE severa, concluyendo que el INL es un marcador hematológico sencillo de PE severa (35).

Kim M, et al (2018), con el objetivo de investigar la efectividad del índice plaquetas/linfocito (ILP) en mujeres con PE y como un marcador diagnóstico y pronóstico de la PE, llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre 417

gestantes normales, 126 con PE sin signos de severidad y 227 con signos de severidad, obteniendo como resultado que en las gestantes normales el valor del ILP fue de 160.8, en PE sin signos de severidad fue de 130.3 y en la PE severa fue de 109.1, objetivando una disminución significativa de dicho índice conforme se progresa a la severidad de la PE ($p < 0.001$), así mismo determinaron el punto de corte óptimo de $ILP \leq 116$, el cual arrojó un área bajo la curva de 0.759 y un aumento del riesgo de severidad de 3.47 veces ($p < 0.001$), concluyendo que el ILP es un parámetro de fácil acceso y puede ser usado como un marcador útil para la predicción de la PE severa.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Tomando en cuenta las complicaciones de la preeclampsia tanto para la madre como para el feto, resulta de importancia poder identificar a tiempo esta patología, en este sentido los parámetros hematológicos como el índice neutrófilo/linfocito, índice plaqueta/linfocito y hematocrito pueden ser de utilidad, pues hasta el momento los reportes son controversiales, los resultados servirán de apoyo a las investigaciones previas, para identificar a la gestante en riesgo y realizar un diagnóstico oportuno y tratamiento inmediato, previniendo complicaciones y disminuyendo la morbimortalidad materna y fetal.

1.4 PROBLEMA

¿Cuál es el comportamiento de los marcadores inflamatorios hematológicos en gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital III José Cayetano Heredia durante el periodo 2014-2018?

1.5 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer el cambio de comportamiento de los marcadores inflamatorios hematológicos en gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital III José Cayetano Heredia durante el periodo 2014-2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta/linfocito y hematocrito en gestantes con diagnóstico de preeclampsia.
- Conocer el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta/linfocito y hematocrito en gestantes con diagnóstico de preeclampsia.
- Determinar el mejor punto de corte y el área bajo la curva del índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta/linfocito y hematocrito en gestantes con diagnóstico de preeclampsia.

1.6 HIPÓTESIS

El comportamiento de los marcadores inflamatorios hematológicos presenta cambios en gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital III José Cayetano Heredia durante el periodo 2014-2018.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **POBLACIÓN OBJETIVO:** Gestantes atendidas en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital III José Cayetano Heredia Piura.
- **POBLACIÓN ACCESIBLE:** Gestantes atendidas en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital III José Cayetano Heredia Piura entre los años 2014 y 2018.

2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Gestantes que ingresen con diagnóstico de preeclampsia, ya sea con signos o no de severidad con edad gestacional mayores de 20 semanas, sin importar paridad atendidas en el Hospital III José Cayetano Heredia Piura entre los años 2014 y 2018.
- Gestantes que presenten en su historia clínica hemograma completo de ingreso para determinar las variables en estudio atendidas en el Hospital III José Cayetano Heredia Piura entre los años 2014 y 2018.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes gestantes con comorbilidades que alteren los parámetros linfocitarios: TBC, VIH, hepatitis crónica, leucemia, sepsis. atendidas en el Hospital III José Cayetano Heredia Piura entre los años 2014 y 2018
- Gestantes que han desarrollado eclampsia, síndrome de HELLP o coagulación intravascular diseminada atendidas en el Hospital III José Cayetano Heredia Piura entre los años 2014 y 2018
- Gestantes transferidas hacia otros nosocomios y sin seguimiento de evolución atendidas en el Hospital III José Cayetano Heredia Piura entre los años 2014 y 2018

2.3 MUESTRA

- **UNIDAD DE ANÁLISIS**

Hoja de recolección de datos (ANEXO 01)

- **TAMAÑO MUESTRAL**

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizaron los datos de un estudio previo en donde el punto de corte de 4.05 para el INL, obtuvo una sensibilidad del 85.7% como predictor de severidad en pacientes con preeclampsia (39).

$$n_0 = \frac{(Z)^2 P(1 - P)}{E^2}$$

Dónde:

Z= 1.96; IC: 95%; P= 85.7%; E= 5%

Luego:

n= 188

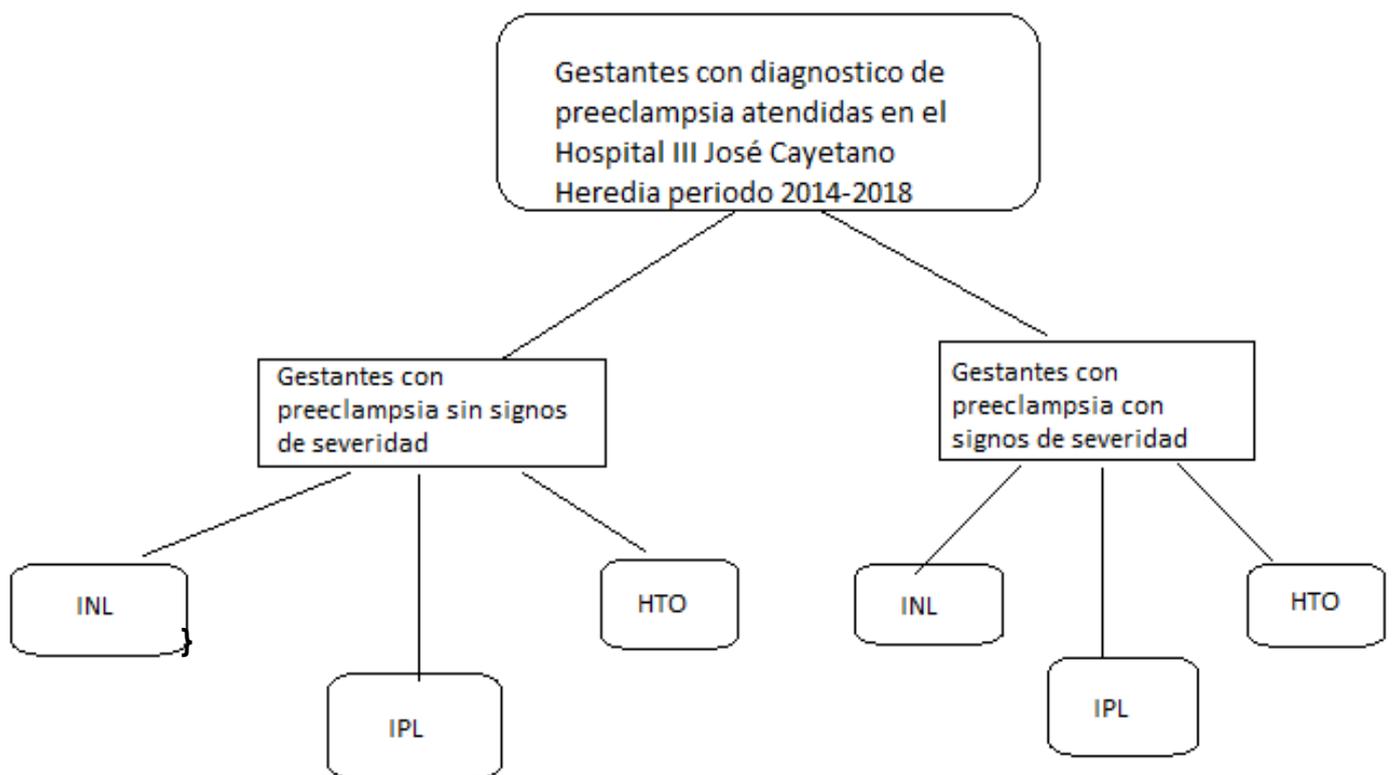
Por lo que, el tamaño muestral fue de 188 pacientes con preeclampsia.

- **Tipo de muestreo:** aleatorio simple.

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo, nivel y diseño de estudio: observacional, analítico, de pruebas diagnósticas

- **Según la intervención del investigador:** observacional
- **Según la secuencia del estudio:** Transversal
- **Según periodo de captación de información:** Retrospectivo
- **Según análisis y alcance de resultados:** Analítico



INL: índice neutrófilo/linfocito; **IPL:** índice plaqueta/linfocito; **Hto:** hematocrito.

2.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Indicador
Variable Independiente			
Índice Neutrófilo/Linfocito	Razón obtenida de la división del total de neutrófilos por el total de linfocitos del hemograma de ingreso consignado en la historia clínica (31).	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4.05 • < 4.05
Hematocrito alto	Valor absoluto del hematocrito obtenido en el hemograma de ingreso de la gestante.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • $>36\%$ • $\leq 36\%$
Índice plaqueta/linfocito	Razón obtenida de la división del total de plaquetas por el total de linfocitos del hemograma de ingreso consignado en la historia clínica (36).	Cualitativa Nominal dicotómica	---
Variable Dependiente			
Preeclampsia severa	Diagnóstico médico de preeclampsia con signos de severidad, consignado en historia clínica(4)	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO

2.6 PROCEDIMIENTO

- 1 Se solicitó autorización a la Facultad de Medicina-UPAO para ejecutar el proyecto, así como también al Hospital en mención para poder pesquisar el sistema informático y archivo de historias clínicas del servicio de gineco-obstetricia.
- 2 Primero se ubicaron a todas las gestantes con PE dentro del rango de años estipulados 2014-2018.
- 3 Posteriormente se procedió a revisar dentro de cada historia clínica y se buscó a las gestantes con diagnóstico de PE sin signos de severidad y con signos de severidad, que posean hemograma completo correspondiente al ingreso.
- 4 Se corroboró el diagnóstico de preeclampsia de ambos grupos en la historia clínica de acuerdo a las definiciones de la ACOG.
- 5 Se determinó el comportamiento de los INL, IPL y hematocrito en ambos grupos, según si la PE era con o sin signos de severidad.
- 6 Los datos se agregaron al Anexo 01, la cual reúne información de PA, edad en años, edad gestacional, paridad, diagnóstico de preeclampsia, proteinuria, transaminasas, creatinina, INL, IPL, Hto.

2.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. **Estadística descriptiva**: Se calculó los promedios y las medidas de dispersión, esto para la variable cuantitativa.
2. **Estadística analítica**: Los promedios de los valores de cada índice fue comparado entre cada grupo de preeclampsia sin signos de severidad y

con signos de severidad mediante T de Student para grupos independientes, aceptando diferencia significativa cuando $p < 0.05$.

Se determinó el punto de corte de cada índice y se calculó el área bajo la curva ROC. Luego se determinaron los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada índice.

Así mismo se obtuvo el riesgo mediante análisis bivariado de cada punto de corte, calculando el Odds ratio (significativo si mediante Chi-cuadrado, p era menos de 0.05), para posteriormente analizarlos de forma multivariada mediante regresión logística, obteniendo el Odds ratio ajustado de cada índice.

2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos recolectados no se presentan mediante nombres o identificación de las pacientes, reservándose únicamente para los fines de la investigación, así mismo se da fe de la veracidad de lo presentado, tal y cual se estipula en los documentos de la declaración de Helsinki (37), ley general de salud del Perú (38) y código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú (39).

III. RESULTADOS

En la tabla 1 se presente el análisis de las características generales, en donde se puede observar que hubo diferencia entre la edad gestacional la cual fue menor en las pacientes con preeclampsia severa ($p=0.001$), y en relación a la presión arterial sistólica (151.2 vs 140.9, $p<0.001$). Dentro de los marcadores hematológicos incluidos, el índice neutrófilo linfocito (5.4 vs 3.7) y el índice plaqueta/linfocito (93.6 vs 128.7) mostraron diferencia significativa ($p<0.05$), en donde el valor del INL era superior en las gestantes con preeclampsia severa y el IPL era menor en dicho grupo (Tabla 2)

El gráfico 1 muestra el análisis de la curva ROC, en donde se determinó que el mejor punto de corte del INL, hematocrito e IPL fueron de 4; 36% y 108, respectivamente, la mayor área bajo la curva fue obtenido por el $\text{INL} \geq 4$ (0.711), seguido del $\text{IPL} < 108$ (0.692), ambos significativos.

La tabla 3 muestra el rendimiento diagnóstico de los puntos de corte obtenidos en la curva ROC, en donde se observa que el $\text{INL} \geq 4$ obtuvo mejores resultados (sensibilidad: 69.4%, especificidad: 81.7%, VPP: 65.2% y VPN: 84.4%). Así mismo, la tabla 4 muestra que el riesgo de preeclampsia severa se presentó de forma significativa tanto con el $\text{INL} \geq 4$ (OR: 10.13), $\text{IPL} < 108$ (OR: 2.49) y hematocrito $> 36\%$ (OR: 2.52). Sin embargo, el análisis multivariado solo arrojó al $\text{INL} \geq 4$ (ORa: 26.28) e $\text{IPL} < 108$ (ORa: 10.34) como factores de riesgo independientes (Tabla 5).

Tabla 1. Análisis de las características generales de las pacientes ingresadas con preeclampsia divididas según la severidad.

	PREECLAMPSIA SEVERA		T Student	Valor p
	Si n = 62 $\bar{X} \pm DE$	No n = 126 $\bar{X} \pm DE$		
Edad (años)	29.6 ± 5.7	30.7 ± 7.1	1.074	0.284
EG (semanas)	35.9 ± 3.4	37.3 ± 2.0	3.400	0.001
Paridad	2.4 ± 1.3	2.4 ± 1.4	0.376	0.707
PAS (mmHg)	151.2 ± 17.3	140.9 ± 12.5	4.669	<0.001
PAD (mmHg)	92.3 ± 9.3	90.1 ± 13.7	1.181	0.239

EG: edad gestacional; **PAS:** presión arterial sistólica; **PAD:** presión arterial diastólica;

$\bar{X} \pm DE$: promedio ± desviación estándar.

Fuente: servicio de archivo del Hospital III José Cayetano Heredia. Piura

Tabla 2. Análisis de los marcadores hematológicos de las pacientes ingresadas con preeclampsia divididas según la severidad.

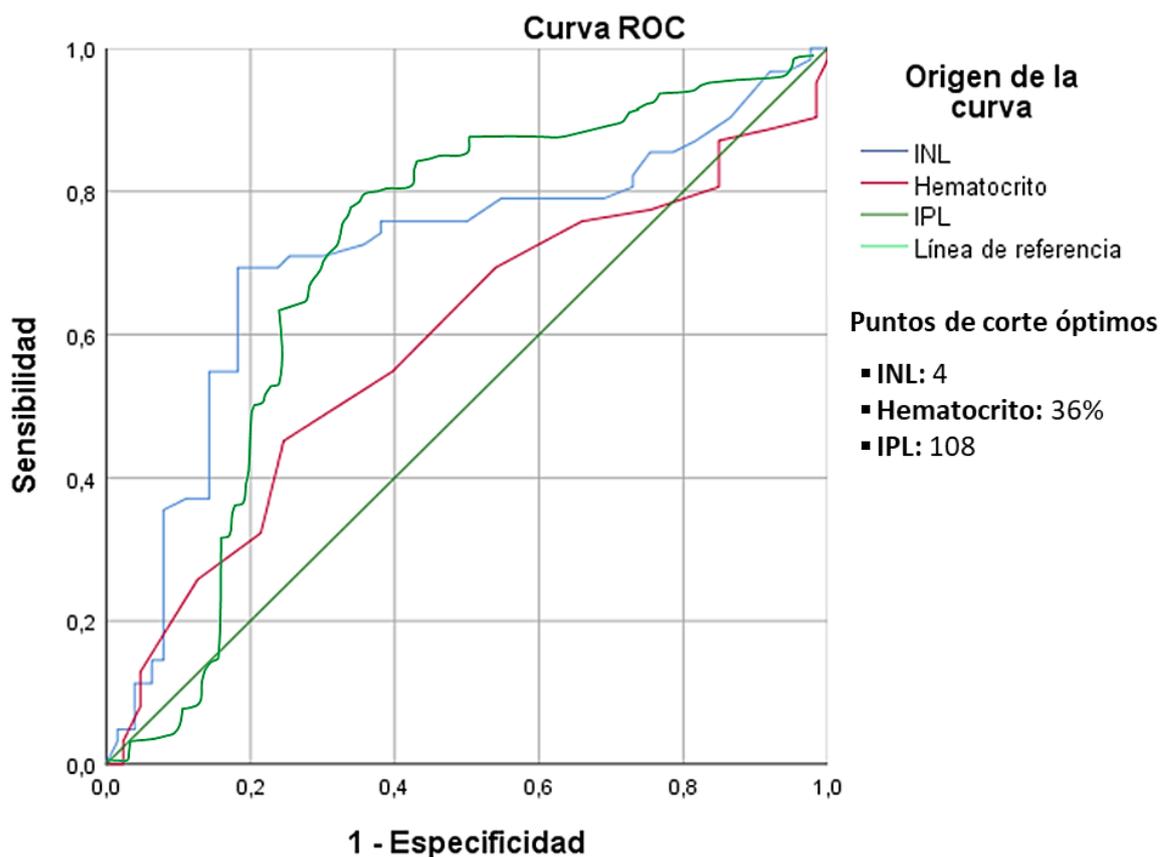
	PREECLAMPSIA SEVERA		T Student	Valor p
	Si n = 62 $\bar{X} \pm DE$	No n = 126 $\bar{X} \pm DE$		
INL	5.4 ± 3.1	3.7 ± 2.6	4.040	<0.001
Hematocrito (%)	34.3 ± 4.6	33.8 ± 3.9	3.400	0.472
IPL	93.6 ± 34.1	128.7 ± 80.6	3.287	0.001

INL: índice neutrófilo/linfocito; **IPL:** índice plaqueta/linfocito.

$\bar{X} \pm DE$: promedio ± desviación estándar.

Fuente: servicio de archivo del Hospital III José Cayetano Heredia. Piura

Gráfico 1. Curva ROC de los marcadores hematológicos en la severidad de la preeclampsia.



Análisis de la curva ROC de los marcadores hematológicos en la detección de la severidad de la preeclampsia.					
				IC 95%	
Marcador	Área	Error	Significancia	Min	Max
INL \geq 4	0.711	0.044	0.000	0.625	0.796
Hematocrito $>$ 36%	0.588	0.047	0.050	0.497	0.679
IPL $<$ 108	0.692	0.046	0.000	0.602	0.783

INL: índice neutrófilo/linfocito; IPL: índice plaqueta/linfocito.

Fuente: servicio de archivo del Hospital III José Cayetano Heredia. Piura

Tabla 3. Determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los marcadores hematológicos en la severidad de la preeclampsia.

	INL \geq4	Hematocrito >36%	IPL < 108
Sensibilidad	69.4	45.2	77.4
Especificidad	81.7	75.4	42.1
Valor predictivo positivo	65.2	47.5	39.7
Valor predictivo negativo	84.4	73.6	79.1

INL: índice neutrófilo/linfocito; **IPL:** índice plaqueta/linfocito.

Los resultados se expresan en porcentaje (intervalo de confianza).

Fuente: servicio de archivo del Hospital III José Cayetano Heredia.

Tabla 4. Análisis del riesgo de severidad de las pacientes con preeclampsia según los marcadores hematológicos.

	PREECLAMPSIA SEVERA		OR [IC95%]	Valor p
	Si 62 (%)	No 126 (%)		
INL \geq4				
Si	43 (69%)	23 (18%)	10.13 [5.01-20.49]	<0.001
No	19 (61%)	103 (82%)		
Hematocrito >36%				
Si	28 (45%)	31 (25%)	2.52 [1.32-4.81]	0.004
No	34 (55%)	95 (75%)		
IPL < 108				
Si	48 (77%)	73 (58%)	2.49 [1.24-4.97]	0.009
No	14 (23%)	53 (42%)		

INL: índice neutrófilo/linfocito; **IPL:** índice plaqueta/linfocito.

Fuente: servicio de archivo del Hospital III José Cayetano Heredia. Piura

Tabla 5. Análisis multivariado de los factores de riesgo de severidad de las pacientes con preeclampsia.

	Wald	ORa	IC 95%	Valor p
INL ≥ 4	38.43	26.28	9.35 - 33.85	<0.001
IPL <108	17.43	10.34	3.46 - 30.98	<0.001

ORa: Odds ratio ajustado, obtenido mediante la construcción de la regresión logística que incluyó INL ≥ 4 , IPL <108 y hematocrito >36%.

INL: índice neutrófilo/linfocito; **IPL:** índice plaqueta/linfocito.

Fuente: servicio de archivo del Hospital III José Cayetano Heredia. Piura

IV. DISCUSIÓN

La preeclampsia es una de las entidades de mayor cuidado dentro de la gestación, pues determina un riesgo de óbito y muerte materna, antes durante, y después del parto (2). Esto se incrementa de forma considerable cuando se habla de severidad de la PE, es así que en los últimos años se ha investigado a los factores relacionados con dicha progresión, sin embargo, debido a la fisiopatología se ha podido poner en marcha diferentes investigaciones que analicen otros marcadores, más sencillos como los hematológicos, los que presentan variación según la patogenia inflamatoria de la PE, aunque hasta el momento no existe una evidencia concisa de ello(12-15). Por lo tanto, la presente investigación se propuso analizar el comportamiento de dichos marcadores hematológicos en el contexto de la preeclampsia severa, en donde se supone, existe un incremento de toda la inflamación y activación celular.

En la tabla 1 se observa solo una diferencia entre la edad gestacional y la presión arterial sistólica, resultados esperables, pues en cuanto a la edad gestacional, los pacientes con PE severa habrían ingresado de menor edad gestacional debido a la severidad, pues dentro de las dos clasificación (PE de inicio precoz y tardío), la primera se vincula con mayor severidad del cuadro, mientras que la segunda es la más frecuente, con un mecanismo de producción más estudiado, y que en menor proporción llega a la severidad. En tanto la diferencia de presión arterial sistólica era esperable, pues se trata de dos grupos distintos, en el cual es la presión arterial la que marca la diferencia, por lo que el grupo de no severidad siempre sería menor a 160 mmHg. Esto indica que tanto el grupo de severidad como de no severidad son comparables

en cuanto a la edad materna y paridad, pero con mayor tendencia a la prematuridad.

En cuanto a los marcadores hematológicos, en primer lugar el INL, fue significativamente superior en las gestantes con PE severa (5.4 vs 3.7, $p < 0.001$), y como punto de corte se obtuvo lo reportado en la literatura, es decir el valor de 4, que arrojó un área bajo la curva significativa de 0.711 en el diagnóstico de PE con signos de severidad, presentando la mayor especificidad, valor predictivo positivo y negativo en comparación con el resto de marcadores (Tablas 2 y 3). Además, el riesgo de presentar PE severa era de 26.28 veces ($p < 0.001$), luego de ajustar el INL a los otros índices hematológicos (Tabla 5).

Yucel B, et al (32), luego de aplicar un estudio cohorte retrospectivo sobre 219 gestantes (81 de ellas con PE severa) mostraron que el INL se incrementaba de forma progresiva conforme la gravedad de la preeclampsia (3.94 vs 3.68). Por su parte, Serin S, et al (2016), quienes aplicaron un estudio retrospectivo sobre 30 gestantes normales, 37 gestantes con PE sin signos de severidad y 40 gestantes con PE severa, en quienes determinaron el INL de ingreso, observaron una diferencia significativa de dicho índice el cual fue mayor tanto en la PE y más aún en la PE severa (3.9 vs 4.8 vs 6.5, $p < 0.05$), siendo un marcador útil en la severidad de la PE(40). De manera similar, Akil M, et al (2015), al finalizar su estudio retrospectivo que consideró a gestantes normales, y con PE severa y no severa, concuerda que el INL se incrementa de forma significativa cuando se trata de gravedad (7.5 vs 6.2, $p < 0.001$), y que significaría un factor predictivo de severidad(41).

Para entender el rol del INL en la predicción de la PE y su severidad, se debe conocer que en su patogenia existe la invasión deficiente del citotrofoblasto en la pared uterina y las arterias espirales conduce a una reducción del flujo arterial utero-placentario y una perfusión inadecuada de la placenta, conduciendo a hipoxia y liberación de especies reactivas de oxígeno, incrementando el estrés oxidativo placentario y promoviendo la disfunción placentaria. Este estado hipóxico también induce inflamación a través liberando citocinas proinflamatorias, factores anti-angiogénicos y activación de neutrófilos y linfocitos(42). El INL representa el mediador inflamatorio no específico activo que inicia la primera línea de defensa (neutrófilos) y a los linfocitos que representan el componente regulador o protector de la inflamación, por ende, al existir una inflamación sistémica es probable el incremento de los neutrófilos y un consumo de linfocitos, logrando así un INL cada vez mayor.

En relación al hematocrito, este fue superior en las gestantes con PE severa (34.3 vs 33.8%), aunque no de forma significativa ($p=0.472$), el mejor punto de corte hallado fue concordante con la literatura en donde se observa un corte de 36%, que generó un área bajo la curva ROC de 0.588, no significativo. Así mismo si presentaban hematocrito mayor al 36% en el ingreso, incrementaba el riesgo de PE severa en 2.52 veces (Tablas 2, 3 y 4).

Malqui M (2018), luego de llevar a acabo un estudio de casos y controles que incluyó a 170 gestantes (85 con PE severa), utilizó el corte de 36% informando que el riesgo de PE severa era de 17 veces cuando el hematocrito era mayor de 36%; aunque este resultado es positivo como el hallado aquí, hay que resaltar que es superior, una de las razones probables es debido a que en el estudio de Malqui, no han calculado el punto de corte, además que no

realizaron el análisis multivariado, pues se observan diferentes variables intervinientes como la edad materna, antecedentes de PE severa, diabetes gestacional, obesidad, e incluso trombocitopenia, los cuales habrían influido sobre el valor del OR final si es que se hubiesen considerado(40).

Golboni F, et al, evidenciaron que el hematocrito era mayor en las gestantes afectadas por preeclampsia (37.7 vs 35.9%, $p < 0.001$); sin embargo el punto de corte que hallaron fue más alto (38%), aunque este les proporcionó un sensibilidad de 58.6%, y valor predictivo positivo de 33.7%, cercano a nuestros resultados, pudiendo explicar que no coincidieran de forma más cercana debido a que no utilizaron el hematocrito para predecir la severidad de la PE, y que su medición fue entre las 24 y 28 semanas, y en este estudio fue al ingreso hospitalario (al promediar las 35 semanas de gestación)(43). Así mismo Rodríguez H, et al, en su estudio retrospectivo, mostraron que el hematocrito en pacientes con preeclampsia severa era mayor que el grupo control, y que el 67% de casos de preeclampsia severa presentaron hematocrito mayor de 36%, con un odds ratio de 63.4 ($p = 0.003$) (44)

Aunque controversial, se expone que el efecto de la severidad de la preeclampsia sobre el hematocrito sería una tendencia hacia el incremento del valor, pero debido a una hemoconcentración, generada por la vasoconstricción debido a la activación del endotelio vascular (efecto directo del incremento de endotelina-1, y una disminución del óxido nítrico y prostaciclina) y por escape de plasma hacia tercer espacio, causado por un incremento en la permeabilidad de la misma(45). Otros autores mencionan que la disminución del volumen plasmático induce una alta concentración de hemoglobina disminuyendo así la circulación en la placenta desempeñando un papel

patógeno en el desarrollo de la preeclampsia, cerrando así el círculo en donde la hemoconcentración de la PE incrementa el hematocrito, y este aumento incrementa la severidad de la PE, por lo que el resultado final sería un hematocrito elevado durante la PE severa(46).

El IPL fue el único marcador que disminuyó significativamente en la severidad de la enfermedad (93.6 vs 128.7, $p=0.001$). El punto de corte óptimo fue de 108 con un área bajo la curva significativa de 0.692 ($p<0.001$), en donde quienes presentaban un valor menor de 108 tenían un riesgo ajustado de 10.34 veces de desarrollar PE severa ($p<0.001$), sin embargo el análisis del rendimiento diagnóstico fue menor que el INL, superándolo solo en la sensibilidad (77.4 vs 69.4%), por lo que es un buen marcador hematológico independiente de PE severa (Tablas 2, 3, y 5).

Yucel B, et al (2016), mostraron en su estudio de cohorte retrospectiva que el IPL era significativamente menor según el grupo de estudio tal como gestantes normales (IPL=102.2), con PE no severa (IPL=99.2) y PE severa (IPL=89.1), concluyendo que es un marcador útil en la discriminación de la severidad de la PE(32). Kim M, et al (2018), en su estudio analítico retrospectivo, también concuerdan con este estudio al indicar que a medida que se avanza hacia la severidad de la PE, el IPL es significativamente menor ($p<0.001$), además determinaron el punto de corte de 116, similar a lo reportado aquí (108), en donde la sensibilidad fue de 60.1, especificidad de 82.9, valor predictivo positivo 73.3 y negativo de 72.7%, superiores a lo encontrado con punto de corte de 108, aunque este resultado podría explicarse pues cuando el punto de corte aumenta se detectan más casos de severidad (por debajo del punto de corte), lo cual mejora el rendimiento diagnóstico(36).

Para explicar este fenómeno debemos entender otro de los grandes mecanismos de la PE. Esta se presenta cuando los neutrófilos activados se infiltran en el tejido vascular materno y se asocian con la inflamación vascular sistémica materna. A su vez, se activan los trombocitos, se genera una vasoconstricción, se produce un incremento en la resistencia vascular, progresa la disfunción endotelial y culmina en la isquemia. Así mismo, en el embarazo existe una producción de linfocitos Th2 que suprime a los Th1(47), mientras que en la PE hay un cambio de la respuesta inmunitaria hacia Th1, culpable de un estado hiperinflamatorio, sumándose a la disfunción endotelial con mayor activación intravascular no controlada de las plaquetas, consumiendo y provocando una disminución(48, 49). Esto explicaría porque el IPL disminuye en la severidad de la PE, pues al consumirse las plaquetas y al incrementarse los linfocitos (tipo Th1), el cociente tiende a disminuir significativamente.

Dentro de las limitaciones, se debe mencionar al modo de recolección de los datos; el estudio retrospectivo tiene la ventaja de un corto periodo de recolección de datos, así como un número más alto de variables incluidas y permitió abarcar todas las historias clínicas, aunque en algunas de ellas no se pudieron precisar las variables de estudio pues no están hechas específicamente para una investigación, lo cual llevó al descarte de algunos pacientes.

V. CONCLUSIÓN

- El INL y hematocrito sufren un incremento y el IPL disminuye en las gestantes con PE severa.
- El INL >4, IPL < 108 y Hto > 36%, presentaron una Sensibilidad (69.4, 77.4, 45.2) y Especificidad (81.7, 42.1, 75.4) respectivamente en la severidad de la preeclampsia.
- El INL >4, IPL < 108 y Hto > 36%, presentaron VPP (65.2, 39.7, 47.5) y VPN (84.4, 79.1, 73,6) respectivamente en la severidad de la preeclampsia
- El mejor punto de corte del INL, Hto, IPL fueron 4, 36% y 108 respectivamente, la mayor área bajo la curva fue obtenida por el INL >4 (0.711) seguido de IPL<108 (0.692) ambos significativos.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda ampliar la búsqueda de marcadores combinados que se relacionen con la fisiopatología de la PE y ayuden a predecir su severidad.
- Se recomienda incrementar el tamaño y variedad muestral mediante estudio multicéntrico.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peña E, Reyna E, Mejia J, Reyna N, Torres D, Santos J. Proteína C reactiva en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2016; 43: 7-11.
2. Al N, Aziz F, Fareed M, Tabassuma H. A Brief Overview of Preeclampsia. *J Clin Med Res.* 2014; 6(1): 1–7.
3. Amel A. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2017; 56: 593-8.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(5): 1122-31
5. Saleem S, McClure E, Goudar S, Patel A, Esamai F, Garces A, et al. A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low and middle income countries. *Bull. World Health Organ.* 2014; 92: 605-612.
6. Szpilbarg N, Damiano A. Expression of aquaporin-3 (AQP3) in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia. *Placenta.* 2017; 59: 57-60.
7. La Rosa M, Ludmir J. Manejo de la preeclampsia con elementos de severidad antes de las 34 semanas de gestación: nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia.* 2014; 60(4): 1-7.

8. Sánchez S. Análisis de la mortalidad materna en la Disa V Lima Ciudad. Periodo 2000-2004. Dirección de Epidemiología. Disa V Lima Ciudad. 2005.
9. Dirección General de Epidemiología. Ministerio de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Reporte Epidemiológico de la Mortalidad materna en el Perú 2012. 2013.
10. Red nacional de Epidemiología- DIRESA Piura. Situación Epidemiológica de la vigilancia de muerte materna .30-09-2017.
11. Dávalos M. Complicaciones Materno Perinatales de la Preeclampsia En Hospitalizadas De Gineco-Obstetricia Del Hospital III José Cayetano Heredia- Essalud-Piura Enero-Diciembre 2017. (Tesis para obtener el título medico cirujano). Universidad Nacional de Piura 2018.
12. Dogan K, Guraslan H, Senturk MB, Helvacioğlu C, Idil S, Ekin M. Can Platelet Count and Platelet Indices Predict the Risk and the Prognosis of Preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*. 2015; 34(4): 434-42
13. Quan L, Xu Q, Zhang G, Wu L, Xu H. An analysis of the risk factors of preeclampsia and prediction based on combined biochemical indexes. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2017; x(x): 1-4.
14. Ahn H, Park J, Gilman A, Kwak J. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 65(4): 377-94.
15. Jahantigha D, Mousavic M, Forghanid F, Reza M, Movahediniad S, Rezaeie M. Association between maternal circulating IL-27 levels and preeclampsia. *Cytokine*. 2017; S1043-4666(17): 30245-4.
16. M. Messerli, K. May, S.R. Hansson, H. Schneider, W. Holzgreve, S. Hahn, C. Rusterholz, Feto-maternal interactions in pregnancies:

- placental microparticles activate peripheral blood monocytes. *Placenta*. 2010; 31(2): 106-12.
- 17.** Perez A, Torres M, Khoury M, Illanes S. Innate immune system and preeclampsia. *Front Immunol*. 2014; 5(1): 244.
- 18.** Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia. *J Pregnancy*. 2012; 2012: 586578.
- 19.** Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev*. 2013; 71(1): S18-25.
- 20.** Hariharan N, Shoemaker A, Wagner S. Pathophysiology of hypertension in preeclampsia. *Microvasc Res*. 2016; 109(1): 34.
- 21.** Valenzuela F, Pérez A, Torres M, Correa P, Repetto G, Illanes S. Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. *Journal of Pregnancy*. 2012.
- 22.** Quan L, Xu Q, Zhang G, Wu L, Xu H. An analysis of the risk factors of preeclampsia and prediction based on combined biochemical indexes. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2017; xx: 1-4.
- 23.** Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou S. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; X(X): 1-9.
- 24.** Laresgoiti E, Gomez N, Olson D. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia *Hum. Reprod. Update*. 2010; 16(5): 510-24.
- 25.** Zhang W, Liu K, Hu G, Liang W. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory

- response markers in ovarian cancer patients *Tumour Biol.* 2015; 36(11): 8831-7.
- 26.** 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.
- 27.** Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study, *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(1): 97-9.
- 28.** Yavuzcan A, Caglar M, Ustun Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014; 85(3): 197-203.
- 29.** Kirbas A, Ersoy A, Daglar K, Dikici T, Biberoglu E, Kirbas O, et al. Prediction of preeclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9(11): 1-12.
- 30.** Abdullahi H, Osman A, Rayis D, Gasim G, Imam A, Adam I. Red blood cell distribution width is not correlated with preeclampsia among pregnant Sudanese women. *Diagn Pathol.* 2014; 9(1): 29-33.
- 31.** Kashanian M, Hajjarian M, Khatami E, Sheikhsari N. Evaluation of the value of the first and third trimester maternal mean platelet volume (MPV) for prediction of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3(4): 222-6.

32. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 7: 29-32.
33. Kirbas A, Ersoy A, Daglar K, Dikici T, Biberoglu E, Kirbas P, et al. Prediction of Preeclampsia by First Trimester Combined Test and Simple Complete Blood Count Parameters. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(11): QC20-3.
34. Malqui M. Hematocrito como factor predictor de preeclampsia severa en gestantes del Hospital Belen De Trujillo, Enero 2012 – Diciembre 2015. (Tesis para optar el título de médico cirujano). Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú. 2018.
35. Escobar J. Índice neutrófilo/linfocito como predictor de preeclampsia. (Tesis para optar el título de médico cirujano). Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú. 2016.
36. Kim M, Han G, Kwon J, Kim Y. Clinical significance of platelet-to-lymphocyte ratio in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2018; 80(1): e12973.
37. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
38. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
39. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.

40. Serin S, Avcı F, Ercan O, Kostu B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens* 2016; 6:22–25.
41. Akıl MA, Bilik MZ, Acet H, Tunç SY, Ertaş F, Aydın M, et al. Mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as new markers of preeclampsia severity. *Koşuyolu Heart J* 2015; 18(2): 84-8.
42. Fisher S. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*, 2015. 213(4 Suppl): S115-22.
43. Golboni F, Heydarpour S, Taghizadeh Z, Kazemnezhad A. Predictive value of plasma haematocrit level in early diagnosis of preeclampsia. *East Mediterr Health J*. octubre del 2011;17(10):744-8.
44. Rodríguez H, Bautista M, Rodríguez M. Valor predictivo de la hemoconcentración para el diagnóstico de eclampsia en pacientes con preeclampsia severa. *Revista Médica de Trujillo*. febrero de 2015. 11(2):1-20.
45. de Freitas M, da Costa A, Medeiros L, Cunha L, Coutinho U, Garrote M, et al. The role of the erythrocyte in the outcome of pregnancy with preeclampsia. *PLoS One*. 2019 Mar 6;14(3):e0212763.
46. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish A. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012; 28(3): 144-6.
47. Harmon A, Cornelius D, Amaral L, Faulkner J, Cunningham M, Wallace K, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(6):409-19.

48. AlSheeha. M. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*, 2016. 12: 477-480.
49. Dogan K. Can Platelet Count and Platelet Indices Predict the Risk and the Prognosis of Preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*, 2015. 34(4): 434-442.
50. Red nacional de Epidemiología- DIRESA Piura. Situación Epidemiológica de la vigilancia de muerte materna .30-09-2017.
51. Dávalos M. Complicaciones Materno Perinatales de la Preeclampsia En Hospitalizadas De Gineco-Obstetricia Del Hospital III José Cayetano Heredia- Essalud-Piura Enero-Diciembre 2017. (Tesis para obtener el título médico cirujano) Universidad Nacional de Piura 2018

ANEXOS

ANEXO 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Comportamiento de marcadores inflamatorios hematológicos en gestantes con preeclampsia”

• Edad: _____ años

• PA _____

• PE leve () severa ()

Proteinuria	
Transaminasas	
Creatinina	

•

• Paridad : _____

• Edad gestacional _____

➤ Hemograma:

Elevación	Si	no
INL		
IPL		
Hto%		