

**ÍNDICES NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y PLAQUETAS/LINFOCITOS COMO
PREDICTORES DE PREECLAMPSIA EN LA CLÍNICA UNIVERSITARIA
COLOMBIA**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
DIVISIÓN DE POSTGRADOS
PROGRAMA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
Bogotá D.C, Mayo de 2018

**ÍNDICES NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y PLAQUETAS/LINFOCITOS COMO
PREDICTORES DE PREECLAMPSIA EN LA CLÍNICA UNIVERSITARIA
COLOMBIA**

Jorge Luís Campo Elíaz

Víctor Saúl Rangel Ramos

Protocolo de investigación para el título de Especialista en Ginecología y
Obstetricia

Asesor temático

Dra. Olga Yolima Rodríguez Peña

Dr. Mauricio Herrera Méndez

Asesor metodológico

Dr. Milciades Ibáñez Pinilla

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
DIVISIÓN DE POSTGRADOS
PROGRAMA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
Bogotá, Mayo de 2018

AUTORES

Jorge Luís Campo Elíaz

Médico Universidad del Magdalena

Estudiante Especialización en Ginecología y Obstetricia

Universidad del Rosario

e-mail: jorgecampo@outlook.com

Víctor Saúl Rangel Ramos

Médico Universidad del Norte

Estudiante Especialización en Ginecología y Obstetricia

Universidad del Rosario

e-mail: victorsaulrangel@hotmail.com

Instituciones participantes

Universidad del Rosario

Clínica Universitaria Colombia

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

“A mis padres porque gracias a su amor y apoyo incondicional he logrado superar todo tipo de obstáculos, a ellos que desde niño me enseñaron a mí y a mis hermanos que el camino correcto para alcanzar nuestros sueños es la educación y es precisamente la educación la herencia más valiosa que han podido darme.

A los grandes amigos y profesores, infinitas gracias.

A Manuel, Luís, Juana y Sule, siempre en mi corazón”

Dedicatoria Jorge

“A mi familia, amigos y profesores, porque a partir de su apoyo, momentos de alegría y enseñanzas, logre tener siempre mi objetivo presente en lo mas alto, y de esa manera desarrollar esta meta de vida y vocacion que se llama ginecologia y obstetricia, que me permiten confirmar que Dios sabe en que lugar del mundo lo pone a uno”

Dedicatoria Víctor

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos van dirigidos a los docentes que nos guiaron durante este proceso, debido a que su constante apoyo y gran direccionamiento nos permitieron volver realidad esta investigación, pudiendo decir sin pena que no hubiera sido posible sin toda su ayuda, a la Clínica Universitaria Colombia, al Dr. Herson León y a todo el personal de laboratorio clínico y de la unidad de medicina materno fetal por la colaboración.

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

Tabla de contenido

	Página
1. Resumen	12
2. Planteamiento del problema	14
2.1 Pregunta de investigación	16
3. Justificación	17
4. Marco Teórico	19
4.1 Preeclampsia	19
4.2 Fisiopatología	19
4.3 Teoría Inflamatoria	20
4.4 Teoría inmunológica	22
4.5 Teoría de la alteración en la coagulación	23
4.6 Marcadores ecográficos predictores de preeclampsia	23
4.7 Doppler de arterias uterinas	23
4.8 Marcadores bioquímicos predictores de preeclampsia	25
4.9 Índice neutrófilos/linfocitos	25
4.10 Índice plaquetas/linfocitos	27
5. Estado del arte	28
6. Objetivos	31
6.1 Objetivos Generales	31
6.2 Objetivos Específicos	31
7. Formulación de la hipótesis	32
8. Metodología	33
8.1 Enfoque metodológico de la investigación	33
8.2 Tipo y diseño general del estudio	33
8.3 Población y muestra	33
8.3.1 Población referencia	33
8.3.2 Marco muestral	33
8.3.3 Población de estudio	33

8.3.4	Muestra	34
8.4	Criterios de inclusión y Exclusión	34
8.4.1	Inclusión	34
8.4.2	Exclusión.	35
8.5	Control De Sesgo y Error	35
8.6	Definición y operacionalización de variables	36
8.7	Resultados de las pruebas	39
8.8	Definición de desenlaces positivos	39
8.9	Definición de desenlaces negativos o grupo control	41
8.10	Técnicas, procedimiento e instrumentos a utilizar en la recolección de datos	41
8.10.1	Fuente de información	41
8.10.2	Instrumento de recolección de la información	41
8.10.3	Plan de procesamiento y análisis de datos	42
8.11	Alcances y límites de la investigación	43
8.12	Aspectos éticos de la investigación	43
9.	Resultados	45
9.1	Características sociodemográficas y clínicas	45
9.2	Relación entre los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocito con preeclampsia y preeclampsia severa	48
9.3	Predicción de los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocito para preeclampsia y preeclampsia severa	50
10.	Discusión	52
11.	Conclusiones	57
12.	Referencias	58
13.	Anexos	66

Lista de tablas

	Página
Tabla N°1 Matriz de variable	35
TablaN°2 Criterios diagnósticos de preeclampsia	39
Tabla N°3 Criterios diagnósticos de preeclampsia con severidad	39
Tabla N°4 Comparación de características sociodemográficas y clínicas entre pacientes sanas y pacientes con preeclampsia en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo 2015 - 2017	46
Tabla N°5 Compromiso de órganos blanco en pacientes con preeclampsia severa en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo de 2015 – 2017	47
Tabla N°6 Índices neutrófilos/linfocitos INL acorde con presencia o no de preeclampsia en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo 2015 – 2017	48
Tabla N°7 Índice plaquetas/linfocitos IPL acorde con presencia o no de preeclampsia en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo 2015-2017	48
Tabla N°8 Índice neutrófilos/linfocitos INL acorde con presencia o no de preeclampsia con criterios de severidad en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo 2015-2017	49
Tabla N°9 Índice plaquetas/linfocitos IPL acorde con presencia o no de preeclampsia con criterios de severidad en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo 2015-2017	49
Tabla N°10 Características operativas de los índices INL e IPL en una cohorte de pacientes sanas y con preeclampsia en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo 2015 – 2017	51

Lista de figuras

	Página
Figura 1. Esquematización de la patogénesis	20
Figura 2. Curva ROC para capacidad de predicción de INL e IPL para preeclampsia, en una cohorte de pacientes en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo 2015 – 2017	50
Figura 3. Curva ROC para capacidad de predicción de INL e IPL en preeclampsia severa, en una cohorte de pacientes en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo 2015 - 2017	51

Lista de siglas

INL Índice neutrófilo/linfocito

IPL Índice plaqueta/linfocito

PE Preeclampsia

ACOG Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología

DANE Departamento Administrativo Nacional de Estadística

PAPP-A Proteína A plasmática asociada al embarazo

β hCG-free Fracción libre de la gonadotropina coriónica humana

PIGF Factor de crecimiento placentario

sFit-1/PIGF Relación tirosin quinasa 1 soluble/factor de crecimiento placentario

RPL Relación de plaquetas/ linfocitos

RDW Ancho de distribución de glóbulos rojos

NK Natural Killer

1. Resumen

Introducción: La preeclampsia es una entidad que afecta del 5 al 8% de los embarazos y se considera la segunda causa de muerte materna a nivel mundial, alcanzando un 10-15% de los casos. Recientemente, algunos autores proponen la utilización de los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) como marcadores pronósticos de preeclampsia. Determinar la utilidad de estos índices en nuestro país podría ayudar a la identificación oportuna de las pacientes en riesgo, especialmente en sitios con recursos limitados y difícil acceso a los servicios de salud, teniendo en cuenta que los trastornos hipertensivos asociados al embarazo están relacionados con el 35% de las muertes maternas en Colombia.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de predicción donde se seleccionaron de las pacientes que consultaron a la Clínica Universitaria Colombia en el periodo transcurrido entre el 2015-2017 conformando dos grupos de análisis: el primer grupo conformado por pacientes con diagnóstico de preeclampsia con o sin criterios de severidad y como grupo control pacientes con embarazos de curso normal, sin comorbilidades de tipo vascular, descritas en los criterios de exclusión. Se calcularon los Índice neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos a partir de los hemogramas realizados en el primer trimestre del embarazo y se analizará su asociación con la aparición de preeclampsia con o sin criterios de severidad, calculando las características operativas de la prueba.

Resultados: La cohorte general la conformaron pacientes hospitalizadas del año 2015 a 2017 en el servicio de Ginecoobstetricia de la Clínica Universitaria Colombia, fueron seleccionadas un total de 531 pacientes. Al realizar la comparación de los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos para determinar relación con preeclampsia, entre los dos grupos no se encontraron diferencias significativas entre las medianas de INL ($p=0.368$, Test de Mann Whitney), ni en IPL ($p=0.608$, Test de Mann Whitney). 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%).

Discusión: Este estudio a pesar de que no mostró utilidad del INL y IPL como un método con capacidad predictiva en pacientes embarazadas que desarrollaran preeclampsia y preeclampsia con criterios de severidad, así como tampoco arrojó valores elevados en los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos que sean útiles como puntos de corte asociados a preeclampsia con o sin criterios de severidad, si orienta al hecho de que próximos estudios deben ser enfocados a semanas específicas de gestación antes de la semana 20, entendiendo que puede existir un comportamiento diferente en los valores de leucocitos dependiendo de las semanas en que se realiza la prueba.

Palabras Clave: Preeclampsia, Predicción, Índice Neutrófilo/Linfocito, Índice Plaqueta/Linfocito.

2. Planteamiento del Problema

La preeclampsia es una patología obstétrica considerada la primera causa de muerte materna en países en vía de desarrollo, a nivel mundial 5 al 8% de las gestantes desarrollan preeclampsia e incluso con la implementación de los nuevos criterios diagnósticos, se estima que esta podría manifestarse hasta en un 20% de los embarazos (1). La etiología de la enfermedad es probablemente multifactorial, y su presentación inicial va desde la presencia o no de criterios de severidad, hasta manifestaciones tan temidas como la eclampsia y la muerte (2). La mayoría de los decesos en mujeres embarazadas en los países en desarrollo son resultado de la hemorragia postparto, las complicaciones asociadas a los trastornos hipertensivos y a cuadros infecciosos, representando los trastornos hipertensivos un 10 al 15% de dichas muertes (3). Sin embargo, a pesar de formar parte de un campo de investigación en la obstetricia a nivel mundial, no se ha avanzado en el hallazgo de métodos que permitan predecir la aparición de la enfermedad de manera oportuna, modificar su curso clínico o implementar estrategias efectivas que cambien el comportamiento de la enfermedad, convirtiéndose en una necesidad la búsqueda de pruebas que tengan la capacidad de lograr dicha predicción permitiendo así al clínico una pronta intervención.

La preeclampsia puede dar lugar a morbilidad y mortalidad materna y neonatal, especialmente en países en vías de desarrollo con poblaciones que tienen difícil acceso a los servicios de salud -en Colombia los trastornos hipertensivos asociados al embarazo están relacionados con el 35% de las muertes maternas (4). Las pruebas de tamizaje como el doppler de arterias uterinas y marcadores bioquímicos como la fracción libre de la gonadotropina coriónica humana (β hCG-free), la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y más recientemente la relación tirosin quinasa 1 soluble/factor de crecimiento placentario (sFlt-1/PIGF) son costosas o poco asequibles para toda la población del país dada su complejidad de tipo operativo y técnico. Dentro de ciudades capitales como Bogotá estos precios no son menores, donde en un laboratorio

capacitado para estos estudios puede estar la β hCG-free y la PAPP-A alrededor de 161.100 pesos colombianos, mientras que un hemograma estaría 8 veces más económico (18.300 pesos colombianos). A pesar de lo anterior la sensibilidad y especificidad de estos estudios no son muy altas, siendo la sensibilidad y especificidad del índice de pulsatilidad -IP- de la arteria uterina para la predicción de la preeclampsia en poblaciones de bajo riesgo de 34% a 76% y de 83% a 93%, respectivamente, y unos marcadores bioquímicos mostrando una alta tasa de predicción para el inicio precoz de la PE, que van de 44 a 92%, con una tasa del 5% de falsos positivos (5,6). Surge entonces la necesidad de encontrar pruebas que permitan predecir de forma temprana su aparición idealmente de bajo costo y fácil disponibilidad como lo son el INL y el INP medidos a partir del hemograma del primer trimestre, convirtiéndose así, este estudio en un valioso aporte conducente a respaldar la toma de decisiones en cuanto a la prevención de la preeclampsia.

Basados en la revisión de la literatura, en cuanto al estudio de los índices neutrófilo/linfocito –INL- y plaqueta/linfocito –IPL- sobresale el trabajo de Kurtoglu E. y colaboradores quienes fueron los primeros en el 2014 en plantear al INL como una herramienta útil para predecir el riesgo de desarrollar preeclampsia, analizando retrospectivamente una muestra de 203 mujeres embarazadas, encontrando que el INL fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con preeclampsia en comparación al grupo de embarazos normales ($p = 0.023$), sin poder encontrar una relación directa con la severidad ($p = 0.05$) y concluyendo que el INL puede ser útil para predecir embarazos de alto riesgo en términos de preeclampsia, pero haciendo énfasis en la necesidad de más estudios para determinar su contribución (7). Toptas M. y colaboradores en el 2016 mediante un estudio prospectivo de casos y controles que contó con 187 pacientes (8) y Kirbas A. et al en el 2015 con un estudio retrospectivo observacional de casos y controles con seiscientos catorce mujeres embarazadas (288 con preeclampsia y 326 con preeclampsia severa) y 320 mujeres embarazadas sin complicaciones (9); demostraron que la elevación del IPL está asociado al espectro de severidad de la enfermedad. Por su parte y recientemente Prasmusinto Damar y colaboradores

(10) evaluaron en el 2017 el INL y el ancho de distribución de glóbulos rojos como marcadores fiables para preeclampsia, evidenciando que el INL pudiera ser considerado un marcador predictor para preeclampsia con sensibilidad 80,1% y especificidad 87,3% (IC del 95%: 0,85-0,93, valor de corte 3,295). Podemos observar entonces como diferentes autores han sugerido el uso de estos marcadores bioquímicos, medidos en el primer trimestre del embarazo; como probables predictores de la aparición de preeclampsia o de severidad, lo que permitiría la implementación de estrategias de prevención en poblaciones con servicios de salud de recursos limitados.

2.1 Pregunta de Investigación

¿Cuál es la capacidad predictiva de los Índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito en pacientes embarazadas que desarrollan preeclampsia y preeclampsia con criterios de severidad en la clínica universitaria Colombia en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 al 30 de junio de 2017?

3. Justificación

De acuerdo con el informe del Ministerio de Salud y Protección Social, en el mundo se producen aproximadamente 830 muertes diarias por causas relacionadas con el embarazo o el parto, las cuales se presentan en su mayoría en países en vía de desarrollo. Esta es la razón por la que la Agenda de Desarrollo Sostenible propone dentro de sus metas, la disminución de la razón mundial de mortalidad materna a menos de 70/100.000 recién nacidos vivos entre el 2016-2030. En Colombia, se ha presentado una disminución de esta tasa de 104/100.000 nacidos vivos en el año 2000 a 60,7 en el año 2008, sin embargo, se ha mantenido estable y con pequeños cambios no significativos en los siguientes años (11) Según datos del DANE, para el 2015 de los 476 casos reportados (tasa de 57/100.000 nacidos vivos), el 17% correspondieron a muertes relacionadas con Preeclampsia-eclampsia. Del total, el 60% se concentra en las zonas de mayor pobreza, analfabetismo, donde son más evidentes las condiciones de inequidad y falta de acceso a los servicios de salud. La razón de mortalidad es tres a cinco veces más alta en departamentos como Chocó, Guajira, Córdoba, Guainía, Vaupés y Putumayo, con valores superiores a 233 muertes maternas/100.000 nacidos vivos (4).

El Dr. Ariel Iván Ruiz, Decano de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, en el año 2015 (12), propone dentro de las medidas encaminadas a la disminución de la razón de mortalidad materna, mejorar la calidad y el acceso al control prenatal, integrar las redes de atención materno-infantil, evaluar e intervenir las posibles demoras en la atención, identificar factores de riesgo y favorecer la investigación sobre posibles marcadores bioquímicos que nos permitan detectar pacientes en riesgo de patologías asociadas al embarazo como la preeclampsia; que como ya hemos mencionado es una enfermedad de alta frecuencia, que puede poner en riesgo la vida de la paciente embarazada, por su potencial de severidad y compromiso multisistémico, sus complicaciones

aumentan la morbimortalidad tanto materna como fetal, especialmente cuando su presentación es temprana, es decir antes de la semana 34.

En la actualidad el Doppler de arterias uterinas es el método más utilizado como predictor del desarrollo de esta patología, cuando es realizado en el primer trimestre del embarazo, con muy buena especificidad, pero con baja sensibilidad, la cual oscila entre 50 a 60 % (13). Una segunda opción, en búsqueda del mismo objetivo, es el uso de marcadores séricos, sin embargo, como ya se mencionó su alto costo y baja disponibilidad, limita el acceso de los mismos a la población embarazada de nuestro país.

Dentro de los métodos sugeridos para mejorar la atención materna e identificar los factores de riesgo a los cuales se encuentra expuesto este grupo de pacientes, se plantea la identificación de marcadores bioquímicos, que idealmente sean de fácil acceso a toda la población, los cuales nos permitan predecir el desarrollo de la enfermedad para así implementar medidas de forma oportuna buscando disminuir las complicaciones que acompañan a este cuadro clínico. Por lo anterior los índices hematológicos neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito, aparecen como una opción viable en busca de cumplir con este objetivo. Además de que no existen registros en la literatura sobre estudios de este tipo de marcadores comparados con el doppler de arterias uterinas, el poder desarrollar este estudio en un hospital de cuarto nivel nos permite un análisis estadístico no solo de los índices planteados, sino también de las diferentes expresiones de severidad y de desenlaces maternos fetales asociados a la preeclampsia.

4. Marco Teórico

4.1 Preeclampsia

La preeclampsia (PE) es un síndrome propio del embarazo que se define según el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) en el año 2013, como la presencia de hipertensión arterial en conjunto con proteinuria, entiendo hipertensión arterial como valores de tensión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y diastólica mayor o igual a 90 mm Hg diastólica en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con presión arterial previamente normal, asociado a proteinuria mayor o igual 300 mg en una recolección de orina de 24 horas. En ausencia de proteinuria en 24 horas es válida la relación proteinuria/creatinuria aislada ≥ 0.3 o una + o más en lectura de la tira reactiva o su equivalente, 30 mg/dl de proteinuria en una muestra aislada de orina (1).

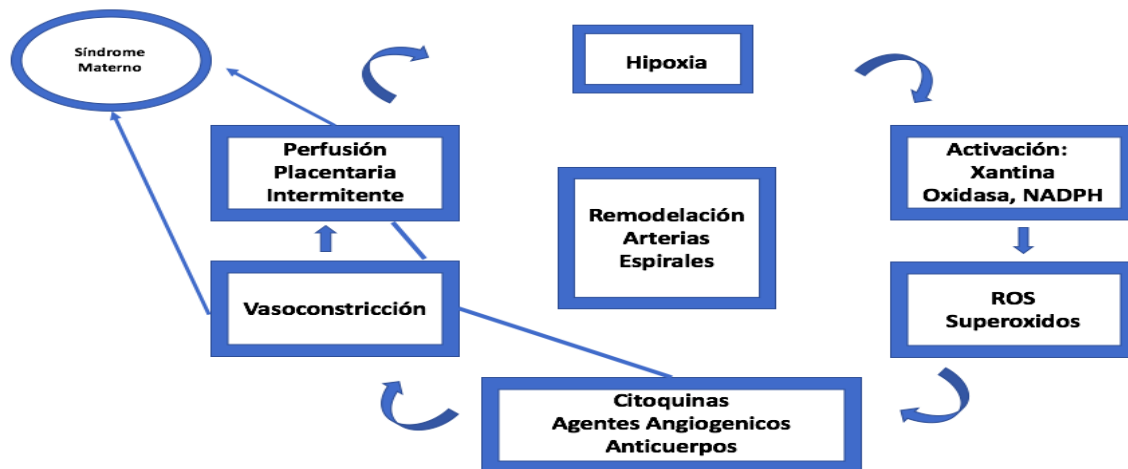
Se hace diagnóstico de preeclampsia en ausencia de proteinuria significativa con la presencia de presión sistólica ≥ 160 mmHg o presión diastólica ≥ 110 mmHg, o cifras tensionales superiores a 140/90 mmHg más el hallazgo de Trombocitopenia (recuento de plaquetas ≤ 100.000 / microlitro), insuficiencia renal (concentraciones séricas de creatinina $\geq 1,1$ mg / dl), concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas hasta valores dos veces de lo normal, edema pulmonar o síntomas cerebrales o visuales no explicados por otra entidad. La presencia de estos últimos criterios mencionados configura el diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad (1).

4.2 Fisiopatología

Dentro de las hipótesis mayormente aceptadas dentro de la fisiopatología de la PE, encontramos la teoría de la interacción anormal entre el trofoblasto fetal y la decidua materna, que toma en cuenta las células del sistema inmunológico

materno que conducen a una invasión placentaria inadecuada y remodelación vascular. Las otras teorías existentes hacen referencia a: Factores angiogénicos, estrés oxidativo, autoanticuerpos, y factores genéticos como se muestra en la figura 1 (14).

Figura1. Esquematización de la patogénesis



Modificado de Gupte S, Wagh G. Preeclampsia–Eclampsia. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2014;64(1):4-13.

4.3 Teoría inflamatoria

La adaptación inmunológica materna hacia el feto es crucial en las etapas iniciales del embarazo. Después de la concepción, a nivel de la decidua, las células T reguladoras interactúan con la indolamina 2,3-dioxigenasa, al igual que se presenta el reconocimiento por parte de las NK (Natural killer) del HLA-C fetal lo que facilita el crecimiento placentario mediante inmunorregulación. El fracaso completo de este mecanismo podría causar aborto espontáneo, mientras que el fracaso parcial provocaría mala placentación y perfusión uteroplacentaria disfuncional (15). Múltiples estudios han demostrado que el fallo en esta placentación conduce a una excesiva respuesta inflamatoria materna, caracterizado por una mayor permeabilidad endotelial y agregación plaquetaria, lo que se asocia a la expresión de citoquinas pro-inflamatorias primarias en la

placenta de las pacientes preeclámpticas, como es el caso del TNF- α . Además de las citoquinas, otras señales inflamatorias, implicadas en la eliminación segura de las células apoptóticas, se reclutan en el tejido placentario. (16, 17).

Todo el proceso proinflamatorio desencadenado en la PE genera la activación de diferentes grupos células a nivel intravascular. Muchas células inflamatorias se activan en la circulación y se infiltran en el tejido renal y placentario. Los macrófagos, neutrófilos y linfocitos T son el tipo celular predominante que media la cascada inflamatoria en mujeres con PE (18). La fisiopatología de la PE está asociada con la activación de los neutrófilos, un aumento del estrés oxidativo y la disfunción de las células endoteliales (19).

No solo se ha demostrado compromiso a nivel de los neutrófilos, sino también de los linfocitos. Sasaki Y. et al, evidenciaron que el aumento en la circulación de Lyn-T (Reg) encontrado por algunos autores en el embarazo normal parece no estarlo en la preeclampsia (20). Zusterzeel PL et al, informaron por primera vez de la activación de los neutrófilos en la circulación materna (21). Posteriormente, Tsukimori et al y otros informaron un aumento significativo en la producción de superóxido por neutrófilos obtenidos de mujeres preeclámpticas (22). En las mujeres con preeclampsia se ha observado un marcado aumento de la infiltración de neutrófilos en el endotelio y la capa intima de los vasos sanguíneos sistémicos, conduciendo a un aumento de la expresión de las ICAM I e interleucina 8, siendo esta última un potente agente quimiotáctico para neutrófilos, exacerbando la respuesta inflamatoria a través de la liberación de especies reactivas del oxígeno por parte del endotelio (23). Otras posibilidades para la activación de los neutrófilos que circulan en el espacio intervilloso son la exposición de estos a los lípidos oxidados secretados por la placenta o por la presencia de elevados niveles de ácido araquidónico presente en el plasma de mujeres con PE, estas condiciones podrían inducir la expresión de la ciclooxigenasa – 2 (COX-2) en los neutrófilos ya infiltrados, lo cual es responsable de la disfunción vascular y la consiguiente vasoconstricción (24, 25).

A pesar de lo anterior el rol de los neutrófilos en la fisiopatología de la PE no está claro, siendo lo más aceptado el hecho de que actúan como portadores celulares de estrés oxidativo desde la placenta hasta la circulación materna adhiriéndose e infiltrando la vasculatura sistémica materna (23). Es importante saber que este aumento no solo se asocia a PE, en algunas patologías obstétricas como la ruptura prematura de membranas y el trabajo de parto pretermo, así como la infección aguda durante el embarazo estimulan la sobreexpresión de granulocitos CD14 y CD64, neutrófilos que se encuentran involucrados en la degranulación, fagocitosis y reacciones microbidas en general (26).

4.4 Teoría Inmunológica

Esta teoría sostiene que puede existir una respuesta inmunológica alterada en contra de las células del trofoblasto que se ve reflejado con un aumento de la activación de neutrófilos y linfocitos T, así como un aumento en la liberación de sustancias nocivas para el endotelio tales como radicales libres de oxígeno, conllevando a la activación de factores de coagulación (27).

Diferencias en la expresión del antígeno de histocompatibilidad HLA – G (Único expresado en el trofoblasto) pueden tener una relación directa con la eclampsia (28). Del mismo modo se ha observado que los cambios de paternidad pueden aumentar el riesgo de desarrollar preeclampsia lo que puede sugerir esto un mecanismo de inadaptabilidad inmunológica en la interface materno fetal. En estudios realizados en pacientes normotensas se ha detectado una disminución en el número de linfocitos T asociado al proceso de inmunomodulación del embarazo (29).

4.5 Teoría de alteración en la coagulación

Hace referencia a la asociación entre liberación de factores de placentarios y el aumento de la producción de endotelina, tromboxano y angiotensinógeno. Lo anterior se ve reflejado con un incremento en el desbalance prostaciclina / tromboxano A₂, conllevando a un incremento de la agregación plaquetaria y activación de diferentes factores de la coagulación (30).

Todos los factores mencionados anteriormente, en especial la endotelina, son factores vasoactivos, que pueden generar cambios en calcio intracelular, condición un mayor efecto vasoconstrictor sistémico correlacionado con las manifestaciones clínicas de la enfermedad (31).

4.6 Marcadores ecográficos predictores de preeclampsia

Un objetivo clave de la atención prenatal es identificar y controlar los embarazos en riesgo de desarrollar complicaciones, dentro del grupo de herramientas disponibles para cumplir dicho objetivo se encuentra la ecografía Doppler; la cual es una herramienta invaluable en el tratamiento de embarazos de alto riesgo (32). Debido a que la evaluación directa de la invasión del trofoblasto en el embarazo humano no es posible, se ha utilizado la imagen doppler, que permite la evaluación no invasiva de la circulación útero-placentaria mediante la comparación de formas de onda sistólica y diastólica (33)

4.7 Doppler de arterias uterinas

Recientemente, se ha demostrado que una alteración en el índice de pulsatilidad ($IPmUt = \frac{IP \text{ derecha} + IP \text{ izquierda}}{2}$) de las arterias uterinas durante el primer y segundo trimestre del embarazo está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, resultados comparables con la muy baja probabilidad de presentar esta condición clínica por parte de las mujeres con estudios normales

(34, 35). La exploración puede realizarse por vía vaginal o abdominal. Con la vía vaginal se logra una onda de velocidad de flujo de mejor calidad con un ángulo de insonación óptimo en primer trimestre dada la mayor proximidad a la arteria uterina (36).

El Doppler de la arteria uterina en el primer trimestre es una prueba altamente específica para predecir la preeclampsia de inicio temprano pero con sensibilidad baja a moderada (14), la sensibilidad y especificidad del índice de pulsatilidad -IP- de la arteria uterina para la predicción de la preeclampsia en poblaciones de bajo riesgo varían de 34% a 76% y de 83% a 93%, respectivamente, lo que limita su utilidad como predictor de enfermedad de forma aislada. Existe evidencia de que los modelos multiparamétricos en el primer trimestre tienen el potencial de mejorar las tasas de detección de preeclampsia de inicio temprano y otros resultados adversos del embarazo (5). En un metaanálisis realizado por Velauthar et al. y publicado en 2014, en donde se evaluaron dieciocho estudios con 55.974 pacientes, se encontró que valores de $IP \geq P^{90}$ en el primer trimestre fue predictivo de preeclampsia y preeclampsia de inicio temprano con sensibilidades de 26.4% y 47.8%, respectivamente (13). En Colombia Cortés-Yepes H. mediante un estudio con una cohorte de 384 mujeres embarazadas realizado en Bogotá entre los años 2007 y 2008 encontró que pacientes con índices de pulsatilidad de 2,4 presentan un RR de 11,3 (IC 95%), determinando así que el valor en el punto de corte del P95 incrementa la probabilidad de desarrollar preeclampsia o hipertensión gestacional (5).

Por último se ha podido determinar que los algoritmos que combinan las características maternas, el IP anormal de la arteria uterina y los marcadores bioquímicos en el primer trimestre tienen el potencial de mejorar la tasa de detección de preeclampsia de inicio temprano en más del 90% a una tasa de falsos positivos del 10% (37).

4.8 Marcadores Bioquímicos predictores de preeclampsia

Durante la última década, ha aumentado el impulso científico para desarrollar mejores métodos de cribado para la preeclampsia que podrían traducirse en la práctica clínica. Varios algoritmos se han basado en los biomarcadores placentarios como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la tirosina quinasa soluble tipo 1 (s-FLT-1), mostrando una alta tasa de predicción para el inicio precoz de la PE, que van de 44 a 92%, con una tasa del 5% de falsos positivos. Del mismo modo, avances en el estudio doppler ha permitido que el tamizaje del IP de las arterias uterinas (UtAD-PI) cobre importancia como un método de detección temprana para riesgo de desarrollar PE e incluso restricción del crecimiento fetal (6). Sin embargo, diferentes autores coinciden en que un método predictivo ideal debe ser rápido, simple, barato, válido, mínimamente invasivo, reproducible y confiable (38).

4.9 Índice Neutrófilos/Linfocitos

El índice de neutrófilos/linfocitos (INL) se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, el cual es utilizado como un marcador efectivo de inflamación (39). Este índice determina el balance entre los neutrófilos (componente activo del proceso inflamatorio) y los linfocitos (componente regulador y “papel protector” del mismo) por lo que ha sido estudiado con gran interés en términos de sus valores pronósticos y predictivos en diversas condiciones médicas como cáncer y enfermedades de índole cardiovascular. Una de las áreas de mayor impacto ha sido en el estudio de las enfermedades neoplásicas, donde se ha encontrado que los neutrófilos y linfocitos desempeñan un papel importante en la inmunología y procesos inflamatorios en el microambiente del tumor, así como también en la progresión del proceso metastásico, jugando un papel crucial en la promoción de la proliferación, invasión y metástasis de las células malignas.

Existen varias líneas de evidencia que sugieren que una elevación del INL en sangre periférica está relacionada con resultados adversos en varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer coló rectal, carcinoma de células renales, sarcoma de tejido blandos, cáncer de páncreas y de pulmón (40). Qi-tao Huang en una revisión sistémica de la literatura encontró que el INL elevado pre tratamiento en pacientes con cáncer de ovario puede ser útil como un factor predictivo de mal pronóstico, con presencia de OR hasta 3,5 (41). Dilek et al realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar los efectos de la relación INL y la relación de plaquetas/ linfocitos (RPL) sobre la supervivencia y la respuesta a la quimio radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, dentro de sus conclusiones mostraron que el INL Proporciona resultados pronósticos importantes al igual que el INL y PLR son simples y fácilmente disponibles (42). Han Byoul Cho et al estudio la efectividad del INL, como un biomarcador discriminativo adicional en el cáncer de ovario epitelial al igual que determino si predecía la supervivencia y la recurrencia. Encontrando que, de manera preoperatoria, en combinación con CA125, puede representar un método simple y rentable de identificar cáncer de ovario al igual puede predecir un resultado adverso en el cáncer de ovario (43).

En relación con patologías cardiovasculares la valoración del conteo de leucocitos ha sido descrita clásicamente como marcador de inflamación. Se ha observado por ejemplo que la neutrofilia se asocia a una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca descompensada en paciente con infarto agudo de miocardio (44). Recientemente el INL ha surgido como un potente marcador inflamatorio asociado con el aumento en las tasas de mortalidad en pacientes con síndromes coronarios agudos (45,46). Del mismo modo diversos estudios correlacionan el INL con patologías prevalentes en la población mundial como son la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, disfunción endotelial y dislipidemia (47-48).

En enfermedades neurodegenerativas, tales como el Alzheimer, se ha encontrado recientemente una asociación fisiopatológica con el proceso inflamatorio crónico. Kuyumcu et al encontraron que un INL mayor a 2.48 tiene una sensibilidad de 69,29%, 79,43% de especificidad, 82,30% de valor predictivo positivo y 65,30% de valores predictivo negativo, para pacientes con enfermedad de Alzheimer con función cognoscitiva alterada (49).

4.10 Índice Plaquetas/ Linfocitos

Los índices plaquetarios obtenidos a partir del hemograma (volumen plaquetario, ancho de distribución plaquetaria, etc.) son otros ejemplos de biomarcadores de bajo costo y no invasivos que pueden ser probados para evaluar el estado de diversas enfermedades entre las que se encuentra la PE (7).

Dilek et al encontraron que la medición del IPL proporciona importantes resultados pronóstico y supervivencia en pacientes bajo tratamiento en quimio / radioterapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas (8). Del mismo modo Raunkaewmanee y colaboradores encontraron que la elevación del índice plaquetas / linfocitos pretratamiento se asocia con un mal pronóstico en pacientes con cáncer epitelial de ovario (51).

5. Estado del arte

Emel Kurtoglu et al fueron quienes iniciaron el estudio del INL como una herramienta útil para predecir el riesgo de desarrollar preeclampsia en 2014, quienes de forma retrospectiva analizaron a 203 mujeres embarazadas (73 con embarazos normales, 23 embarazadas con preeclampsia leve y 107 embarazadas con preeclampsia grave), demostrando que la medición del INL fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con preeclampsia en comparación al grupo de embarazos normales ($p=0.023$) y el área bajo la curva ROC se encontró estadísticamente significativa ($p=0,023$) (Punto de corte de INL: 4.48 S: 57.7% E: 63.0% VPP: 73.5% VPN: 45.5%), sin poder encontrar una relación directa con la severidad ($p=0.05$), dichos resultados los llevó a concluir que el INL puede ser útil para predecir embarazos de alto riesgo en términos de preeclampsia, pero surgiendo la necesidad de la realización de más estudios para determinar su contribución (7). Por otra parte, Mehmet Ata Akil et al fueron los primeros en realizar un estudio que comparó los parámetros hematológicos del INL y preeclampsia severa determinado por el valor de cifras de tensión arterial, dicho estudio retrospectivo evaluó 321 pacientes y determinó que niveles elevados de INL están asociados a preeclampsia severa por cifras de tensión arterial ($p=0,001$), aunque el grupo control era significativamente menor con respecto a las pacientes de los casos (52). SalihSerin et al, entre 2012 y 2014, determinaron en una muestra de 77 pacientes con preeclampsia que el índice neutrófilo/linfocito se encuentra elevado de forma significativa entre las que desarrollan preeclampsia severa por cifras de tensión arterial y proteinuria ($p=0.001$). Los hallazgos de este estudio, junto con los de estudios previos, han aportado un valor añadido al uso de los niveles de INL materno en la determinación de la gravedad de la preeclampsia, concluyendo que el INL es un parámetro prometedor como marcador para la detección de la preeclampsia severa (53).

El estudio más reciente realizado en el 2017 por Prasmusinto et al evaluaron el INL y el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) como marcadores fiables

para la preeclampsia en los servicios de salud limitada, dentro de sus resultados se evidencio que el INL pudiera ser considerado un marcador predictor para preeclampsia con sensibilidad 80,1% y especificidad 87,3% (IC del 95%: 0,85-0,93, valor de corte 3,295) (10). Por su parte Yücel B y Ustun B en un estudio retrospectivo con 219 pacientes entre pacientes con y sin PE, determinaron que el área bajo la curva para el índice neutrófilos/linfocitos no fue estadísticamente significativa (54).

Se han asociado otros parámetros hematológicos para el estudio de la preeclampsia severa como es el índice de IPL, el cual se calcula tomando el valor absoluto de plaquetas y es dividido por el valor absoluto de linfocitos en el hemograma automatizado. Toptas M et al, evaluaron la relación entre INL e IPL en pacientes con PE -93 pacientes- en comparación con mujeres embarazadas sanas -94 pacientes-, encontrando que a pesar de que los valores de IPL no fueron significativos concluyeron al realizar el análisis por subgrupos que el IPL elevado se asocia con la severidad de la PE, mientras que INL no, referenciando al final la importancia de más estudios en esta área debido a su potencial uso (8).

Kirbas A y colaboradores en el año 2015, investigaron los cambios hematológicos en el primer trimestre del embarazo, utilizando distintas variables del hemograma, concentraciones en sangre de β -hCG libre y proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) para determinar su valor en la predicción y diagnóstico precoz de la preeclampsia, siendo el primer estudio que se centró en la relación entre los parámetros hematológicos descritos y las prueba combinadas del primer trimestre, encontrando que los valores de INL fueron significativamente más altos en el grupo de preeclampsia severa en comparación con el grupo de control ($p < 0,001$), y encontraron que el punto de corte de 4.01 de INL predijo con precisión preeclampsia { AUC= 0.568 (intervalo de confianza 95% 0.524-0.612), $p=0.002$ } con tasas de sensibilidad y especificidad de 79.1% y 38.7% y valores predictivos positivo y negativo de 73.6% y 72.3%. Dentro de las conclusiones se destaca el hecho del que el INL es un marcador simple, económico y fácilmente disponible

que puede ser útil para predecir la preeclampsia en el embarazo temprano, también describieron que los valores de IPL eran significativamente más altos en los pacientes con preeclampsia severa en comparación con los pacientes con preeclampsia sin severidad ($p = 0,05$) (9).

6. Objetivos

6.1 Objetivo General

Establecer la capacidad de predicción de los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) para preeclampsia y preeclampsia con criterios de severidad a partir del hemograma realizado en el primer trimestre de embarazo, en pacientes que ingresan al servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo del 1 de enero de 2015 al 30 de junio de 2017.

6.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas del grupo de estudio.
- Determinar la asociación entre los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) con preeclampsia.
- Determinar la asociación entre los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) y el compromiso de los distintos órganos blanco en pacientes con preeclampsia severa.
- Establecer el punto de corte del índice neutrófilo/linfocito (INL) y del índice plaqueta/linfocito (IPL) con mejor desempeño de la prueba, para preeclampsia y preeclampsia con criterios de severidad.
- Determinar la capacidad de predicción de los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) en las pacientes con preeclampsia y preeclampsia con criterios de severidad
- Determinar las características operativas de los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) en las pacientes con preeclampsia y preeclampsia con criterios de severidad.

7. Formulación de la hipótesis

Los Índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito son predictivos de preeclampsia y preeclampsia con criterios de severidad, en pacientes embarazadas en la clínica universitaria Colombia en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 al 30 de junio de 2017.

8. Metodología

8.1 Enfoque metodológico de la investigación

El enfoque metodológico empleado fue de tipo cuantitativo, dado que el presente estudio utiliza la estadística como principal herramienta de análisis.

8.2 Tipo y diseño general del estudio

Estudio analítico de cohorte retrospectivo, de predicción y de temporalidad retrospectiva. Se tomó como cohorte expuesta los valores mayores o puntos críticos de los índices neutrófilo/linfocito (Punto de corte de INL: 4.48 S: 57.7% E: 63.0% VPP: 73.5% VPN: 45.5%) (7) y del índice plaqueta/linfocito (Punto de corte de IPL: 8.04 S: 74.39% E: 33.33 VPP: 77.22% VPN: 30%) (54) para pacientes con preeclampsia con y sin criterios de severidad. Se tomó como grupo control las gestantes que no presentaron diagnóstico de preeclampsia.

8.3 Población y muestra

8.3.1 Población de Referencia: Pacientes embarazadas que ingresaron al servicio de la Clínica Universitaria Colombia en el periodo del 1 de enero de 2015 al 30 de junio de 2017.

8.3.2 Marco Muestral: La base de datos e historias clínica de las pacientes que ingresaron al servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Universitaria Colombia en el periodo del 1 de enero de 2015 al 31 de junio de 2017, que se obtuvieron en el área de coordinación del servicio de ginecología y obstetricia.

8.3.3 Población de Estudio: Pacientes que ingresaron al servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Universitaria Colombia y cumplen los criterios de elegibilidad establecidos para el estudio.

8.3.4 Muestra: En la estimación del tamaño de muestra para evaluar como predictores de preeclampsia con y sin criterios de severidad los índices neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) a partir del hemograma realizado en el primer trimestre de embarazo, se utilizaron los estudios previos (7) (54). Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa epidat versión 3.1, determinándose un tamaño de muestra de 509 pacientes, con un ajuste de pérdidas del 10% de un total de 577, al final se obtuvieron 531 pacientes. Se realizó un muestreo no probabilístico, de tipo intencional o de conveniencia.

8.4 Criterios de inclusión y exclusión:

8.4.1 Inclusión: Pacientes embarazadas que ingresaron al servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Universitaria Colombia en el periodo del 1 de enero de 2015 al 30 de junio de 2017, con parto vaginal o cesárea de un recién nacido vivo mayor a 24 semanas de gestación, con hemograma del primer y tercer trimestre registrado en la intranet del Laboratorio Clínico Sanitas de la Organización Sanitas Internacional. No hubo límites en la edad materna

8.4.2 Exclusión: Pacientes con enfermedad metabólica tipo diabetes pre-gestacional o gestacional, antecedente de

hipertensión arterial crónica, hipertensión gestacional, cardiopatía, insuficiencia renal crónica, anemia, tabaquismo, enfermedad crónica sistémica de tipo oncológica y embarazo múltiple.

8.5 Control De Sesgo y Error:

Con relación al control de sesgo y error se evidencio en el trabajo que no se presentaron retiros ni perdidas de seguimientos en las pacientes debido a que se realizó una vigilancia de las pacientes hasta el desenlace. No hubo riesgo en competencia debido a que no se adelantó la muerte u otro evento que evitara el seguimiento de las pacientes en riesgo de desarrollar PE. En relación a sesgos de medición estos no se presentaron ya que se las muestras se procesaron en el Laboratorio Clínico Sanitas de la Organización Sanitas Internacional bajo los esquemas instaurados por la organización y procedimientos de laboratorio estandarizados. No se encontraron sesgos de información a nivel de clasificación errónea al usarse los criterios diagnósticos estandarizados por ACOG 2013, los cuales fueron aplicados al 100% de las pacientes. se disminuyó el sesgo de reporte al tomarse la información directamente del reporte de la intranet del laboratorio y no solo de la historia clínica. Por último, se puede considerar como sesgo la ingesta de ácido acetil salicílico por parte de las pacientes que fueron detectas con alto riesgo de desarrollar preeclampsia.

8.6 Definición y operacionalización de variables

Tabla 1. Matriz de variables

Variables Independientes			
Variables principales	Definición	Codificación	Tipo de variable
Índice neutrófilos/linfocitos	Cálculo que se realizó al dividir el valor de neutrófilos entre el valor de linfocitos reportados en el hemograma durante el control prenatal.	División entre valor reportado en el hemograma de neutrófilos y de linfocitos	Razón
Índice plaquetas/linfocitos	Cálculo que se realizó al dividir el valor de plaquetas entre el valor de linfocitos reportados en el hemograma durante el control prenatal.	División entre valor reportado en el hemograma de plaquetas y de linfocitos	Razón
Otras Variables de Distracción			
Edad	Es el tiempo transcurrido entre el nacimiento y el día de ingreso a los controles prenatales	Años Cumplidos	Razón
Paridad	Número de partos y/o cesáreas al momento del estudio.	1= nulípara (ningún parto o cesárea) 2= multípara (más de 1 parto o cesárea)	Razón
Neutrófilos	Grupo celular del área inmunológica que se midió en el hemograma	Valor reportado en el hemograma	Razón
Plaquetas	Grupo celular del sistema de coagulación que se midió en el hemograma	Valor reportado en el hemograma	Razón
Linfocitos	Grupo celular del área inmunológica que se midió en el hemograma	Valor reportado en el hemograma	Razón
Edad Gestacional	Numero de semanas de embarazo al momento de la valoración durante las diferentes etapas del control prenatal	Número de semanas de embarazo de 1 a 41	Razón

Variables Dependientes			
Variables Principales	Definición	Codificación	Tipo de variable
Preeclampsia Sin Criterios De Severidad	Se definió preeclampsia sin criterios de severidad según los criterios establecidos por la ACOG 2013.	0 = No cumple criterios de severidad	Nominal
Preeclampsia Con Criterios De Severidad	Se definió preeclampsia con criterios de severidad según los criterios establecidos por la ACOG 2013.	1 = Si cumple criterios de severidad	Nominal
Severidad Por Compromiso Hepático	Se estableció con la medición de las enzimas aminotransferasas bajo los rangos establecidos por ACOG 2013	0 = No cumple criterios de severidad. 1 = Si cumple criterios de severidad	Razón
Severidad Por Compromiso Hematológico	Se estableció con la medición de las plaquetas en el hemograma bajo los rangos establecidos por ACOG 2013	0 = No cumple criterios de severidad. 1 = Si cumple criterios de severidad	Razón
Severidad Por Hemolisis	Se estableció con la medición de la enzima LDH bajo los rangos establecidos por ACOG 2013	0 = No cumple criterios de severidad. 1 = Si cumple criterios de severidad	Razón
Severidad Por Compromiso Neurológico	El compromiso neurológico se evaluó con la presencia de signos sugestivos de neurohipertensión asociados a preeclampsia	0 = No cumple criterios de severidad. 1 = Si cumple criterios de severidad	Nominal
Severidad Por Compromiso Pulmonar	El compromiso pulmonar se evaluó con la presencia de signos sugestivos de edema pulmonar asociados a preeclampsia	0 = No cumple criterios de severidad. 1 = Si cumple criterios de severidad	Nominal
Severidad Por Compromiso Renal	Se estableció con la medición de la creatinina bajo los rangos establecidos por ACOG 2013	0 = No cumple criterios de severidad. 1 = Si cumple criterios de severidad	Razón
Severidad Por Compromiso Vascular	Se estableció con la medición de la tensión arterial bajo los rangos establecidos por ACOG 2013	0 = No cumple criterios de severidad. 1 = Si cumple criterios de severidad	Razón

Otras Variables Dependientes	Definición	Codificación	Tipo de variable
Neutrófilos en Preeclampsia	Grupo celular del área inmunológica que se midió en el hemograma al momento del diagnóstico de preeclampsia	Valor reportado en el hemograma	Razón
Linfocitos en Preeclampsia	Grupo celular del sistema de coagulación que se midió en el hemograma al momento del diagnóstico de preeclampsia	Valor reportado en el hemograma	Razón
Plaquetas en Preeclampsia	Grupo celular del área inmunológica que se midió en el hemograma al momento del diagnóstico de preeclampsia	Valor reportado en el hemograma	Razón
Edad gestacional al parto	Número de semanas de embarazo al momento de finalizar la gestación	Número de semanas de embarazo de 20 a 41	Razón
Índice Neutrófilos linfocitos en Preeclampsia	Cálculo que se realizó al dividir el valor de neutrófilos entre el valor de linfocitos reportados en el hemograma al momento de diagnosticarse la preeclampsia	División entre valor reportado en el hemograma de neutrófilos y de linfocitos al momento de diagnosticar preeclampsia	Razón
Índice Plaquetas linfocitos en Preeclampsia	Cálculo que se realizó al dividir el valor de plaquetas entre el valor de linfocitos reportados en el hemograma al momento de diagnosticarse la preeclampsia	División entre valor reportado en el hemograma de plaquetas y de linfocitos al momento de diagnosticar preeclampsia	Razón

8.7 Resultados de las pruebas:

Índice neutrófilo/linfocito e índice plaqueta/linfocito: el *INL* se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos y el *IPL* es el recuento absoluto de plaquetas dividido por el recuento de linfocitos, fueron calculados con los valores absolutos del hemograma automatizado de primer trimestre para ambos grupos y para la evaluación del desenlace; en el caso del grupo de las pacientes preeclámplicas con el hemograma realizado al momento del diagnóstico y para el grupo control se utilizó el último hemograma realizado en el tercer trimestre, procesados todos en el Laboratorio Clínico Sanitas de la Organización Sanitas Internacional por medio del equipo Sysmex XN – 1000® (Roche). El control de calidad de dichos equipos se realiza diariamente cada 12 horas de manera interna, y un control externo que se hace cada 15 días. El proceso de mantenimiento del equipo se realiza diariamente. El punto de corte de cada uno se establecerá según el análisis de datos.

8.8 Definición de desenlace positivo

Pacientes con diagnóstico de preeclampsia, quienes con motivo del análisis de datos fueron separadas en dos grupos, de acuerdo con la presencia o no de criterios de severidad. El desenlace se evaluó de acuerdo con los criterios clínicos y de laboratorio definidos por ACOG 2013, tablas 2 y 3.

Tabla N° 2. Criterios Diagnósticos De Preeclampsia

Diagnóstico de preeclampsia	
Presión arterial	Presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg o diastólica mayor o igual a 90 mmHg, en dos ocasiones 4 horas aparte, luego de las 20 semanas de edad gestacional.
	Presión arterial sistólica mayor o igual a 169 mmHg o diastólica mayor o igual a 110 mmHg, en dos ocasiones 4 horas aparte o si requiere terapia antihipertensiva antes de esas 4 horas.
Y	
Proteinuria	300 mL o más de proteína en orina colectada por 24 horas
	Ratio de proteína/creatinina urinaria mayor a 0,3
	Dipstick + 1 o más
O en la ausencia de proteinuria, una de las siguientes	
Trombocitopenia (< 100 000/mL)	
Incremento de enzimas hepáticas al doble del límite normal	
Insuficiencia renal (creatinina mayor a 1,1 mg/dL o el doble de la creatinina basal)	
Edema pulmonar	
Cefalea persistente o cambios visuales	

Tabla N° 3. Criterios Diagnósticos De Preeclampsia Con Severidad

Elementos de severidad
Presión arterial sistólica mayor o igual a 160 mmHg o diastólica mayor o igual a 110 mmHg
Trombocitopenia (< 100 000/mL)
Incremento de enzimas hepáticas al doble del límite normal
Insuficiencia renal (creatinina mayor a 1,1 mg/dL o el doble de la creatinina basal)
Edema pulmonar
Cefalea persistente o cambios visuales

8.9 Definición de desenlace negativo o Grupo Control

Pacientes embarazadas con edad gestacional calculada por FUR confiable o por ecografía de primer trimestre -si hay diferencia superior a 1 semana con respecto a la FUR o esta no se considera confiable-, que ingresaron con plan de desembrazar y cursaron con embarazo de curso normal, que no cursaron con trastorno hipertensivo asociado al embarazo ni con las demás comorbilidades definidas en los criterios de exclusión.

8.10 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

8.10.1 Fuentes de información

Se identificaron las pacientes de la base de datos del servicio de Ginecología y Obstetricia de pacientes atendidas en la Clínica Universitaria Colombia en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 al 30 de junio 2017. La fuente de información fue de tipo secundaria, a partir de la revisión de la historia clínica electrónica de la institución para la obtención de los datos del estudio.

Los registros de laboratorio fueron tomados directamente de la página de la red del laboratorio central para evitar errores de registro en los datos de la historia clínica.

8.10.2 Instrumento de recolección de la información

El diligenciamiento y recolección de los datos de cada historia clínica seleccionada se hizo en los formatos de recolección 1 y 2 (Anexo 2). No se consignaron datos de identificación de las pacientes, como nombres propios o número de documento de identidad, con el fin de guardar la confidencialidad de los sujetos a estudio.

Los datos fueron registrados en formato Excel que estuvo bajo custodia de los investigadores y del grupo de investigación de la Clínica Universitaria Colombia.

8.10.3 Plan de procesamiento y análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo, en las variables cualitativas se utilizaron distribuciones de frecuencias y porcentajes y en las cuantitativas medidas de tendencia central (promedio y mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar). En la comparación entre las cohortes en las variables cuantitativas, incluyendo los valores de los índices INL e IPL, se evaluó la normalidad con la prueba de Shapiro Wilk, en caso de normalidad se evaluó la homogeneidad de las varianzas con la prueba de Levene y Bartlett-Box, en caso de homogeneidad se utilizara una ANOVA a una vía y comparaciones múltiples con la prueba de Bonferroni y en varianzas heterogéneas las pruebas de comparaciones múltiples para varianzas heterogéneas de Tamhane y en caso de distribuciones diferentes a normal el ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis (K-W) y las pruebas de comparaciones múltiples K-W.

Se evaluó la asociación entre los índices neutrófilos/linfocitos (INL) y plaquetas/linfocitos (IPL) con preeclampsia y preeclampsia severa con la prueba de independencia Ji-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher (valores esperados < 5) y la fuerza de la asociación con el riesgo relativo (RR) y su respectivo intervalo de confianza del 95%. Se midió la predicción con valores predictivos positivos y negativos y las razones de verosimilitud positiva y negativa y la probabilidad post test, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Se estimó el punto de corte óptimo (máxima sensibilidad y especificidad) de los índices neutrófilos/linfocitos (INL) y plaquetas/linfocitos (IPL), utilizando la curva ROC (Curva receptora operativa) y se evaluara la asociación, fuerza de asociación y predicción para el punto óptimo. Se ajustó el modelo predictivo de regresión logística binaria incondicional para las variables de confusión.

Las pruebas estadísticas se evaluaron a un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$). Se utilizó para el procesamiento el SPSS versión 25.0 y el STATA versión 15.0.

8.11 Alcances y límites de la investigación

Los métodos diagnósticos índice neutrófilos/linfocitos e índice plaquetas/linfocitos, a pesar de que han mostrado ser de utilidad en campos como cáncer o predicción de evolución de enfermedades cardiovasculares, todavía se encuentran en experimentación en otras áreas, por lo que el propósito de esta investigación inicialmente fue exploratorio. Buscábamos argumentos que ayudaran a sustentar la aplicación clínica de los mismos en el contexto de pacientes con preeclampsia.

Si bien, la revisión de la literatura a cerca de estos métodos diagnósticos parece promisoría en esta área, no hay suficiente literatura al respecto que soporte su implementación en la práctica clínica actual, al considerarlo un estudio analítico, no solamente descriptivo, tiene un alcance correlacional. Se plantearon hipótesis y asociaciones entre las distintas variables que pudieran teóricamente ayudarnos a predecir la aparición de la enfermedad y a explicar el fenómeno, aunque sea de forma parcial, planteando nuevos interrogantes para investigaciones futuras en relación con este tema.

8.12 Aspectos éticos de la investigación

Según la resolución 8430 de 1993, en su artículo 11, se considera que este estudio se clasifica *sin riesgo* ya que se realizaron solo revisión de las historias clínicas y no se realizó ninguna intervención sobre las personas a estudio. Se veló por la confidencialidad y privacidad de las pacientes al no registrarse nombres propios ni números de identificación en los formatos de recolección y procesamiento de datos.

Solo los investigadores principales tuvimos acceso a los datos de la historia, no se delegó esta función en ninguna persona ajena al grupo de investigación.

El estudio previo a su ejecución se sometió a análisis, evaluación y aprobación por parte del comité de ética y Grupo de investigación. El fin del presente estudio fue únicamente académico. Ofrece beneficios para la comunidad científica, no hubo ningún interés o vínculo comercial.

9. Resultados

9.1 Características sociodemográficas y clínicas

La cohorte general la conformaron pacientes hospitalizadas en el periodo del 1 de enero de 2015 al 30 de junio de 2017 en el servicio de Ginecoobstetricia de la Clínica Universitaria Colombia, fueron seleccionadas un total de 531 pacientes, con edades entre los 14 y 44 años con un promedio de $29,8 \pm 5.9$ años y una mediana de 30 años y las edades gestacionales al momento de la terminación del embarazo variaron entre las 24,3 y 41 semanas, con una media de $36,8 \pm 2,7$ semanas.

La cohorte general la conformaron dos grupos de pacientes, 259 pacientes con diagnóstico de preeclampsia (grupo 1) y un grupo control de 272 gestantes quienes no cursaron con trastorno hipertensivo asociado al embarazo (grupo 2), las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes se muestran en la tabla 4.

No se encontró diferencias significativas entre los promedios de edad del grupo 1 y 2 (29.9 ± 6.13 vs. 29.7 ± 5.58 años, $p=0.69$), ni en la paridad ($p=0.731$); se encontró diferencias significativas en la edad gestacional, siendo menor en las preeclámplicas (36.3 vs. 38.4 , $p<0.001$) (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de características sociodemográficas y clínicas entre pacientes sanas y pacientes con preeclampsia en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo del 1 de enero 2015 al 30 de junio de 2017

	GRUPO 1 PREECLAMPSIA		GRUPO 2 PACIENTES SANAS		Valor de <i>p</i>
	N	%	n	%	
GRUPOS DE EDAD					
<18 Años	7	2,7	4	1,47	0,69
18-30 años	122	47,11	149	54,78	
31-40 años	123	47,49	117	43	
>40 años	7	2,7	2	0,75	
TOTAL	259	100	272	100	
PARIDAD					
Nulíparas	141	54,44	143	52,57	0.731
Múltiparas	118	45,56	129	47,43	
EDAD GESTACIONAL AL PARTO					
Pretérmino					0.001
<28 semanas	4	1,54	0	0	
28-33,6 semanas	61	23,55	1	0,38	
34-36,6 semanas	84	32,43	23	8,45	
A término	>=37 semanas	110	42,48	248	91,17
TOTAL	259	100	272	100	

Dentro del grupo de pacientes preeclámpticas (n=259), el 68.0% (n=176) presentó preeclampsia severa; en esta grupo predominó el compromiso cardiovascular (76,13%) definido como cifras tensionales superiores a 160/110 mmHg, como se detalla en la Tabla 5. En este grupo, un 72% tuvo compromiso de un solo órgano blanco y un 22,73% de dos órganos blanco.

Tabla 5. Compromiso de órganos blanco en pacientes con preeclampsia severa en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo del 1 de enero 2015 al 30 de junio de 2017

			n	%
Hematológico			5	2,84
Cardiovascular			134	76,13
Hepático			21	11,93
Renal			10	5,68
Síndrome HELLP			6	3,4
Respiratorio			0	0
Síntomas			55	31,25
Eclampsia			7	3,97
No. de órganos comprometidos			n	%
	1		128	72,73
	2		40	22,73
	3		7	3,98
	4		1	0,57
Total			176	100

9.2 Relación entre los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos con preeclampsia y preeclampsia severa

Al realizar la comparación de los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos para determinar relación con preeclampsia, entre los dos grupos no se encontraron diferencias significativas en el INL ($p=0.368$, Test de Mann Whitney), ni en el IPL ($p=0.608$, Test de Mann Whitney) (Tablas 6 y 7).

Tabla 6. Índice neutrófilos/linfocitos INL acorde con presencia o no de preeclampsia en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo del 1 de enero 2015 al 30 de junio de 2017

INL	Preeclampsia (n=259)	No Preeclampsia (n=272)	Valor de p
Media	2,82	2,84	0.368
Desviación estándar	1,44	1,02	
Mediana	2,62	2,70	

Tabla 7. Índice plaquetas/linfocitos IPL acorde con presencia o no de preeclampsia en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo del 1 de enero 2015 al 30 de junio de 2017

IPL	Preeclampsia (n=259)	No Preeclampsia (n=272)	Valor de p
Media	145,93	140,65	0.608
Desviación estándar	65,63	38,35	
Mediana	136,52	138,15	

En el grupo de preeclámpticas (grupo 1), no se encontró diferencias significativas entre las pacientes con presencia de severidad y sin presencia de severidad en los índices estudiados, INL ($p=0.819$, Test de Mann Whitney) e IPL ($p=0.543$ Test de Mann Whitney). (Tablas 8 y 9).

Tabla 8. Índice neutrófilos/linfocitos INL acorde con presencia o no de preeclampsia con criterios de severidad en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo 2015-2017.

INL	Preeclampsia con criterios de severidad (n=176)	Preeclampsia sin criterios de severidad (n=83)	Valor de p
Media	2,86	2,733809	0.819
Desviación estándar	1,62	,9603718	
Mediana	2,64	2,554307	

Tabla 9. Índice plaquetas/linfocitos IPL acorde con presencia o no de preeclampsia con criterios de severidad en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo 2015-2017.

IPL	Preeclampsia con criterios de severidad (n=176)	Preeclampsia sin criterios de severidad (n=83)	Valor de p
Media	149,22	138,96	0.543
Desviación estándar	73,13	45,44	
Mediana	137,17	134,06	

9.3 Predicción de los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos para preeclampsia y preeclampsia severa

Para determinar la capacidad de predicción de preeclampsia por parte de los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos se realizó una curva ROC (**Receptor de características operativas**), y se encontró para el INL un área de predicción no significativa de 47.7% para preeclampsia ($p=0,368$, IC 95%: 42,8-52,7%) y en índice de IPL un área de predicción no significativa de 48.5% para preeclampsia ($p=0,608$, IC 95%: 43,8 – 53.6%), tomando como referencia el hemograma de primer trimestre (Figura 2).

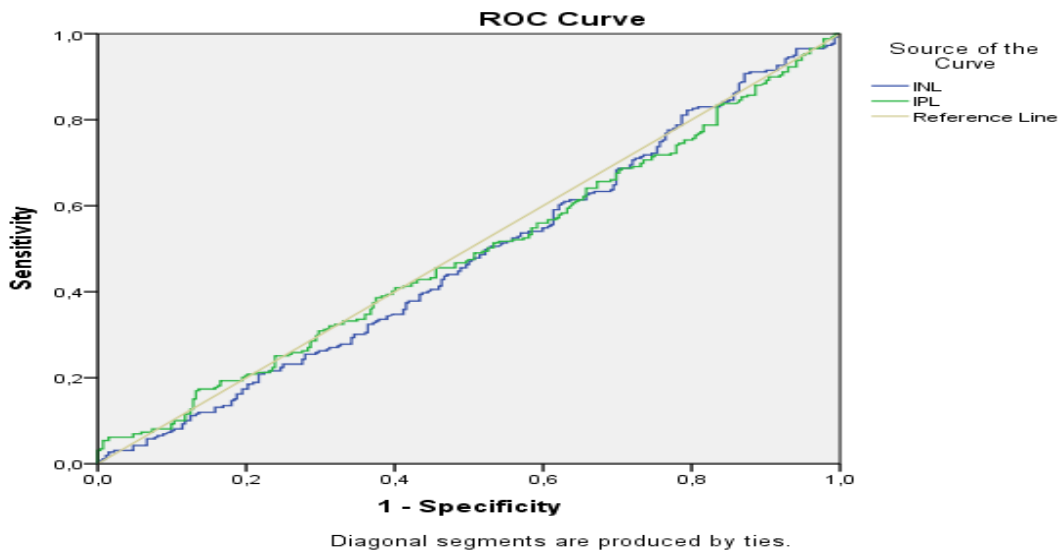


Figura 2. Curva ROC para capacidad de predicción de INL e IPL para preeclampsia, en una cohorte de pacientes en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo del 1 de enero 2015 al 30 de junio de 2017

En cuanto a la predicción de preeclampsia severa se encontró para el INL un área de predicción no significativa del 50.9% ($p=0,819$, IC 95%: 43.4-58.4%) y para el IPL un área de predicción no significativa de 54.6% para preeclampsia severa ($p=0,235$, IC 95%: 47,2 – 62.0%) figura 3.

El punto de corte para asociación con preeclampsia severa para el índice neutrófilos/linfocitos fue de 2,75 teniendo este una muy alta especificidad pero una baja sensibilidad (94% y 5,7% respectivamente, VPP 66,7% y VPN 32%) y para el IPL como punto de corte 125,6 una sensibilidad y especificidad bajas (68,4% y 32,7% respectivamente, VPP 68,4% y VPN 32,7%) ver tabla 10.

Tabla 10. Características operativas de los índices INL e IPL en una cohorte de pacientes sanas y con preeclampsia en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo del 1 de enero 2015 al 30 de junio de 2017

	INL= 2,75	IPL = 125,6
Sensibilidad	5,7	68,4%
Especificidad	94%	32,7%
VPP	66,7%	68,4%
VPN	32%	32,7%

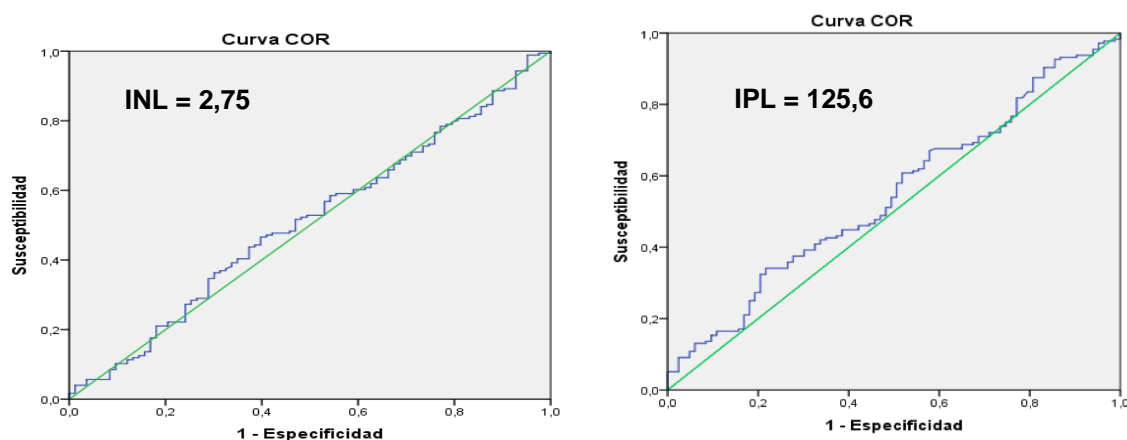


Figura 3. Curva ROC para capacidad de predicción de INL e IPL para preeclampsia severa, en una cohorte de pacientes en la Clínica Universitaria Colombia entre el periodo del 1 de enero 2015 al 30 de junio de 2017

10. Discusión

La preeclampsia -PE- es considerada la principal patología obstétrica causante de muerte materna en países en vía de desarrollo. A nivel mundial del 5 al 8% de las gestantes desarrollan PE e incluso con la implementación de los nuevos criterios diagnósticos, se estima que esta podría manifestarse hasta en un 20% de los embarazos (1), alcanzando una mortalidad del 10-15% (3), pudiéndose observar en Colombia una mortalidad estimada de hasta el 35% (4). Debido al contexto mundial que representa en las patologías obstétricas los trastornos hipertensivos del embarazo se han intentado establecer diferentes métodos de predicción que nos permitan orientar y redirigir el control prenatal de estas pacientes y por consiguiente tratar de evitar las posibles manifestaciones más severas de esta enfermedad.

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

El INL e IPL en diferentes estudios previos a este se mostraba como una herramienta posiblemente útil en la predicción del desarrollo de preeclampsia, como lo evidenció Damar y colaboradores (10) que evaluaron en el 2017 el INL y el ancho de distribución de glóbulos rojos como marcadores fiables para preeclampsia, mostrando que el INL pudiera ser considerado como un marcador predictor para preeclampsia con sensibilidad 80,1% y especificidad 87,3% (IC del

95%: 0,85-0,93, valor de corte 3,295). Sin embargo, los datos obtenidos a partir de nuestro estudio, siendo el segundo que mayor número de pacientes a recolectado hasta el momento, no pudieron confirmar esos resultados, mostrando que no se encontró diferencia significativa entre los INL e IPL al comparar el grupo de pacientes preeclámpicas con el grupo control encontrándose un área de predicción para el INL de 47.7% $p= 0,368$ (IC 42,8-52,7%) y para el IPL un área de predicción de 48.5% $p=0,608$ (IC 43,8 – 53.6%)(Valor de significancia estadística $p < 0,05$); lo que evidencia que las dos pruebas, tanto el INL como el IPL medidos a partir del hemograma del primer trimestre; muestran bajo poder discriminatorio para diferenciar entre las pacientes que van a presentar preeclampsia de las que no la desarrollaran.

Al comparar el estudio de Emel Kurtoglu et al quienes fueron los primeros en indicar la utilidad del INL para predecir el riesgo de desarrollar preeclampsia en 2014 demostrando que la medición del INL fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con preeclampsia en comparación al grupo de embarazos normales (7), encontramos que sus resultados distan mucho de los nuestros donde observamos que no existe diferencia significativa para considerar asociación entre niveles elevados de INL y Preeclampsia $p= 0.368$ (significancia $p < 0,05$).

En cuanto a la asociación entre valores elevados de índice plaquetas/linfocitos y la instauración de la enfermedad en las pacientes incluidas en este estudio -176 con preeclampsia con criterios de severidad y 83 embarazadas con preeclampsia sin severidad- el valor de p no fue significativo ($p=0,272$ con análisis a una cola y a dos colas $p=0,544$) a diferencia de Mehmet Toptas et al quienes en un estudio con 93 pacientes con PE y 94 mujeres embarazadas sanas, encontraron al análisis por subgrupos que valores de IPL elevados se asocian con la severidad de la PE (6)

Otros de los hallazgos que llaman la atención durante el análisis de resultados, fue el hecho de que en el grupo de control se observó -aunque no de manera

significativa- que el INL era incluso mayor que en el grupo de pacientes con preeclampsia. Lo anterior puede ser justificado en el comportamiento fisiopatológico de la PE, entendiendo que el proceso proinflamatorio desencadenado en la PE genera la activación de diferentes grupos de células a nivel intravascular. Muchas células inflamatorias se activan en la circulación y se infiltran en el tejido renal y placentario. Los macrófagos, neutrófilos y linfocitos T son el tipo celular predominante que media la cascada inflamatoria en mujeres con PE (18), lo cual podría hacer sospechar que esta disminución sea asociada a la activación y migración de estas células a diferentes órganos dianas en la PE, potenciándose por un marcado aumento de la infiltración de neutrófilos en el endotelio y la capa intima de los vasos sanguíneos sistémicos, conduciendo a un aumento de la expresión de las ICAM I e interleucina 8, siendo esta última un potente agente quimiotáctico para neutrófilos, exacerbando la respuesta inflamatoria a través de la liberación de especies reactivas del oxígeno por parte del endotelio (23).

Todo lo anterior hace pensar que el comportamiento en los niveles de leucocitos en las pacientes con PE podría variar en relación a las pacientes sanas, y más que asociarse a un aumento de los mismo en circulación, se podría observar en su defecto una disminución por el consumo y migración en aquellos órganos blancos de la enfermedad, comportamiento que puede observarse en pacientes con procesos inflamatorios sistémicos, tales como la sepsis (55). Lo anterior también debe ser analizado desde el punto de vista de la historia natural de la PE, entendiéndose que existen dos migraciones del tejido trofoblástico, entre las semanas 6-8 y 16-18 de gestación, las cuales podrían generar de manera hipotética una activación y migración de los linfocitos dependiente de cada semana y por consiguiente valores en el hemograma diferentes a menara que progresa el daño endotelial y empiezan las manifestaciones sistémicas de la enfermedad (56).

Como parte del control del sesgo de información podemos mencionar que no se presentaron retiros ni pérdidas de seguimientos en las pacientes debido a que se realizó una vigilancia de las pacientes hasta el desenlace. No hubo riesgo en competencia debido a que no se adelantó la muerte u otro evento que evitara el seguimiento de las pacientes en riesgo de desarrollar PE, en relación a sesgos de medición estos no se presentaron ya que se las muestras se procesaron en el Laboratorio Clínico Sanitas de la Organización Sanitas Internacional bajo los esquemas instaurados por la organización y procedimientos de laboratorio estandarizados. No se encontraron sesgos de información a nivel de clasificación errónea al usarse los criterios diagnósticos estandarizados por ACOG 2013, los cuales fueron aplicados al 100% de las pacientes, se disminuyó el sesgo de reporte al tomarse la información directamente del reporte de la intranet del laboratorio y no solo de la historia clínica. Por último se puede considerar como sesgo la ingesta de ácido acetil salicílico por parte de las pacientes que fueron detectas con alto riesgo de desarrollar preeclampsia por medio del doppler de arterias uterinas que se les realiza en la unidad de medicina materno fetal de la Clínica Universitaria Colombia entre las semanas 11 -13,6 de gestación, lo cual pudo haber cambiado la manifestación final de la enfermedad; la ingesta de ácido acetil salicílico reduce el riesgo de preeclampsia de inicio temprano, pero no la preeclampsia tardía, y solo cuando se inicia antes de la semana 16 de gestación y a una dosis diaria ≥ 100 mg(riesgo relativo: 0,62; intervalo de confianza del 95%, 0,45-0,87) (57), sin embargo los datos sobre adherencia a esta intervención así como confirmar si se les indicó o no a las pacientes no estaban disponibles en las historias clínicas por lo que no se pudo controlar este sesgo.

Encontramos como fortaleza en nuestro estudio que fue diseñado como estudio de cohortes a diferencia de estudios previos que en su mayoría son de tipo transversal, pero como limitación; que por ser de temporalidad retrospectiva no permitió estandarizar la edad gestacional exacta para toma del hemograma, que permita sacar conclusiones más puntuales a cerca del comportamiento de los índices de acuerdo a las etapas de invasión trofoblástica. Por otra parte, debido a

que la población reclutada es de un solo centro, esto limita la exploración de los resultados disminuyendo la validez externa del estudio. Futuros estudios con muestras adecuadas y con hemogramas orientados a las semanas en que ocurren las migraciones del trofoblasto podrían aclarar más dudas en el comportamiento fisiopatológico de la enfermedad y abrir nuevas puertas para el uso y aplicaciones de estos índices en el abordaje de pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia.

11. Conclusiones

Este estudio a pesar de que no mostró utilidad del INL y IPL como un método con capacidad predictiva en pacientes embarazadas que desarrollaran preeclampsia y preeclampsia con criterios de severidad, así como tampoco arrojó valores elevados en los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos que sean útiles como puntos de corte asociados a preeclampsia con o sin criterios de severidad, si orienta al hecho de que próximos estudios deben ser enfocados a semanas específicas de gestación antes de la semana 20, entendiendo que puede existir un comportamiento diferente en los valores de leucocitos dependiendo de las semanas en que se realiza la prueba.

12. Referencias

1. Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(5):1122-1131.
2. Turner J. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *International Journal of Women's Health*. 2010;327.
3. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009;33(3):130-137.
4. Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE [www.dane.gov.co]. Bogotá: DANE; c2015 [actualizada 16 febrero 2015; consultado 22 junio de 2017]. Disponible en: <http://dane.gov.co/>
5. Cortés-yepes H. Doppler de arterias uterinas en el primer trimestre del embarazo para la detección de los trastornos hipertensivos asociados con el embarazo: estudio de cohorte. Bogotá (Colombia) 2007-2008. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2009; 60(4): 328-333
6. Anderson UD, Gram M, Akerstrom B, Hansson SR. First trimester prediction of preeclampsia. *Current hypertension reports*. 2015;17(9):584.
7. 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014Sep;28(1):97-9
8. Toptas M, Asik H, Kalyoncuoglu M, Can E, Can MM. Are Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio Predictors for

- Severity of Preeclampsia? Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics. 2016;5(1):27–31.
9. Kirbas A. Prediction of Preeclampsia By First Trimester Combined Test and Simple Complete Blood Count Parameters. Journal Of Clinical And Diagnostic Research. 2015Nov;9(11):QC20-3
 10. Prasmusinto D, Jono RC, Lisnawati Y. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width as a Marker of Preeclampsia: A Retrospective Study. Journal of Pregnancy and Child Health. 2017;04(02):29-32.
 11. Ministerio de Salud y Protección Social 2016. Análisis de situación de salud (ASIS) Colombia. Bogotá. Dirección de epidemiología y demografía. Ministerio de Salud y Protección Social. 56-59
 12. El tiempo. Colombia tiene una enorme brecha de mortalidad materna entre regiones. 23 junio de 2015
 13. Velauthar L, Plana M, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes S et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2014;43(5):500-507.
 14. Gupte S, Wagh G. Preeclampsia–Eclampsia. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2014;64(1):4-13.
 15. Burton G, Jauniaux E. Placental Oxidative Stress: From Miscarriage to Preeclampsia. Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 2004;11(6):342-352.

16. Rovere-Querini P, Castiglioni M, Sabbadini M, Manfredi A. Signals of cell death and tissue turnover during physiological pregnancy, pre-eclampsia, and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2007;40(4):290-294.
17. Messerli M, May K, Hansson S, Schneider H, Holzgreve W, Hahn S et al. Feto-maternal interactions in pregnancies: Placental microparticles activate peripheral blood monocytes. *Placenta*. 2010;31(2):106-112.
18. LaMarca B, (2010). The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Minerva Ginecologica*. 2010;62(2):105–120.
19. Leik C, Walsh S. Neutrophils Infiltrate Resistance-Sized Vessels of Subcutaneous Fat in Women With Preeclampsia. *Hypertension*. 2004;44(1):72-77.
20. Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz D, Suzuki D, Sakai M, Ito M, Shima T et al. Proportion of peripheral blood and decidual CD4+ CD25bright regulatory T cells in pre-eclampsia. *Clinical & Experimental Immunology*. 2007;149(1):139-145.
21. Zusterzeel P, Wanten G, Peters W, Merkus H, Steegers E. Neutrophil oxygen radical production in pre-eclampsia with HELLP syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2001;99(2):213-218.
22. Tsukimori K, Fukushima K, Tsushima A, Nakano H. Generation of Reactive Oxygen Species by Neutrophils and Endothelial Cell Injury in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Hypertension*. 2005;46(4):696-700.
23. Shah T, Walsh S. Activation of NF- κ B and expression of COX-2 in association with neutrophil infiltration in systemic vascular tissue of women with

- preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(1):48.e1-48.e8.
24. Bachawaty T, Washington S, Walsh S. Neutrophil Expression of Cyclooxygenase 2 in Preeclampsia. *Reproductive Sciences*. 2010;17(5):465-470.
25. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013;94(2):247-257.
26. Gervasi M, Chaiworapongsa T, Pacora P, Naccasha N, Yoon B, Maymon E et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185(4):792-797.
27. Kraayenbrink AA, Dekker GA, Van Kamp GJ, Van Geijn HP. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(1):160-165.
28. Livingston J, Maxwell B. "Preeclampsia: Theories and speculations". *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2003;115(5-6):145-148.
29. Tubbergen P, Lachmeijer A, Althuisius S, Vlak M, Van Geijn H, Dekker G. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol*. 1999;45(1):81-88.
30. Perry K, Martin J. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1992;35(2):338-350.

31. Mastrogiannis D, O'Brien W, Krammer J, Benoit R. Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6-1):1711-1716.
32. Casmod Y, Van Dyk B, Nicolaou E. Uterine artery Doppler screening as a predictor of pre-eclampsia. *Health SA Gesondheid.* 2016;21:391-396.
33. Ghidini A, Locatelli A. Monitoring of Fetal Well-Being: Role of Uterine Artery Doppler. *Seminars in Perinatology.* 2008;32(4):258-262.
34. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH, et al. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11 – 14 weeks of gestation. *Ultrasound ObstetGynecol*2001;18:583-6.
35. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11 – 14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound ObstetGynecol*2005;26:490-4.
36. Figueras F, Puerto B. *Guía Clínica: Doppler en Medicina Fetal. Guías clínicas medicina fetal y perinatal. Servicio de medicina fetal Hospital Clínic Barcelona.* 2014.
37. Khong S, Kane S, Brennecke S, da Silva Costa F. First-Trimester Uterine Artery Doppler Analysis in the Prediction of Later Pregnancy Complications. *Disease Markers.* 2015;2015:1-10
38. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1367–91.

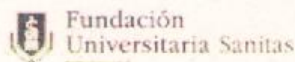
39. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts: rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001(1);102:5–14
40. Szkandera J, Stotz M, Eisner F, Absenger G, Stojakovic T, Samonigg H, et al. External Validation of the Derived Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker on a Large Cohort of Pancreatic Cancer Patients. PLoS ONE. 2013;8(11):e78225.
41. Huang Q-T, Zhou L, Zeng W-J, Ma Q-Q, Wang W, Zhong M, et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Cellular Physiology and Biochemistry. 2017;41(6):2411-8.
42. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Rates in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Associated with Treatment Response and Prognosis? Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2013;14(9):5237–42
43. Cho, H., Hur, H.W., Kim, S.W. et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. Cancer Immunol Immunother. 2009;58(1):15-23
44. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. The American Journal of Cardiology. 2008;102(6):653–7.
45. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality in ST

- Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(6):747–52.
46. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(7):993–6.
47. Karaman M, Balta Ş, Ay S, Cakar M, Naharci I, Demirkol S, et al. Op-106 The Comparative Effects Of Valsartan And Amlodipine On Vwf Levels And N/I Ratio In Patients With Newly Diagnosed Hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(7):516-22
48. Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001;285(19):2486–97.
49. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC EndocrDisord*. 2015 Mar 2;15:9.
50. Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, Kizilarslanoğlu C, Etgül S, Halil M, Ulger Z, Cankurtaran M, Arioğul S, The Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Alzheimer's Disease. *Dement GeriatrCognDisord*. 2012;34(2):69-74
51. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2012;23(4):265.

52. Akil M. Mean Platelet Volume and Neutrophil Lymphocyte Ratio as New Markers of Preeclampsia Severity. *Kosuyolu Heart Journal*. 2015;18(2):84-88.
53. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kıran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of preeclampsia? *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Womens Cardiovascular Health*. 2016;6(1):22–5.
54. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Womens Cardiovascular Health*. 2017;7:29–32.
55. Hotchkiss R, Karl I. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(2):138-150.
56. Villasmil E, Pérez C, Bolívar J. Invasión trofoblástica en el embarazo normal (II): Placentación profunda [Internet]. *Dialnet.unirioja.es*. 2018 [cited 21 May 2018]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4796916>
57. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis K. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(3):287-293.e1.

13.ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprobación comité de ética



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CEIFUS 207-18
Bogotá D.C., 03 de abril de 2018

Doctor:
VICTOR SAUL RANGEL
JORGE LUIS CAMPO
Investigador Principal
Bogotá

Ref: Concepto ético de la evaluación del protocolo UNIVERSIDAD titulado "Índices Neutrófilo/Linfocito y Plaqueta/Linfocito como predictores de Preeclampsia. En la Clínica Universitaria Colombia"

Respetados Doctores

El día 03 de abril de 2018, en la sesión registrada en el acta No.011-18, se reunió el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas, donde se deja constancia de la recepción del comunicado y evaluación del protocolo en referencia que se desarrollará bajo su dirección en la Clínica Universitaria Colombia Ubicado en la Calle 23 No. 66-46.

Concepto CEI: Se revisa en sesión y según los criterios institucionales establecidos y dado que el proyecto no compromete la seguridad, bienestar y respeta los derechos del sujeto de investigación, se decide **APROBAR** por consenso este protocolo.

El Comité de Ética en investigación está conformado por nueve (9) miembros, en la presente sesión se cumplió el Quórum con la asistencia de ocho (8) miembros del comité.

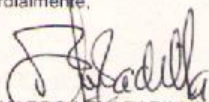
Nombre:	Cargo:
Eduardo Low Padilla	Presidente CEI - Profesional con formación en Farmacología Clínica
Ingrid Milena Rodríguez Bedoya	Miembro Deliberativo – Secretaria Ejecutiva del CEI - Representante de Investigación de la FUS
Miriam Consuelo Neira Corredor	Miembro Deliberativo - Profesional con formación de Postgrado en Bioética
Alberto Lineros Montañez	Miembro Deliberativo – Profesional del área de ciencias de la salud
Diana Cucaita Muñoz	Miembro Deliberativo – Profesional con formación en Epidemiología
Héctor Ricardo Jiménez	Miembro Deliberativo – Profesional del área de las Ciencias Humanas y sociales
Abel Ernesto González Vélez	Miembro Deliberativo – Profesional con formación en metodología de la investigación
Martha Sarralde Escobar	Miembro Deliberativo – Representante de la Comunidad

Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas
Calle 23 # 66-46 Sede Salitre – Teléfono: 5895377 Ext: 5719901
E-mail: comiteetica@unisanitas.edu.co
Bogotá D. C, Colombia

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

El Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas declara que el desarrollo de sus actividades se rigen bajo la normatividad vigente en temas relacionados con investigación en salud, (Ley Colombiana Resolución No 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social), las Normas de Buenas Practicas de Investigación Clínica (Good Clinical Practice-GCP), Declaración de Helsinki octubre 2013 y todo la normativa Internacional vigente.

Cordialmente,



EDUARDO LOW PADILLA
Presidente CEI
Comité de Ética en Investigación
Fundación Universitaria Sanitas

Anexo 2. Instrumentos de recolección

1. Pacientes con resultado negativo

PACIENTE #	Edad	Paridad	Hemograma <20ss	Neut 1	Plaq 1	Lyn 1	INL 1	IPL 1	EG parto	TRIMESTRE	Neut 3	Plaq 3	Lyn 3	INL 3	IPL 3

Convenciones Pacientes con resultado negativo	
Paridad	1=nulípara 2= múltipara
Neut 1	Neutrófilos absolutos en hemograma menor a semana 20
Plaq 1	Plaquetas absolutas en hemograma menor a semana 20
Lyn 1	Linfocitos absolutos en hemograma menor a semana 20
INL 1	Índice neutrófilos/linfocitos en hemograma menor a semana 20
IPL 1	Índice plaquetas/linfocitos en hemograma menor a semana 20
EG parto	Semanas de embarazo al nacimiento
TRIMESTRE	1= tercer trimestre 2=segundo trimestre
Neut 3	Neutrófilos absolutos en hemograma del tercer trimestre
Plaq 3	Plaquetas absolutas en hemograma del tercer trimestre
Lyn 3	Linfocitos absolutos en hemograma del tercer trimestre
INL 3	Índice neutrófilos/linfocitos en hemograma del tercer trimestre
IPL 3	Índice plaquetas/linfocitos en hemograma del tercer trimestre

2. Instrumento de recolección pacientes con resultado positivo

PACIENTE #	Edad	Paridad	Hemograma <20ss	Neut 1	Plaq 1	Lyn 1	INL 1	IPL 1	SEV	HEM	CRDV	HEP	RNL	HELLP	RPT	STS	ECLMP	EG al parto	TRIMESTRE	Neut PE	Plaq PE	Lyn PE	INL PE	IPL PE

<u>Convenciones Pacientes con resultado positivo</u>	
Paridad	1=nulipara 2= multipara
Neut 1	Neutrófilos absolutos en hemograma menor a semana 20
Plaq 1	Plaquetas absolutas en hemograma menor a semana 20
Lyn 1	Linfócitos absolutos en hemograma menor a semana 20
INL 1	índice neutrófilos/linfócitos en hemograma menor a semana 20
IPL 1	índice plaquetas/linfócitos en hemograma menor a semana 20
SEV	Severidad 0= no 1=si
HEM	Severidad por compromiso hematológico 0= no 1=si
CRDV	Severidad por compromiso cardiovascular 0= no 1=si
HEP	Severidad por compromiso hepático 0= no 1=si
RNL	Severidad por compromiso renal 0= no 1=si
HELLP	Severidad por Síndrome HELLP 0= no 1=si
RPT	Severidad por compromiso respiratorio 0= no 1=si
STS	Severidad por síntomas neurológicos 0= no 1=si
ECLMP	Eclampsia 0= no 1=si
EG parto	semanas de embarazo al nacimiento
TRIMESTRE	1= tercer trimestre 2=segundo trimestre
Neut PE	Neutrófilos absolutos en hemograma al diagnosticar preeclampsia
Plaq PE	Plaquetas absolutas en hemograma al diagnosticar preeclampsia
Lyn PE	Linfócitos absolutos en hemograma al diagnosticar preeclampsia
INL PE	índice neutrófilos/linfócitos en hemograma al diagnosticar preeclampsia
L PE	índice plaquetas/linfócitos en hemograma al diagnosticar preeclampsia

Anexo 3. Presupuesto

Concepto:	Valor:
Transporte	300.000 M/L
Papelería	100.000 M/L
Alimentación	200.000 M/L
Total:	600.00M/L

Anexo 4. Cronograma

ACTIVIDAD PROGRAMADA	2017		2018					2018	
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL
FASE DIAGNOSTICA									
Revisión Bibliográfica	■	■	■						
Diseño y evaluación de pregunta de investigación		■	■						
Elaboración Marco teórico			■						
FASE DE DISEÑO DEL PROTOCOLO				■					
DISEÑO DE INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS				■					
PRESENTACIÓN A COMITÉ DE INVESTIGACIÓN					■				
FASE DE REVISIÓN DE CORRECCIONES					■				
APROBACIÓN FINAL					■				
PRESENTACIÓN COMITÉ ÉTICA MÉDICA					■				
FASE DE IMPLEMENTACIÓN						■	■		
Recolección de Datos y Reclutamiento de Pacientes						■	■		
Informe Preliminar de avances						■	■		
Análisis y Procesamiento de Datos						■	■		
Análisis de Resultados						■	■		
Redacción de Informe Final							■		
Presentación Final y entrega de resultados a Comité								■	■
Envío Del Articulo Para Solicitud De Publicación								■	■

TAREAS CUMPLIDAS ■

TAREAS POR CUMPLIR ■