

Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica.  
Facultad de Ciencias Médicas.  
Universidad Nacional de Rosario.

---



## UNA NUEVA APLICACIÓN PARA UN VIEJO CONOCIDO:

“¿Podemos predecir Preeclampsia con ayuda de un  
hemograma?”

Autora: Sheila Diodati <sup>1</sup>.

Tutores: Albertina Ghelfi <sup>2</sup>; Jorge Kilstein <sup>3</sup>

Hospital Escuela Eva Perón

Año 2021

<sup>1</sup> Médica. Alumna de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Residencia de Clínica Médica realizada en Hospital Escuela Eva Perón (años 2016-2019).

<sup>2</sup> Médica Especialista en Clínica Médica. Tutora de Residentes de Clínica Médica en Hospital Escuela Eva Perón. Docente Estable de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

<sup>3</sup> Médico Especialista en Clínica Médica. Instructor de Residentes de Clínica Médica en Hospital Escuela Eva Perón. Docente Estable de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

## INDICE

---

|                           |    |
|---------------------------|----|
| RESÚMEN.....              | 3  |
| INTRODUCCION.....         | 4  |
| OBJETIVOS.....            | 6  |
| MATERIALES Y MÉTODOS..... | 7  |
| ○ DISEÑO                  |    |
| ○ POBLACION Y MUESTREO    |    |
| ○ DEFINICIONES            |    |
| ○ INTERVENCIONES          |    |
| ○ CONSIDERACIONES ÉTICAS  |    |
| ○ ANALISIS ESTADISTICO    |    |
| RESULTADOS.....           | 11 |
| DISCUSION.....            | 15 |
| CONCLUSIONES.....         | 18 |
| BIBLIOGRAFIA.....         | 19 |

## RESÚMEN

---

**Introducción:** Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) constituyen una de las complicaciones más frecuentes de la gestación, asociándose a elevada morbimortalidad materno-fetal. La Preeclampsia (PE) es una complicación grave de los THE. Si bien su génesis aún no se encuentra totalmente dilucidada, se ha propuesto que involucra una respuesta inmunológica materna anormal, dando lugar a un importante proceso inflamatorio a nivel endotelial. Varios autores han propuesto que la sobreexpresión del componente inflamatorio activo (representado por la neutrofilia) y la disminución del componente regulador (representado por la linfopenia relativa), podrían ser el reflejo de este proceso subyacente. Se han propuesto dos índices con capacidad de valorarlo: neutrófilo/linfocito (INL) y polimorfonuclear/monomorfonuclear (IPM).

**Objetivos:** Evaluar la utilidad del INL e IPM para predecir el desarrollo de PE en nuestro medio.

**Materiales y Métodos:** Estudio analítico, observacional, de tipo cohortes retrospectivas. Incluyó pacientes con embarazo  $\geq 20$  semanas, admitidas en Sala de Maternidad de un hospital de tercer nivel de complejidad, por presencia de registros hipertensivos  $\geq 140/90$  mmHg (fuera ésta de causa gestacional o crónica) en ausencia de proteinuria al ingreso, desde el 01/01/17 al 31/12/18 (2 años). Se excluyeron: pacientes con rotura prematura de membranas, infección concomitante, neoplasias de base, enfermedad hepática o renal previa, antecedente de tratamiento previo con corticoides e historias clínicas incompletas. Se calculó el INL e IPM en todas las pacientes utilizando el laboratorio de ingreso hospitalario. Se las dividió en dos grupos según desarrollaran o no PE a lo largo de la internación. Se compararon los valores de los índices entre los grupos. Se procesaron los datos con SPSS para Windows.

**Resultados:** Ingresaron 322 pacientes por THE en el tiempo contemplado. Se incluyeron 242 en el estudio: 184 (76%) casos de HTA gestacional y 58 (24%) HTA crónica mal controlada. Desarrollaron PE 147 pacientes (60.7%). No se hallaron diferencias en relación a las comorbilidades y factores de riesgo para PE entre los dos grupos. En base al desarrollo o no de PE, se observaron diferencias de media para INL (SI=6.1  $\pm$  5.1 vs. NO=4.1  $\pm$  2.7;  $p=0.004$ ) e IPM (SI=4.3  $\pm$  3.6 vs. NO=3.1  $\pm$  2;  $p=0.008$ ). Un punto de corte de INL  $\geq 4.8$  se relacionó con la presencia de PE ( $p=0.001$ ; OR=2.8; IC95%=1.5-5.2) y presentó el mejor desempeño diagnóstico para predecir la aparición del trastorno (AUC=0.613; S=43%, E=80%). Asimismo con un punto de corte de IPM  $\geq 3.3$  ( $p=0.001$ ; OR=2.9; IC95%=1.5-4.7) (AUC=0.604; S=45%, E=79%).

**Discusión:** Aún no se dispone de muchos predictores del desarrollo de PE. Entre los existentes, el ratio SFlt-1/PlGF representa una de las estrategias con mayor capacidad predictiva (un valor  $< 38$  tiene 80% de S y 78% de E). Sin embargo, la falta de disponibilidad y elevado costo de estas pruebas, nos lleva a considerar que nuestros esfuerzos deben centrarse en la búsqueda de herramientas prácticas, sencillas y económicas que nos asistan en la predicción de PE. En este sentido, INL e IPM, por encima de los puntos de corte propuestos (si bien con un desempeño diagnóstico más modesto en términos de S), alcanzan valores de E superiores al SFlt-1/PlGF. Ello, sumado a su mínimo coste y su baja complejidad para el cálculo, hace que estos índices sean atractivos para su implementación en la práctica diaria.

**Conclusiones:** Un valor de INL  $\geq 4.8$  y/o de IPM  $\geq 3.3$  en pacientes hipertensas  $> 20$  semanas de gestación, predicen el desarrollo de PE con un 80% de E.

**PALABRAS CLAVE:** neutrófilo; linfocito; índice; preeclampsia; embarazo.

## INTRODUCCION

---

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) constituyen una de las complicaciones más frecuentes de la gestación y una de las principales causas de morbimortalidad materno-fetal. Si bien su prevalencia es variable y exhibe amplias diferencias regionales, los mismos han ido en aumento en los últimos 20 años <sup>1, 2, 3, 4</sup>. La PE es una complicación grave de los THE, siendo la principal entidad ligada a esta mortalidad <sup>1</sup>.

En el año 2007, en Argentina, los THE se ubicaron como la tercera causa de muerte materna, correspondiendo al 13,7% de todas las muertes; mientras que casi una década después, en el año 2015, se ubicaron como la segunda causa, con una frecuencia del 15,1% <sup>5</sup>. Esta tendencia también se observa en países como Estados Unidos, donde la incidencia de PE ha aumentado un 25% en las últimas 2 décadas, con unas 50.000 a 60.000 muertes anuales atribuibles a este trastorno <sup>1</sup>. Los datos actuales, tanto a nivel nacional como local, son desconocidos.

La Preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica de causa desconocida caracterizada por la aparición de hipertensión arterial (HTA) y proteinuria, afección de órganos diana y/o disfunción útero-placentaria en una embarazada previamente normotensa -PE de novo- o bien, dada por la instalación de proteinuria o afección orgánica en una paciente con diagnóstico de hipertensión previo -PE sobreimpuesta a HTA crónica-.

En cualquier caso, la PE implicará la presencia de una respuesta inmunológica materna anormal secundaria a una alteración en el proceso de invasión trofoblástica, que desencadenará una respuesta inflamatoria con consecuentes alteraciones funcionales y daño a nivel endotelial placentario <sup>6, 7, 8</sup>.

En estas últimas décadas se ha logrado recopilar nutrida evidencia que da cuenta de estas alteraciones inmunológicas presentes en gestantes hipertensas que desarrollan PE, notándose especialmente alteraciones en relación a la distribución leucocitaria, el nivel de adherencia e infiltración de neutrófilos en la vasculatura sistémica, el estado inflamatorio basal y la diferente activación linfocitaria. La fisiopatogenia de la PE tiene base en una respuesta inmunológica materna anormal, como resultado de la implantación del producto de la concepción, que se manifiesta a través de: una función endotelial alterada, activación de la cascada inflamatoria y de la coagulación, y un aumento de las resistencias vasculares periféricas y de la agregación plaquetaria <sup>9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>.

Numerosos investigadores han explorado la relación entre inflamación sistémica y mortalidad cardiovascular, y han planteado que sería posible evaluar el balance entre la

sobreexpresión del componente inflamatorio activo y sus citoquinas pro-inflamatorias, o dicho de otra manera, la respuesta innata (representado por la neutrofilia) y la disminución del componente regulador inducido por el cortisol en respuesta al estrés, o en otras palabras, la respuesta adaptativa (representado por la linfopenia relativa) <sup>15, 16, 17, 18, 19, 20</sup>.

Dos formas de medir la alteración de este balance serían el índice neutrófilo/linfocito (INL) -resultado de dividir el valor absoluto de neutrófilos sobre linfocitos- y el índice polimorfonuclear/ monomorfonuclear (IPM) -resultado de dividir el valor absoluto de neutrófilos sobre la suma del valor absoluto de linfocitos y monocitos-. Un INL elevado ha sido relacionado a PE en numerosos estudios, aunque los puntos de corte son considerablemente variables en dependencia de la población en la cual se aplica <sup>20, 21, 22</sup>. Por su parte, el IPM solo se ha teorizado y demostrado en modelos experimentales, sin hallar estudios clínicos que analicen su comportamiento en PE <sup>23</sup>.

Sustentados en estas bases y considerando que la determinación de leucocitos circulantes en sangre periférica mediante el hemograma es un método barato, sencillo y de disponibilidad generalizada que permite evaluar la presencia de inflamación, nos propusimos valorar la capacidad del INL e IPM para predecir la aparición de PE en nuestra población.

## **OBJETIVOS**

---

Primario:

- Analizar la utilidad del INL e IPM para predecir el desarrollo de PE en pacientes embarazadas internadas por registros hipertensivos detectados a partir de la semana 20 de gestación.

Secundarios:

- Evaluar la capacidad diagnóstica de cada índice individualmente para predecir el desarrollo de PE.
- Evaluar la utilidad diagnóstica de ambos índices aplicados de manera conjunta para predecir el desarrollo de PE.

## **MATERIALES Y METODOS**

---

### **Diseño**

Estudio analítico, observacional, de tipo cohortes retrospectivas; basado en la revisión de historias clínicas realizadas en el período de tiempo comprendido entre el 01/01/17 y 31/12/18 (2 años), de pacientes que hubieran sido internadas por detección de registros hipertensivos durante el embarazo; en la Sala de Maternidad del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

## **Población y muestreo**

### ***Criterios de Inclusión.***

Pacientes mayores de 18 años de edad, con embarazo  $\geq 20$  semanas de gestación, que fueran admitidas en nuestro hospital por detección de registros hipertensivos  $\geq 140/90$  mmHg en ausencia de proteinuria (sea en el contexto de diagnóstico de hipertensión gestacional o de hipertensión crónica mal controlada), a quienes se les hubiera practicado extracción sanguínea al momento del ingreso hospitalario, antes de iniciar cualquier tipo de terapéutica.

### ***Criterios de Exclusión.***

Se excluyeron las pacientes que presentaran cualquiera de las siguientes condiciones (debido a la potencial alteración de los parámetros hematológicos de base):

- Ruptura prematura de membranas.
- Infección concomitante.
- Neoplasia de base.
- Enfermedad hepática o renal previa.
- Antecedente de tratamiento previo con corticoides.

Se excluyeron casos con historias clínicas incompletas donde no figuren los datos necesarios para la recolección de variables.

## **Definiciones**

- **Hipertensión Arterial en el Embarazo:** Se definió como una presión arterial (PA)  $\geq 140/90$  mmHg, en al menos 2 tomas consecutivas en el mismo brazo, con un intervalo de al menos 4 horas entre ambas; o PA  $\geq 160/110$  mmHg, en al menos 2 tomas consecutivas en el mismo brazo, con un intervalo de pocos minutos entre ambas <sup>24, 25</sup>.

- **HTA Gestacional:** HTA diagnosticada después de las 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa que no presenta proteinuria. El cuadro hipertensivo nunca persiste más allá de las 12 semanas postparto <sup>24, 25</sup>.
  
- **HTA Crónica (pre-existente):** HTA diagnosticada antes de la concepción o durante las primeras 20 semanas de la gestación, que persiste luego de las 12 semanas de sucedido el parto <sup>24, 25</sup>.
  
- **Preeclampsia:** A los fines del trabajo, se mencionará preeclampsia (PE) tanto ante el desarrollo de PE de novo -en pacientes con HTA gestacional- como ante el desarrollo de PE sobreimpuesta -en pacientes con HTA crónica-.
  - **Preeclampsia de novo:** Inicio de HTA después de las 20 semanas de gestación, en una paciente previamente normotensa, que coexiste con alguna de las siguientes condiciones <sup>24, 25</sup>.
    - Proteinuria: presencia de proteínas en orina con valores  $\geq 300$  mg/24 horas.
    - Afectación de órganos diana en ausencia de proteinuria, a saber: *renal* -creatinina  $>1.02$  mg/dl-, *hepática* -aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT)  $>40$  mU/L-, *neurológica* -eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, cefalea severa o escotomas visuales- y/o *hematológica* -plaquetas  $<150.000/\text{mm}^3$ , coagulación intravascular diseminada, hemólisis-.
    - Disfunción útero-placentaria como restricción del crecimiento fetal, Doppler de la arteria umbilical anormal o muerte fetal.
  
  - **Preeclampsia sobreimpuesta a la HTA crónica:** Paciente que presenta HTA crónica pero luego de las 20 semanas de gestación agrega proteinuria o afección de órganos diana. Cabe destacar que la disfunción útero-placentaria no se considera un criterio diagnóstico, dado que puede estar presente por la misma condición hipertensiva crónica materna <sup>25</sup>.
  
- **Índice Neutrófilo/ Linfocito (INL):** El índice neutrófilo/linfocito se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento absoluto de linfocitos <sup>18</sup>. A los fines de la realización del trabajo, se calculará en base al primer laboratorio realizado a



la paciente, al momento del ingreso hospitalario. El punto de corte del mismo se realizará en base a los resultados obtenidos en la presente investigación.

- **Índice Polimorfonuclear/ Monomorfonuclear (IPM):** El índice polimorfonuclear/ monomorfonuclear se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento absoluto de Monomorfonucleares (linfocitos y monocitos).

### Intervenciones

Se realizó identificación de los casos de THE utilizando la base de datos del Departamento de Estadística del Hospital Escuela Eva Perón.

Se revisaron las Historias Clínicas de las pacientes incluidas, recolectando los datos clínicos y analíticos necesarios.

Para el cálculo del INL e IPM, se utilizaron los resultados bioquímicos del primer laboratorio realizado en nuestro hospital, previo al inicio de conducta terapéutica.

Se estableció qué pacientes desarrollaron PE en base a la descripción del desenlace clínico-analítico observado durante la internación.

### Consideraciones éticas

Previamente a su realización, este trabajo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Escuela Eva Perón.

### Análisis estadístico

Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows. Se realizó análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio.

Las medias de los 2 grupos se compararon con la prueba de la t de Student para factores independientes o con la prueba de la U de Mann-Whitney, dependiendo si la distribución de la variable presentaba características simétricas o asimétricas, respectivamente.

Para la comparación de proporciones, se emplearon prueba de  $X^2$  de tendencia lineal o prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos.

En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de  $p$  asociado a la prueba de contraste fuera  $\leq 0,05$ . Se calculó riesgo utilizando la medida de OR con IC95%.

Se realizó análisis mediante curvas ROC, determinando el área bajo la curva (AUC) con IC95%. Se determinó Sensibilidad (Se), Especificidad (Es), valores predictivo negativo (VPN) y positivo (VPP).

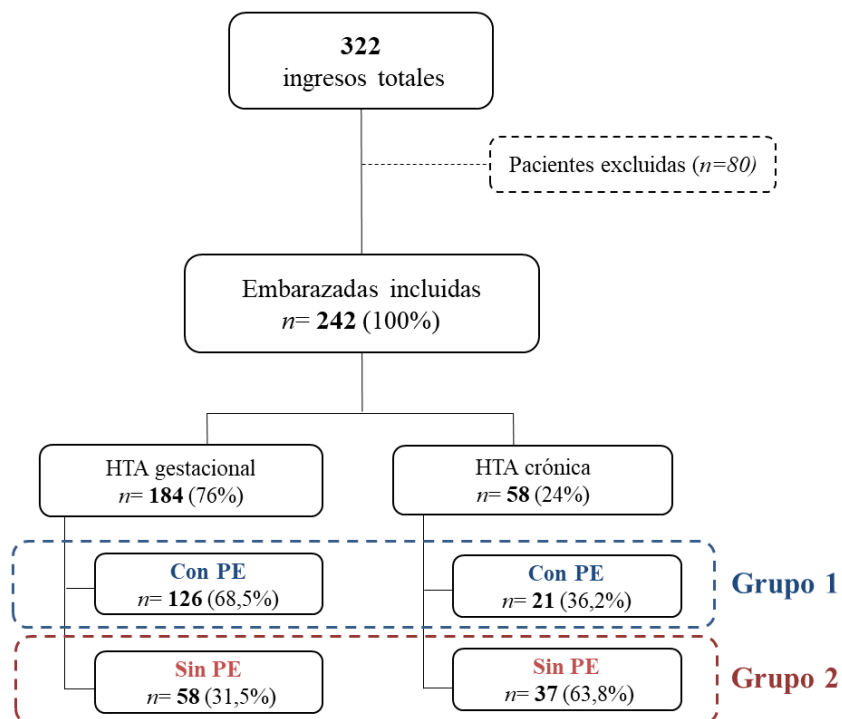
## RESULTADOS

---

Ingresaron 322 pacientes por THE en el periodo de tiempo contemplado. Se excluyeron 4 pacientes por historias clínicas incompletas y 76 por presentar condiciones de base que podrían alterar potencialmente los parámetros hematológicos. La  $n$  final fue de 242 casos: 184 (76%) de HTA gestacional y 58 (24%) de HTA crónica mal controlada. La edad media observada fue de  $27,7 \pm 7,5$  años.

Entre las pacientes hipertensas, se determinaron dos grupos: *Grupo 1*= hipertensas que desarrollaron PE durante la internación (n=147; 60,7%) y *Grupo 2*= hipertensas que no desarrollaron PE durante la internación (n=95; 39,3%). **Figura 1.**

**Figura 1.** Algoritmo de flujo de incorporación de pacientes al estudio.



No se hallaron diferencias intergrupos en relación a las comorbilidades y factores de riesgo para el desarrollo de PE. Las características basales de cada grupo pueden observarse en la **Tabla 1**.

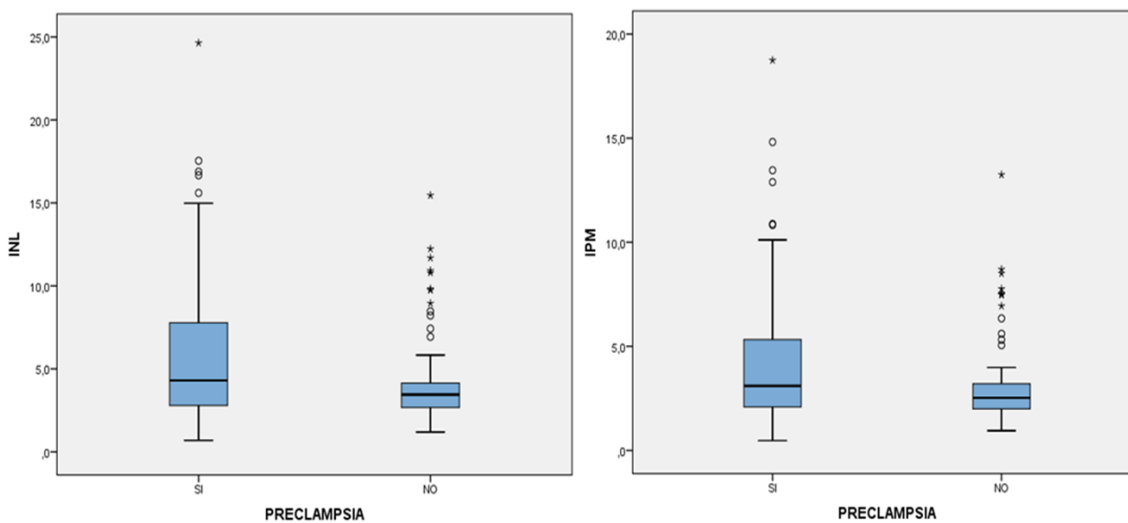
| <b>Tabla 1.</b> Características clínicas basales de los grupos. |   |   |                           |
|---|---|---|---------------------------|
|   | <b>Grupo 1</b><br><i>Con desarrollo de PE</i> | <b>Grupo 2</b><br><i>Sin desarrollo de PE</i> | <b>Sig.</b><br><i>(p)</i> |
| Diabetes Mellitus   | 10,3%   | 15,9%   | 0,225                     |
| Enfermedad autoinmune   | 0,8%  | 0%  | 1,000                     |
| Trombofilia   | 1,6%  | 2,3%  | 1,000                     |
| Antecedente de PE previa  | 22,2%   | 23,9%   | 0,779                     |

|                             |                   |                   |       |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Gesta múltiple              | 2,4%              | 1,1%              | 0,645 |
| Nulíparas                   | 35,6%             | 32,5%             | 0,758 |
| Múltiparas                  | 64,4%             | 67,5%             | 0,542 |
| Edad gestacional al ingreso | 34,1 ±4,5 semanas | 35 ±4,8 semanas   | 0,271 |
| Edad gestacional al parto   | 34,4 ±4,7 semanas | 35,4 ±4,7 semanas | 0,423 |

En base al desarrollo o no de PE, se observaron diferencias de media para INL (Grupo 1= 6.1 ±5.1 vs. Grupo 2= 4.1 ±2.7;  $p=0.004$ ) e IPM (Grupo 1= 4.3 ±3.6 vs. Grupo 2= 3.1 ±2;  $p=0.008$ ). **Tabla 2 y Figura 2.**

|                                    | <b>Grupo 1</b><br><i>Con desarrollo de PE</i> | <b>Grupo 2</b><br><i>Sin desarrollo de PE</i> | <b>Sig.</b><br><i>(p)</i> |
|------------------------------------|---|---|---------------------------|
| <b>Leucocitos /mm<sup>3</sup></b>  | 12.685 ± 4.872                                | 10.622 ± 2.851                                | <b>0,002</b>              |
| <b>Neutrófilos /mm<sup>3</sup></b> | 9.685 ± 4.864                                 | 7.589 ± 3.014                                 | <b>&lt;0,0001</b>         |
| <b>Linfocitos /mm<sup>3</sup></b>  | 1.986 ± 789                                   | 2.095 ± 716                                   | 0,141                     |
| <b>INL (puntos)</b>                | 6,1 ± 5,1                                     | 4,1 ± 2,7                                     | <b>0,004</b>              |
| <b>IPM (puntos)</b>                | 4,3 ± 3,6                                     | 3,1 ± 2                                       | <b>0,008</b>              |

**Figura 2.** Comparación de medias del INL y del IPM, categorizadas según el desarrollo o no de preeclampsia en el grupo de hipertensas evaluadas.



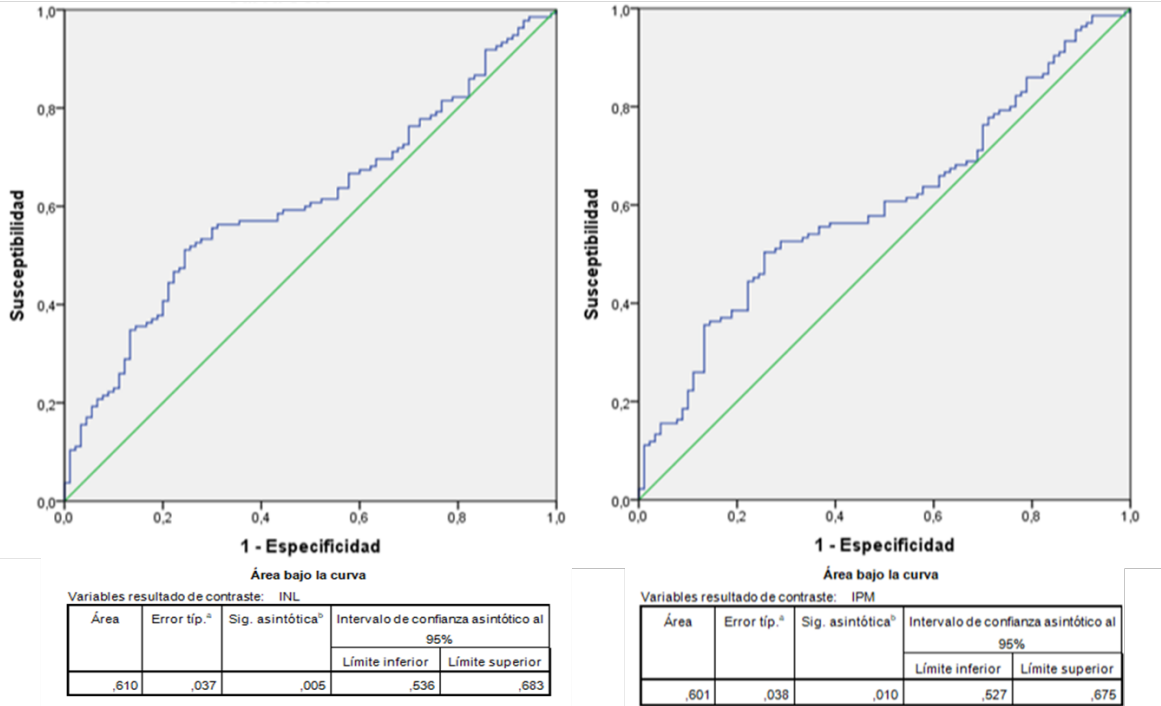
Al evaluar las medias de leucocitos, neutrófilos, linfocitos e INL entre pacientes del Grupo 1 (con desarrollo de PE), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre casos de pacientes con HTA Gestacional vs. Pacientes con HTA Crónica. **Tabla 3.**

| <b>Tabla 3.</b> Comparación de medias leucocitarias y de índices celulares entre pacientes del Grupo 1, en casos de PE en HTA Gestacional vs. PE sobreagregada en HTA Crónica. |   |   |                    |
|--|---|---|--------------------|
|  | <b>PE de novo</b><br>(en HTA Gestacional) | <b>PE sobreimpuesta</b><br>(en HTA Crónica) | <b>Sig.</b><br>(p) |
| <b>Leucocitos /mm<sup>3</sup></b>  | 12.736 ± 4.828                            | 12.433 ± 5.236                              | 0,799              |
| <b>Neutrófilos /mm<sup>3</sup></b>   | 9.796 ± 4.732                             | 9.207 ± 5.697                               | 0,465              |
| <b>Linfocitos /mm<sup>3</sup></b>  | 1.993 ± 762                               | 1.950 ± 950                                 | 0,663              |
| <b>INL</b>   | 5,9 ± 4,3                                 | 7,2 ± 8,6                                   | 0,809              |
| <b>IPM</b>   | 4,1 ± 3,1                                 | 5,3 ± 6,2                                   | 0,972              |

Un punto de corte de INL  $\geq 4.8$  se relacionó con la presencia de PE ( $p=0.001$ ; OR=2.8; IC95%=1.5-5.2) y presentó el mejor desempeño diagnóstico para predecir la aparición del trastorno (AUC=0.610; IC95%=0,536-0,683); con una Se= 43%, Es= 80%, VPP= 77% y VPV= 54%. **Figura 3.**

De la misma manera, un punto de corte de IPM  $\geq 3.3$  se relacionó al desarrollo de PE ( $p=0.001$ ; OR=2.9; IC95%=1.5-4.7) y presentó el mejor desempeño diagnóstico predictivo (AUC=0.601; IC95%= 0,527-0,675); con Se= 45%, Es= 79%, VPP= 76% y VPV= 53%. **Figura 3.**

**Figura 3.** Análisis mediante curvas ROC del INL y del IPM, categorizadas según el desarrollo o no de preeclampsia en el grupo de hipertensas evaluadas.



Al generar una nueva variable dada por la presencia conjunta de INL  $\geq 4.8$  e IPM  $\geq 3.3$ , se observó que la utilización de los dos índices celulares en forma simultánea no se asoció a mayor precisión diagnóstica (Se= 42%, Es= 80%, VPP= 76%, VPN= 48%).

## DISCUSION

Considerando actualmente a la PE como parte de un proceso inflamatorio, se han realizado varios estudios que evaluaron el rol de los leucocitos en esta patología <sup>10, 11, 12</sup>.

Con el correr de la evidencia producida, está bien documentado que el INL se encuentra elevado en pacientes con PE, relacionándose de manera proporcional a la severidad de la misma <sup>20, 21, 22</sup>.

Respecto de los valores hallados por otros autores en embarazadas preeclámpticas: Yavuzcan *et al.* y Kurtoglu *et al.* observaron medias de 4,04 y 4,7 -respectivamente- <sup>21, 22</sup>, mientras que otros, como Mehmet *et al.* describieron medias considerablemente superiores para éstos casos, en torno al 6,2 y 7,5; dependiendo de la severidad de la PE <sup>26</sup>. Dejando de lado las medias, algunos investigadores proponen puntos de corte para establecer el riesgo de desarrollar PE, como Sachan *et al.* quien menciona que un valor de INL de 3,35 permitiría diferenciar a las pacientes que posteriormente podrían presentar el trastorno <sup>20</sup>, o como Prasmusinto *et al.* que fija éste valor en 3,29 <sup>27</sup>. Sin embargo, nos resulta difícil establecer si los valores hallados en nuestro medio resultan cotejables a los expresados en otras experiencias, dadas las diferentes características poblacionales.

En dicho sentido, no podemos dejar de mencionar que la mayoría de estos estudios han sido realizados en Asia <sup>20, 21, 22, 26, 27</sup> por lo que las poblaciones evaluadas son disímiles a la nuestra y resulta dificultoso establecer conclusiones y realizar extrapolaciones que resulten igualmente aplicables a sujetos con diferentes características étnicas, genéticas, sociales y medioambientales, entre otras.

Tras los resultados expuestos consideramos que, en nuestra experiencia, un punto de corte de INL de 4,8 resulta ser el más adecuado para establecer que una paciente con desarrollo de registros hipertensivos tras la semana 20 de gestación, se encuentra en riesgo de desarrollar PE.

Resulta interesante mencionar que no hallamos diferencias en el valor del INL entre las pacientes que desarrollaron PE de novo y aquellos casos de PE sobreimpuesta a HTA Crónica. Esto nos hace suponer que la severidad del trastorno inflamatorio subyacente resulta imperante por sobre los demás factores que determinan la hipertensión; donde la activación de citoquinas pro-inflamatorias y el estrés endotelial tendrían un rol fundamental <sup>11, 12</sup>.

Respecto al IPM, sólo hallamos un estudio que evalúa el rol de la inmunomodulación entre PMN y MMN, sobre la patogénesis de la trombosis y la arteriosclerosis; donde se postula que al aumentar el ratio entre PMN y MMN, se producirían especies relativas de oxígeno, estimulando la expresión de la actividad pro-coagulante del endotelio, lo cual se comportaría como un factor de riesgo cardiovascular <sup>23</sup>.

Actualmente, pese al esfuerzo de los investigadores, aún no se dispone de muchas herramientas predictoras del desarrollo de PE. Entre los existentes, resulta meritorio mencionar los biomarcadores relacionados a angiogénesis, especialmente en lo que hace al desbalance entre factores antiangiogénicos -como la forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1)- y proangiogénicos-como el factor de crecimiento placentario (PIGF). El ratio sFlt-1/PIGF representa una estrategia válida y utilizada en la actualidad, con capacidad para predecir el desarrollo de PE incluso hasta 5 semanas antes del inicio de los síntomas, con una sensibilidad y especificidad superior al 95% <sup>28, 29</sup>. Si bien estos biomarcadores representan un claro adelanto en materia diagnóstica y predictiva de PE, todos adolecen del mismo problema: por un lado, su limitada disponibilidad en centros asistenciales como el nuestro; y por el otro, el elevado coste económico que representan.

En nuestro estudio pudimos demostrar que las pacientes preeclámpicas presentaron cifras mayores del INL e IPM en comparación con las pacientes que no presentaron el trastorno. En este sentido, un punto de corte del INL de 4,8 y del IPM de 3,3 fueron los más adecuados para predecir la aparición de PE.

Si bien la sensibilidad para dichos puntos de corte presenta un desempeño diagnóstico más modesto respecto de la prueba con mayor capacidad de detección actual (sFlt-1/PIGF); la especificidad de los índices en torno del 80% nos permitiría pronosticar adecuadamente la ausencia de desarrollo de PE en un gran número de pacientes embarazadas hipertensas.

Este hecho, sumado a su mínimo coste y su baja complejidad para el cálculo, hace que estos índices sean sumamente atractivos para su implementación en el trabajo diario, obteniendo una herramienta práctica, accesible y económica, que puede ser aplicada rápidamente a la hora de tomar decisiones.

Además, en nuestra opinión, independientemente de su habilidad predictora de preeclampsia, pensamos que ambos índices celulares cuentan con una buena capacidad para reflejar el estado basal de inflamación endotelial en pacientes embarazadas.

Finalmente, a la luz de las cifras globales actuales, donde aproximadamente 1 de cada 7 madres fallecerá a causa de THE <sup>30</sup>, creemos que tanto el INL como el IPM – que no requieren de mayor complejidad para su análisis que la solicitud de un hemograma al ingreso hospitalario -, pueden ser un aporte interesante para discriminar aquellas pacientes hipertensas en mayor riesgo de desarrollar PE.



## **Limitaciones**

Se trató de un estudio unicéntrico con recolección de datos de tipo retrospectiva. Las características de nuestra población podrían no resultar igualmente extrapolables a otros grupos de pacientes.

Consideramos necesaria la replicación de este trabajo mediante nuevas experiencias prospectivas y multicéntricas.

## **CONCLUSIONES**

---

En nuestra experiencia, un valor de INL  $\geq 4,8$  e IPM  $\geq 3,3$  en pacientes hipertensas por encima de la semana 20 de edad gestacional, se relacionó con el desarrollo de PE con una especificidad del 80%; independientemente que se tratara de pacientes hipertensas gestacionales o hipertensas crónicas.

Además, cabe considerar que, en base a los resultados obtenidos en nuestro trabajo, ambos índices celulares tienen la misma utilidad diagnóstica, y la suma de los dos no aumenta la precisión.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on hypertension in pregnancy. Hypertension in pregnancy. Washington: c2013.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. Lancet. 2006; 367:1066---74.
3. Sibai BM. Prevention of preeclampsia: A big disappointment. Am J Obs Gynecol. 1998; 179:1275---8.
4. OMS. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. Ginebra: c2014.
5. Voto LS. Hipertensión en el Embarazo. 1ed. Rosario: Corpus Editorial; 2007.
6. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo. segunda ed. cristián fèvre; 2010.

7. Schwarcz R, Fescina R, Duverges C. *Obstetricia*. 6a Edición. Buenos Aires: El Ateneo; 2005.
8. Serra C, Sala JP, Balestrini CE. *Enfermedad Coronaria en la Mujer ¿Dónde están las diferencias?* [Internet]. Córdoba: Instituto Modelo de Cardiología; c2005. [actualizado: 22 de Noviembre de 2005; consultado: 10 de Mayo de 2018]. URL disponible en: <http://www.fac.org.ar>.
9. Grupo de trabajo Consenso de Obstetricia FASGO 2017. "Estados hipertensivos y embarazo". URL= [http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso\\_Fasgo\\_2017\\_Hipertension\\_y\\_embarazo.pdf](http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf)
10. Pacheco-Romero J. Introducción al Simposio sobre Preeclampsia. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2017; 63(2):199-206.
11. Matsuo K, Ushioda N, Harman CR, Kimura T. Increased leukocyte distribution in the pre-clinical stage of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 96(1):31-32.
12. Lurie S, Frenkel E, Tuvbin Y. Comparison of the Differential Distribution of Leukocytes in Preeclampsia versus Uncomplicated Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1998; 45:229-231.
13. Edelstam G, Löwbeer C, Kral G, Gustafsson SA, Venge P. New reference values for routine blood samples and human neutrophilic lipocalin during third- trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001; 61:583-592.
14. Leik CE, Walsh SW. Neutrophils Infiltrate Resistance-Sized Vessels of Subcutaneous Fat in Women With Preeclampsia. *Hypertension*. 2004; 44:72-77.
15. Shah TJ, Walsh SW. Activation of NF- $\kappa$ B and expression of COX-2 in association with neutrophil infiltration in systemic vascular tissue of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196:48.e1-48.e8.
16. Fowler AJ, Agha RA. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography - The growing versatility of NLR. *Atherosclerosis*. 2013; 228:44-45.
17. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil – Lymphocyte Ratio Predicts Medium-Term Survival Following Elective Major Vascular Surgery: A Cross-Sectional Study. *Vasc Endovascular Surg*. 2011; 45(3):227-231.
18. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016; 36(4):397-403.
19. Copca-Nieto DV, Álvarez-López JA, Santillán-Fragoso WJ, Ramírez-del Pilar R,

- López y López LR, López-González DS, et al. Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito. *Med Int Méx.* 2017; 33(2):195-203.
20. Sachan R, Patel ML, Vandana, Sachan P, Shyam R. Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of nonsevere preeclampsia and severe preeclampsia. *J Curr Res Sci Med.* 2017; 3 (2):79-83.
21. Yavuzcan A, Çağlar M, Üstün Y, Dilbaz S, Özdemir I, Yıldız E, et al. Mean Platelet Volume, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Severe Preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014; 85:197-203.
22. Kurtoglu, E., et al. (2014). "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 : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 28.
23. Cadroy, Y., et al. (2000). "Polymorphonuclear Leukocytes Modulate Tissue Factor Production by Mononuclear Cells: Role of Reactive Oxygen Species." *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 164: 3822-3828.
24. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: Summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019; 366:l5119.
25. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018; 72(1):24-43.
26. Akil, M. (2015). "Mean Platelet Volume and Neutrophil Lymphocyte Ratio as New Markers of Preeclampsia Severity." *Kosuyolu Heart Journal* 18: 84-88.
27. Prasmusinto, D., et al. (2017). "Neutrophil Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width as a Marker of Preeclampsia: A Retrospective Study." *Journal of Pregnancy and Child Health* 04.
28. Zeisler, H., et al. (2016). "Predictive Value of the sFlt-1: PIGF Ratio in Women With Suspected Preeclampsia." *Obstetric Anesthesia Digest* 36: 145-146.
29. Herraiz, I., et al. (2011). "Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia." *Diagnóstico Prenatal* 22: 32–40.
30. Hodgins, S. (2015). "Pre-eclampsia as Underlying Cause for Perinatal Deaths: Time for Action." *Global Health: Science and Practice* 3: 525-527.

