

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**“VALIDEZ DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL
ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO MARCADORES
DE PREECLAMPSIA EN LAS PACIENTES QUE FINALIZARON
SU EMBARAZO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE
QUITO - ECUADOR, DURANTE EL PERÍODO ENERO 2011 -
DICIEMBRE 2016”**

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**DR. MIRANDA SALAZAR IVÁN GONZALO
DR. TAPIA ÁVILA MARCO VINICIO**

**DIRECTOR DR. ALFREDO JIJÓN
DIRECTOR METODOLÓGICO M.SC. PATRICIA ORTIZ**

QUITO, 2017

**“VALIDEZ DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL ÍNDICE
NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO MARCADORES DE
PREECLAMPSIA EN LAS PACIENTES QUE FINALIZARON SU
EMBARAZO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO -
ECUADOR, DURANTE EL PERÍODO ENERO 2011 - DICIEMBRE 2016”**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Hospital Metropolitano de Quito, al Hospital Enrique Garcés y al personal que labora el servicio de Ginecología y Obstetricia de estas instituciones ya que fueron los principales gestores de mi formación académica.

Y un agradecimiento especial al Dr. Alfredo Jijón quien a más de ser un excelente maestro, es un excelente amigo y forma parte de esta investigación.

Iván.

A Dios, todopoderoso, a mi amada esposa que con su paciencia, amor y comprensión ha sabido apoyarme desde el primer día de este camino

A mis padres por sus consejos que me han fortalecido y guiado para poder salir adelante.

A la M.Sc. Patricia Ortiz por su apoyo y paciencia en la elaboración de este trabajo de investigación.

A mi amigo incondicional Iván Miranda desde el primer día de postgrado hasta el final hemos salido adelante gracias por ser un gran amigo y profesional

Al Dr. Alfredo Jijón director de tesis por su paciencia su ayuda y sus sabios consejos seguiremos sus pasos por ser un ejemplo para nosotros.

A los hospitales que han contribuido en mi formación de manera especial al Hospital Metropolitano de Quito y al Hospital Enrique Garcés

Marco

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis padres Norma y Gonzalo, a mi tía Ana y a mis abuelos Inés, Luis, Rosa y José, que gracias a ellos he llegado a conseguir todo en mi vida.

Iván

A mi esposa, a mis padres y hermanas que juntos han sido un pilar fundamental en este duro pero hermoso camino se los dedico con mucho amor

Marco

TABLA DE CONTENIDO

PORTADA.....	I
TÍTULO	II
AGRADECIMIENTOS	III
DEDICATORIA	IV
TABLA DE CONTENIDO.....	V
LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	IX
ABREVIACIONES	X
RESUMEN.....	XII
SUMARY.....	XIV
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN	1
1 INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
2 ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.....	3
2.1 ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.....	3
2.1.1 DEFINICIÓN	3
2.1.2 CLASIFICACIÓN.....	3
2.1.2.1 HIPERTENSIÓN GESTACIONAL.....	3
2.1.2.2 PREECLAMPSIA.....	4
2.1.2.3 HIPERTENSIÓN CRÓNICA.....	4
2.1.2.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA MÁS PREECLAPSIA SOBREAÑADIDA.....	4
2.2 PREECLAMPSIA.....	5
2.2.1 INCIDENCIA Y PREVALENCIA	5
2.2.2 FISIOPATOLOGÍA	6
2.2.2.1 PLACENTACIÓN Y ANGIOGÉNESIS.....	7
2.2.2.2 ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN	8

2.2.3	FACTORES DE RIESGO.....	10
2.2.4	PREDICTORES DE PREECLAMPSIA.....	11
2.2.4.1	ESTUDIO DOPPLER DE LAS RESISTENCIAS DE LAS ARTERIAS UTERINAS.....	11
2.2.4.2	BIOMARCADORES.....	11
2.2.4.2.1	FORMA SOLUBLE DE LA TIROSINA QUINASA 1 (sFLT-1) 12	
2.2.4.2.2	FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO (PLGF)..	12
2.2.4.2.3	VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO (VPM).....	13
2.2.4.2.4	ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS (INL).....	14
2.2.5	PREVENCION PRIMARIA.....	15
2.2.6	DIAGNÓSTICO.....	16
2.2.7	MANEJO Y TRATAMIENTO.....	17
2.2.7.1	MANEJO GENERAL DE LA PREECLAMPSIA.....	17
2.2.7.2	TRATAMIENTO CONSERVADOR EN EMBARAZOS DE MENOS DE 34 SEMANAS.....	18
2.2.7.3	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO AMBULATORIO.....	19
2.2.7.4	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA EMERGENCIA HIPERTENSIVA.....	19
2.2.7.5	TERMINACIÓN DEL EMBARAZO.....	20
2.2.8	PRONOSTICO.....	21
2.2.8.1	RIESGOS A FUTURO:.....	21
CAPITULO III. MATERIALES Y MÉTODOS.....		22
3	MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
3.1	JUSTIFICACIÓN.....	22
3.2	OBJETIVOS.....	23
3.2.1	OBJETIVO GENERAL.....	23
3.2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3.3	HIPOTESIS.....	24
3.4	TIPO DE ESTUDIO.....	24
3.5	UNIVERSO Y MUESTRA.....	25

3.5.1	UNIVERSO	25
3.5.2	MUESTRA	25
3.6	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	26
3.6.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
3.6.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	26
3.7	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	26
3.7.1	TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	28
3.8	PROCEDIMIENTO DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN	28
3.9	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	29
3.10	ASPECTOS BIOÉTICOS.....	30
CAPITULO IV. RESULTADOS.....		32
4	RESULTADOS	32
4.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	32
4.1.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES.....	32
4.1.2	DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES CON PREECLAMPSIA	36
4.1.3	DESCRIPCIÓN DE LOS EXÁMENES COMPLEMENTARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA.....	37
4.1.4	DESCRIPCIÓN DE LOS CRITERIOS DE SEVERIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA	38
4.1.5	ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADORES DE PREECLAMPSIA 39	
4.2	ANÁLISIS BIVARIAL	39
4.2.1	VALIDEZ DEL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADORES DE PREECLAMPSIA	40
4.2.2	RELACIÓN DE RIESGO ENTRE EL IMC, PARIDAD Y EDAD GESTACIONAL CON LOS MARCADORES DE PREECLAMPSIA.....	42
CAPITULO V.....		45

5	DISCUSIÓN.....	45
5.1	DISCUSIÓN	45
5.2	LIMITACIONES	48
CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		50
6	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	50
6.1	CONCLUSIONES	50
6.2	RECOMENDACIONES	50
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....		52
ANEXOS		56

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfico 1. Descripción de los casos y controles.....	25
Tabla 1. Comparación descriptiva de las características clínicas de casos y controles.	34
Tabla 2. Comparación descriptiva de la edad materna, IMC y edad gestacional en los grupos casos y controles.....	35
Tabla 3. Descripción de las características clínicas de las pacientes con preeclampsia.....	36
Tabla 4. Descripción de exámenes diagnósticos de preeclampsia.	37
Tabla 5. Descripción de los criterios de severidad de preeclampsia.	38
Tabla 6. Predicción y riesgo de preeclampsia según el INL y VPM con valores de corte descritos.....	39
Tabla 7. Pruebas de Validez del INL y del VPM.....	40
Gráfico 2. Curva COR (característica de operación del receptor) del INL y VPM. .	41
Tabla 8. Valores Área bajo la curva.	41
Tabla 9. Relación de riesgo entre las variables IMC, paridad y edad gestacional con el INL.	42
Tabla 10. Relación de riesgo entre las variables IMC, paridad y edad gestacional con el VPM.	43

ABREVIACIONES

BH: Biometría Hemática

INL: Índice neutrófilos linfocitos

VPM: Volumen plaquetario medio

TA: Tensión arterial

SAF: Síndrome Antifosfolípido

PE: Preeclampsia

IM: Intramuscular

IV: Intravenoso

mg: miligramos

ml: Mililitros

g: gramos

NK: Natural killer

fIT 1: tirosinquinasa 1

s-fIT 1: tirosinquinasa 1 soluble

PIGF: factor de crecimiento placentario

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

TGF-beta: Factor de crecimiento transformante beta

IL-6: Interleucina 6

TGF-alfa: Factor de crecimiento transformante alfa

PCR: Proteína C reactiva

ENG: Endoglina

mmHg: Milímetros de mercurio

NF-kB: Factor de transcripción nuclear kappa beta

sVCAM : Molécula de adhesión celular vascular

sPECAM: Molécula de adhesión celular plaquetaria y endotelial

fL: Femtolitro

COR: Característica de operación del receptor

AUC: Área bajo la curva

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia es una de las principales patologías que se presentan durante el embarazo, con una importante morbimortalidad materno fetal.

Objetivo general: Determinar la validez del volumen plaquetario medio (VPM) y el índice neutrófilos/linfocitos (INL) como marcadores de preeclampsia en una biometría hemática convencional.

Material y métodos: Estudio de casos y controles, se estudió 71 pacientes preeclámpicas y 184 controles sanas que terminaron su embarazo en el Hospital Metropolitano de Quito en el periodo enero 2011 – diciembre 2016. Los datos se recolectaron de las historias clínicas del archivo de este hospital. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de estos dos marcadores.

Resultados: No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de los casos y los controles INL ($p=0,52$) y VPM ($p=0,35$); la sensibilidad fue de 29,58% y 98,59%; la especificidad del 65,22% y 4,89%; el VPP 24,71% y 28,57%; el VPN 70,59% y 90% para el INL y el VPM respectivamente.

Conclusiones: El INL no es una prueba útil como marcador de preeclampsia y el VPM puede ser útil como marcador de preeclampsia, pero tiene una alta probabilidad de presentar falsos negativos que limitan su eficacia.

Palabras clave: Preeclampsia, biometría hemática, volumen plaquetario medio, índice neutrófilos/linfocitos.

SUMMARY

Introduction: Preeclampsia is one of the main pathologies that occur during pregnancy, with an important maternal and fetal morbidity and mortality.

Objective: To determine the validity of mean platelet volume (MPV) and the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) as indicators of preeclampsia in a conventional blood count.

Material and methods: Study of cases and controls, 71 patients with preeclampsia and 184 healthy controls that ended their pregnancy at the Hospital Metropolitano of Quito in the time period of January 2011 - December 2016 were studied. Data were collected from the medical records on file of this hospital. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of these two indicators were determined.

Results: There was no statistically significant difference between the groups of cases and controls INL ($p = 0.52$) and VPM ($p = 0.35$), the sensitivity was of 29.58% and 98.59%, the specificity was 65,22% and 4.89%, the VPP 24.71% and 28.57%, the NPV 70.59% and 90% for the INL and the VPM respectively.

Conclusion: The INL is not a useful test as an indicator of preeclampsia and the VPM can be useful as an indicator of preeclampsia, but it has a high probability of presenting false negatives that limit their effectiveness.

Key words: Preeclampsia, blood count, mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio.

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo son un problema médico importante que causan una elevada proporción de complicaciones maternas y fetales. La preeclampsia constituye la principal complicación hipertensiva del embarazo y puede resultar catastrófica si pasa inadvertida, sin tratamiento o si evoluciona hacia una eclampsia. Según datos de la OMS la preeclampsia figura dentro de las principales causas de muerte materna a nivel mundial (Say et al., 2014).

A lo largo del tiempo se han propuesto diversas causas, como etiología de la preeclampsia, entre las cuales una de las más estudiadas y con mayor evidencia es el trastorno inmunológico que provoca la mala respuesta inmunitaria materna al embarazo, que lleva a una invasión trofoblástica deficiente de las arterias espirales del útero, la cual durante el desarrollo placentario provoca un aumento de la resistencia vascular a este nivel, con el consiguiente incremento de la presión arterial materna para vencer dicha resistencia y así mantener la circulación materno fetal. Lo anterior provoca isquemia placentaria y ello, a su vez desencadena la liberación de sustancias inflamatorias locales que van a llevar a una lesión endotelial sistémica, la cual explica los signos y síntomas que se van a presentar en esta patología (González-Navarro, Salazar, García-Nájera, & Ayala, 2015; Piqueras & Cisneros, 2011).

Se ha demostrado que entre los factores liberados se encuentran moléculas antiangiogénicas producidas secundariamente a los ciclos de isquemia. Una de estas

moléculas es el receptor soluble-1 del factor de crecimiento de endotelio vascular (sVEGF-R1 o sFlt-1), el cual se une directamente a moléculas angiogénicas como el factor de crecimiento placentario (PlGF), que mantienen y hacen que progrese el daño endotelial local, con posterior alteración a nivel sistémico. El daño endotelial provoca un aumento en la agregación plaquetaria, con el consecuente consumo de estas, que para ser compensado aumenta su producción plaquetaria con la aparición de formas jóvenes y de mayor tamaño a nivel sanguíneo (Carputo, R; Barranco Armenteros, 2013; Martín & Carbajal, 2014).

Dichas alteraciones provocan cambios en los marcadores inflamatorios que se manifiestan con variaciones en el conteo de las células blancas y el volumen plaquetario en sangre periférica. Por lo que el índice neutrófilos/linfocitos y el volumen plaquetario medio pueden ser utilizados como marcadores de preeclampsia (Moraes et al., 2016).

Estos potenciales marcadores de preeclampsia son tomados de una biometría hemática convencional, examen de rutina solicitado en todas las pacientes que presentan o se sospecha de preeclampsia, su estudio es relevante por el bajo costo y el gran aporte que pueden dar en la toma de decisiones frente a esta patología.

CAPITULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

2.1.1 DEFINICIÓN

Los estados hipertensivos del embarazo son un conjunto de trastornos heterogéneos y de etiopatogenia dispar que tienen como nexo en común dos hechos:

- ✓ Ocurren durante la gestación.
- ✓ Existe hipertensión arterial (González-Merlo, Laílla, Fabre, & González, 2013).

Dentro de los trastornos hipertensivos que ocurren durante el embarazo, aparecen signos y síntomas acompañantes, que definen junto a la hipertensión arterial entidades clínicas distintas con repercusiones diferentes, cuyo diagnóstico y adecuado manejo son claves para un buen resultado del embarazo (González-Merlo et al., 2013).

2.1.2 CLASIFICACIÓN

La clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo es la siguiente:

2.1.2.1 HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

Tensión arterial (TA) \geq 140/90 mm Hg en dos tomas separadas por cuatro a seis horas, después de las 20 semanas de gestación. El diagnóstico es confirmado si la TA retorna a lo normal dentro de las 12 semanas posparto (León & Villamarin, 2013).

2.1.2.2 PREECLAMPSIA

Hipertensión gestacional con presencia de proteinuria \geq a 300 mg/24 horas, a partir de las 20 semanas de gestación. Por excepción antes de las 20 semanas en Enfermedad Trofoblástica Gestacional, Síndrome Antifosfolípídico (SAF) severo o embarazo múltiple (León & Villamarin, 2013).

2.1.2.3 HIPERTENSIÓN CRÓNICA

Hipertensión diagnosticada antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación o hipertensión que se diagnostica durante el embarazo y no se resuelve a las 12 semanas posparto. Puede ser primaria o esencial y secundaria a patología renal, renovascular, endócrina (tiroidea, suprarrenal) y/o coartación de aorta (León & Villamarin, 2013).

2.1.2.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA MÁS PREECLAPSIA SOBREAÑADIDA

Aparición de proteinuria luego de las 20 semanas de gestación o brusco aumento de valores basales conocidos de proteinuria previos o agravamiento de cifras de TA y/o aparición de síndrome HELLP y/o síntomas neurosensoriales en una mujer diagnosticada previamente como hipertensa (León & Villamarin, 2013).

2.2 PREECLAMPSIA

2.2.1 INCIDENCIA Y PREVALENCIA

A nivel mundial, la incidencia de preeclampsia oscila entre 2-10% de los embarazos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la incidencia de preeclampsia es siete veces mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados (2,8% y 0,4% de los nacidos vivos respectivamente) (Vargas, Acosta, & Moreno, 2012). Siendo esta la segunda causa de muerte materna a nivel mundial (Say et al., 2014).

En Estados Unidos la incidencia de preeclampsia ha aumentado en un 25% en las dos últimas décadas (Roberts et al., 2012). En Colombia, tiene una incidencia del 7% de los embarazos y una tasa de mortalidad del 42x100.000 nacidos vivos (Vanessa et al., 2014).

En el año 2010, en Ecuador fue catalogada como la primera causa de muerte materna (León & Villamarin, 2013). Entre los años 2006 y 2014 hubo 1660 muertes maternas, de las cuales 457 (27,53%) fueron por preeclampsia y eclampsia. Del total

de las pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo el 15 a 25% desarrollarán preeclampsia (Rojas et al., 2016). Los estados hipertensivos en el año 2015 tuvieron una incidencia del 2.66% y la preeclampsia del 1.95% (INEC, 2015). En el Hospital Metropolitano de Quito la tasa de preeclampsia es de 19.3 x 1000 nacidos vivos en el periodo de enero 2011 a diciembre 2016 (HMQ, 2016).

2.2.2 FISIOPATOLOGÍA

La preeclampsia (PE) es un síndrome complejo, con una amplia variedad en la severidad de los síntomas clínicos y edad gestacional de inicio. Su fisiopatología es confusa y ha estado sujeta a investigación por décadas, no sólo depende de las condiciones periconcepcionales, del feto y del genotipo placentario, sino también de la pareja (susceptibilidad paterna) y de la capacidad del sistema inmune materno para tratar con el embarazo y de factores genéticos (Carputo, R; Barranco Armenteros, 2013; González-Navarro et al., 2015).

Hay varios mecanismos claves involucrados que eventualmente conducen al síndrome clínico de preeclampsia: la respuesta inmune en la interfase placenta-madre, placentación superficial con insuficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, un desbalance entre factores angiogénicos y el estrés oxidativo que desencadena inflamación sistémica. El resultado es la inadecuada función placentaria combinado con liberación de factores placentarios dentro de la circulación materna acoplado a una exagerada respuesta inflamatoria que causa una disfunción endotelial

generalizada, activación de leucocitos, del complemento y aglutinación (Carputo, R; Barranco Armenteros, 2013; Martín & Carbajal, 2014).

2.2.2.1 PLACENTACIÓN Y ANGIOGÉNESIS

Las células natural killer (NK) son la población predominante de las células linfoides deciduales. Durante el embarazo temprano se acumulan como un denso infiltrado alrededor de las células del citotrofoblasto invasor, cooperan con el trofoblasto extraveloso para remodelar a las arterias espirales, sufriendo éstas una transición epitelial a endotelio a través de la liberación de citocinas que están involucradas en la angiogénesis y estabilidad cardiovascular, tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) y endoglina (ENG) soluble (González-Navarro et al., 2015; Piqueras & Cisneros, 2011).

El ligando VEGF y sus receptores juegan un papel esencial en la función normal y patológica del endotelio. El receptor 1 del VEGF también conocido como FLT1 (Fms-like tyrosine kinase 1) es un tipo receptor tirosina quinasa con múltiples ligandos tales como el factor de crecimiento placentario (PlGF), VEGF-A y VEGF-B (factores proangiogénicos) (González-Navarro et al., 2015; Martín & Carbajal, 2014).

La forma soluble del FLT1 se encuentra marcadamente elevada en la circulación de mujeres con preeclampsia; el concepto actual del receptor tirosina quinasa soluble (sFLT1) en la preeclampsia es que atrapa a sus ligandos VEGF y PlGF reduciendo su libre circulación por debajo de un nivel crítico (sFLT1 es un factor antiangiogénico). La placenta tiene el más alto nivel de expresión de RNA mensajero de FLT1 en comparación con otros tejidos y la expresión está sobre regulada por la hipoxia, la cual eleva la expresión del gen FLT1 en el 80% de la placenta (Carputo, R; Barranco Armenteros, 2013).

La ENG es un auxiliar del receptor celular de superficie para el factor de crecimiento transformador beta (TGF-beta1 y TGF-beta3) que son potentes inhibidores de la migración y diferenciación del trofoblasto. Las ENG solubles inhibe la acción de TGF-beta1 y TGF-beta3. La expresión y producción de ENG soluble está sobre regulada en la preeclampsia. El sFLT1, VEGF, PlGF y ENG se modifican 4 a 8 semanas antes de que aparezca la PE. El PlGF es un biomarcador, que a concentración por debajo del percentil 5 demuestra tener alta sensibilidad (0.96; 95% CI: 0.89-0.99) y un valor predictivo (0.98; 0.93-0.95) para predecir severidad de la PE (Martín & Carbajal, 2014).

2.2.2.2 ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN

Indudablemente, en la preeclampsia la hipoperfusión placentaria es una ruta potencial para especies reactivas de oxígeno (anión superóxido, peróxido de

hidrógeno y radical hidroxilo) y citocinas proinflamatorias, las cuales pueden inducir estrés oxidativo y disfunción celular endotelial en la circulación materna y fetal. El daño en la remodelación de las arterias espirales resulta en entrada de la sangre materna al espacio intervilloso a muy elevada presión y velocidad. Esto expone a las vellosidades placentarias a fluctuaciones de la concentración de oxígeno. El estrés oxidativo causado por esa hipoxia / reoxigenación, genera daño en la oxidación de lípidos y proteínas placentarias que son proinflamatorias, también resulta en estrés mitocondrial y del retículo endoplásmico, apoptosis y necrosis tisular (Carputo, R; Barranco Armenteros, 2013).

El estrés oxidativo activa al factor de transcripción nuclear kappa beta (NF-kB) fundamental para la respuesta inflamatoria y un sensor celular de estrés. Esta secuencia de eventos vincula el estrés oxidativo con la inflamación por dos vías:

- a) El trofoblasto necrótico produce activación sistémica de células endoteliales a través de la IL-6.
- b) Las partículas derivadas del sincitiotrofoblasto liberadas a la circulación materna interactúan con los *leucocitos* y *monocitos* estimulando la producción de citocinas proinflamatorias.

Se ha confirmado un aumento del proceso inflamatorio en la sangre materna y en cordón umbilical de preeclámpticas, la placenta llega a ser una fuente considerable de citocinas a lo largo del embarazo. Existen marcadores inflamatorios: proteínas de fase aguda (Proteína C reactiva y alfa1-antitripsina), citocinas proinflamatorias (IL-6 y FNT-alfa) y marcadores de activación leucocitaria (elastasa, lactoferrina, sL-

selectina, molécula de adhesión celular vascular (sVCAM), molécula de adhesión celular plaquetaria y endotelial (sPECAM) (Carputo, R; Barranco Armenteros, 2013; Martín & Carbajal, 2014).

2.2.3 FACTORES DE RIESGO

Las condiciones que han demostrado aumentar el riesgo para desarrollar preeclampsia con evidencia clínica son las siguientes:

- ✓ Edad.
- ✓ Raza negra.
- ✓ Trabajo.
- ✓ Primigesta, nuliparidad.
- ✓ Gestación en los extremos de la vida mayor de 35 y menor de 20 años.
- ✓ Trastorno hipertensivo del embarazo en gestación anterior.
- ✓ Hipertensión arterial crónica o insuficiencia renal crónica.
- ✓ Historia de trombofilias.
- ✓ Embarazo múltiple.
- ✓ Fertilización in vitro.
- ✓ Antecedentes familiares de preeclampsia.
- ✓ Diabetes mellitus tipo 1 y 2.
- ✓ Obesidad
- ✓ Lupus Eritematoso Sistémico
- ✓ Trastornos autoinmunes (González-Merlo et al., 2013)

2.2.4 PREDICTORES DE PREECLAMPSIA

Los predictores de preeclampsia descritos hasta el momento y más usados son el doppler de las arterias uterinas y biomarcadores como la forma soluble de la tirosina quinasa 1 y el factor de crecimiento placentario los cuales aún siguen en estudio como predictores.

2.2.4.1 ESTUDIO DOPPLER DE LAS RESISTENCIAS DE LAS ARTERIAS UTERINAS.

En la preeclampsia, las resistencias en las arterias uterinas permanecen elevadas como resultado del fallo en la transformación de las arterias espirales, que produce una inadecuada reducción de las resistencias vasculares en la circulación útero-placentaria y el aporte sanguíneo a esta región se ve comprometido. Aunque es un método que alcanza una sensibilidad del 60-70% para detectar los casos de preeclampsia precoz, su empleo rutinario no se ha extendido ya que presenta un bajo valor predictivo positivo, (situado alrededor del 20%) (Martínez, n.d.)

2.2.4.2 BIOMARCADORES

Están propuestos diversos biomarcadores como posibles predictores de preeclampsia relacionados con la función placentaria, la función endocrina, disfunción renal y disfunción endotelial

2.2.4.2.1 FORMA SOLUBLE DE LA TIROSINA QUINASA 1 (sFLT-1)

La forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1) es la proteína antiangiogénica por excelencia. Es el receptor del VEGF y PlGF y al unirse a ellos impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial. Existen dos formas de este receptor: el de tirosín quinasa unido a la membrana placentaria, el cual transmite las señales angiogénicas (Flt1), y la forma soluble (sFlt-1), cuya única función importante es la captura del VEGF y PlGF (Navarro, 2010).

En la PE efecto del sFlt-1 es un descenso de las concentraciones libres de VEGF y PlGF que son factores proangiogénicos importantes para la adecuada implantación placentaria. Se ha confirmado que los valores de sFlt-1 correlacionan positivamente con la edad gestacional, presentando valores aumentados 5 semanas antes del desarrollo de PE (Navarro, 2010).

2.2.4.2.2 FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO (PlGF)

Es un factor que pertenece a la familia del factor de crecimiento del endotelio vascular. De entre sus funciones se destaca que promueve la viabilidad de las células

endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos e interviene en procesos de angiogénesis. La tendencia esperada de las concentraciones de PIGF en gestaciones normales es un aumento ininterrumpido durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo en 29-32 semanas de gestación, disminuyendo posteriormente. Su disminución, se piensa que se produce por un aumento del sFlt-1 entre la semana 33-36 hasta final del embarazo y de hecho, las concentraciones de ambos son recíprocos, es decir, cuanto mayor son los valores de sFlt-1 menores son los de PIGF (Navarro, 2010).

Además de los predictores de preeclampsia mencionados que al momento han sido los más estudiados y de los que más evidencia se tiene, en la actualidad se están estudiando otros marcadores de menor costo que podrían ser eficaces para la predicción de preeclampsia entre estos están el volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos.

2.2.4.2.3 VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO (VPM)

El volumen plaquetario medio (VPM), o MPV por sus siglas en inglés, es una medida que describe el tamaño medio de las plaquetas en la sangre. Puede llevarse a cabo como parte de un hemograma completo. Dado que el tamaño promedio de plaquetas es más grande cuando la producción de plaquetas aumenta, los resultados de la prueba MPV se pueden utilizar para hacer inferencias acerca de la producción

de plaquetas en la médula ósea o problemas de destrucción de plaquetas (Gutiérrez-Romero, Gutiérrez-Grobe, & Carrillo-Esper, 2013).

El VPM de una paciente puede servir para detectar un problema antes de que aparezca en una prueba recuento de plaquetas. Las dos pruebas en combinación se utilizan para detectar una variedad de condiciones, muchas de ellas graves. Entre estas la preeclampsia ya que por su fisiopatología al haber un daño endotelial sistémico hay un aumento de la agregación plaquetaria, destrucción de estas e incremento en su producción que se traduce en un incremento del VPM, se ha demostrado que con un VPM $>9fL$ el riesgo de presentar preeclampsia es 2 veces mayor OR: 1.99 (Akıl, 2015; Doğan et al., 2015; Moraes et al., 2016; Özdemirci et al., 2016).

2.2.4.2.4 ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS (INL)

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) es un marcador inflamatorio de valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, la determinación de leucocitos en sangre periférica es un método de bajo costo y sencillo, parte de la rutina común en la evaluación de pacientes, que permite evaluar la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilos/linfocitos) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias. Este parámetro ha demostrado ser un marcador inflamatorio con alto poder predictivo de fallecimiento,

infarto agudo de miocardio o severidad de enfermedad coronaria. Además, diversos estudios han investigado la relación del INL con la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, la obesidad, la hiperlipidemia y la disfunción endotelial (Martínez-Urbistondo, Beltrán, Beloqui, & Huerta, 2016).

En la preeclampsia tenemos un daño endotelial sistémico, con la consecuente alteración de los marcadores inflamatorios, evidenciándose un incremento del INL en las pacientes preeclámpticas comparado con controles de pacientes sanas. Tomando como punto de corte un nivel de INL 4.01, con una sensibilidad de 79.1% y especificidad del 38.7% (Akıl, 2015; Kirbas et al., 2015).

2.2.5 PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria de toda enfermedad es la meta de la medicina preventiva. En la preeclampsia las únicas intervenciones que han demostrado ser eficaces para su prevención en pacientes con riesgo elevado son:

- ✓ En áreas donde la ingesta de calcio es baja, se recomienda la suplementación de calcio 1,5 a 2 gramos de calcio elemental por día.
- ✓ Se halló una reducción del 17% en el riesgo de preeclampsia asociada con el uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (75 a 100 mg/día) si es posible desde la semana 12 hasta el nacimiento. (León & Villamarin, 2013; Roberts et al., 2012)

2.2.6 DIAGNÓSTICO

Presión arterial:

- ✓ Mayor/igual 140 la sistólica o mayor/igual 90 la diastólica en dos ocasiones separadas por al menos cuatro horas después de las 20 semanas de gestación en mujeres con TA normal previa.
- ✓ Mayor/igual 160 la sistólica o mayor/igual 110 la diastólica, la hipertensión puede ser confirmada con un intervalo corto (15 minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva.

Proteinuria:

- ✓ Mayor/igual 300 mg en orina recolectada en 24 horas.
- ✓ Índice proteína/creatinina mayor/igual 0.3 mg/dl.
- ✓ 1+ en tirilla reactiva si los métodos cuantitativos no están disponibles.

En ausencia de proteinuria, la presencia de cualquiera de los siguientes signos (características de preeclampsia severa):

- ✓ Trombocitopenia, recuento de plaquetas menos de 100000
- ✓ Insuficiencia renal: creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dl o el doble de concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal.
- ✓ Fallo de la función hepática: concentración sanguínea elevada de transaminasas dos veces de lo normal.
- ✓ Edema pulmonar
- ✓ Síntomas visuales o cerebrales

- ✓ Dolor persistente en cuadrante superior derecho o epigastrio que no responde a medicación y no se debe a otro diagnostico (Roberts et al., 2012)

2.2.7 MANEJO Y TRATAMIENTO

El único tratamiento conocido hasta la fecha para el control de la preeclampsia es la terminación del embarazo, pero se debe tener en cuenta que de acuerdo a las características clínicas y dependiendo del estado materno y fetal se puede realizar un manejo conservador que trata de mejorar las condiciones fetales para el nacimiento, sin descuidar la evaluación y control materna para evitar complicaciones.

2.2.7.1 MANEJO GENERAL DE LA PREECLAMPSIA

Las gestantes con diagnóstico de preeclampsia deben ser hospitalizadas en un establecimiento de segundo o tercer nivel de atención, que disponga de una unidad de cuidados intensivos materna y banco de sangre. Durante la hospitalización se monitorizará la presión arterial cada 4 horas, así como las funciones vitales, latidos cardiacos fetales y contracciones uterinas; del mismo modo, se controlará la diuresis y realizará el control bioquímico y hematológico, que incluye perfil de coagulación, perfil renal (creatinina, urea y ácido úrico, depuración de creatinina), proteinuria cualitativa diaria, control diario de peso, balance de líquidos administrados y eliminados, perfil hepático (enzimas hepáticas) diario o más seguido, de ser

necesario. Se evaluará el bienestar fetal por lo menos cada 72 horas (González-Navarro et al., 2015).

2.2.7.2 TRATAMIENTO CONSERVADOR EN EMBARAZOS DE MENOS DE 34 SEMANAS

El manejo conservador en embarazos prematuros puede mejorar los resultados perinatales, pero debe realizarse un cuidadoso monitoreo del estado materno fetal, este involucra:

- ✓ Prevención de eclampsia con sulfato de magnesio como sedación: Se administra una dosis de carga de 4 g intravenoso (IV) en 30 minutos y 1 g hora de mantenimiento por 24 horas. En caso de eclampsia se impregna con 6 g y mantenimiento con 2 g hora. Descontinuar si presenta signos de intoxicación: arreflexia, frecuencia respiratoria menor a 16 por minuto y diuresis menor a 30 ml hora. Antídoto gluconato de calcio 1g IV lento.
- ✓ Maduración pulmonar fetal entre las 24 y 34 semanas con corticoides: betametasona 12 mg intramuscular (IM) cada 24 horas por 2 dosis, alternativa dexametasona 6 mg IM cada 12 horas por 4 ds.
- ✓ Las medidas no farmacológicas (reposo, restricción de sodio en la dieta y reducción de peso) no han demostrado beneficio en el manejo de la preeclampsia.
- ✓ Control de la salud fetal:

- Ecografía (antropometría fetal e ILA) con reporte normal repetir cada 2 semanas
- Monitoreo fetal anteparto: Al diagnóstico y cada 72 horas a partir de la semana 32.
- Doppler (arteria umbilical, cerebral media y uterina) según el caso cada 7 a 14 días (León & Villamarin, 2013).

2.2.7.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO AMBULATORIO

Se considera su uso si la paciente no presenta signos de gravedad y hay la posibilidad de un control ambulatorio estricto.

- ✓ Alfametildopa agonista alfa adrenérgico central, disminuye la resistencia periférica a dosis de 500 a 3000 mg día dividido en 2 a 3 tomas.
- ✓ Nifedipina bloqueador de los canales de calcio, no usar sublingual, dosis de 30 a 120 mg día preparación de liberación lenta.
- ✓ Los diuréticos no están recomendados (Roberts et al., 2012).

2.2.7.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA EMERGENCIA HIPERTENSIVA

Se administra cuando la TA diastólica es mayor a 110 mmHg, para prevenir las posibles complicaciones maternas cardiovasculares y cerebrovasculares

- ✓ Labetalol medicamento de elección no disponible en Ecuador.
- ✓ Nifedipino 10 – 20 mg oral, repetir en 30 minutos si es necesario, luego 10 – 20 mg cada 2 a 6 horas, dosis máxima 60 mg.
- ✓ Hidralazina 5 mg IV, luego 5 – 10 mg IV cada 20 minutos si persiste TA diastólica mayor a 110mmHg (Roberts et al., 2012).

2.2.7.5 TERMINACIÓN DEL EMBARAZO

La finalización del embarazo es el único tratamiento conocido al momento para el control de la preeclampsia, la vía de elección para terminar el embarazo es la vaginal, únicamente se terminara el embarazo por vía alta ante indicación obstétrica y en embarazos menores de 32 semanas o con un peso fetal menor a 1500 g (Hernandez, Gomez, & Bellart, 2013; Yepéz et al., 2015).

- ✓ En gestaciones menores de 24 semanas, la supervivencia perinatal es de 6,7%; por lo tanto, debe culminarse la gestación a la brevedad posible para evitar mayor morbilidad materna.
- ✓ En gestaciones menores de 34 semanas terminar el embarazo, si la situación materna es estable luego de la maduración pulmonar fetal, o antes si hay indicación materna o fetal (TA que no se controla farmacológicamente, deterioro neurológico, convulsiones, alteraciones hematológicas, daño de órgano blanco, compromiso del bienestar fetal)

- ✓ En embarazos mayores de 34 semanas finalización del embarazo cuando haya indicación materna o fetal previa maduración pulmonar fetal.
- ✓ Embarazos a término (> 37 semanas) finalizar el embarazo según indicación obstétrica.

2.2.8 PRONOSTICO

Los signos y síntomas de preeclampsia generalmente desaparecen por completo 6 semanas después del parto, pero se debe hacer un seguimiento hasta 12 semanas después del parto para confirmar su resolución caso contrario se tratara de un hipertensión arterial crónica. Cabe destacar que algunas ocasiones la presión arterial empeora en los primeros días posteriores al parto (González-Merlo et al., 2013).

2.2.8.1 RIESGOS A FUTURO:

- ✓ Si la paciente tuvo preeclampsia, es más propensa a desarrollarla de nuevo en otro embarazo RR 7,19. Si tiene presión arterial alta durante más de un embarazo, es más propensa a padecerla cuando envejezca.
- ✓ La probabilidad de tener otro embarazo complicado con preeclampsia aumenta tras un intervalo amplio entre embarazos y edad materna avanzada.
- ✓ La preeclampsia causa efectos cardiovasculares y metabólicos en etapas tardías de la vida especialmente en quienes desarrollaron preeclampsia antes de las 34 semanas. (González-Merlo et al., 2013)

CAPITULO III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 JUSTIFICACIÓN

En la actualidad no se cuenta con métodos validados de detección temprana de preeclampsia, por lo que se proponen y estudian diversos exámenes diagnósticos para ello. Esta investigación se justifica porque con un examen de bajo costo y uso común como la biometría hemática se pueden valorar dos marcadores de preeclampsia el volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos, que nos ayudarán con una aproximación al diagnóstico para así realizar un control más minucioso y seguimiento adecuado, brindando a la paciente la información necesaria sobre sus signos y síntomas de alarma y con ello disminuir las complicaciones propias de esta patología.

Se ha visto la necesidad de obtener información acerca de este tema que es muy importante en el campo de la ginecología y obstetricia ya que en nuestro medio no se cuenta con esta información, por lo que será de mucha utilidad.

Los marcadores a investigar son el volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos, los cuales están siendo estudiados y se ha demostrado se incrementan en la preeclampsia.

En la preeclampsia hay un daño endotelial sistémico que lleva al aumento de la agregación plaquetaria, destrucción de estas e incremento en su producción que se

traduce en un aumento del VPM, se ha demostrado que con un VPM > 9fL el riesgo de presentar preeclampsia es 2 veces mayor OR: 1.99 (Doğan et al., 2015).

El índice neutrófilos/linfocitos es un marcador inflamatorio, que ha demostrado con un punto de corte de 4.01 predice con precisión la preeclampsia, con una sensibilidad de 79.1% y especificidad del 38.7%, con un valor predictivo positivo de 73.6% y un valor predictivo negativo del 72.3% (Kirbas et al., 2015).

Por lo que se propone el análisis de estos datos de laboratorio (VPM e INL) que constan en una biometría hemática, para determinar su validez como marcadores de preeclampsia en las pacientes que finalizaron su embarazo en el Hospital Metropolitano de Quito, comparándolos con los resultados de los estudios antes mencionados.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 OBJETIVO GENERAL

- ✓ Determinar la validez del volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos como marcadores de preeclampsia al final del embarazo.

3.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Determinar los valores del volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos entre las pacientes con diagnóstico de preeclampsia y pacientes sanas al final de su embarazo.
- ✓ Identificar los valores del volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos entre las pacientes primigestas y multigestas con y sin diagnóstico de preeclampsia al final de su embarazo.
- ✓ Determinar los valores del volumen plaquetario medio e índice neutrófilos/linfocitos según el índice de masa corporal y la edad gestacional en semanas al final del embarazo.
- ✓ Determinar la incidencia de preeclampsia durante el período de estudio en el Hospital Metropolitano.

3.3 HIPOTESIS

El volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos se encuentran aumentados en pacientes con diagnóstico de preeclampsia.

3.4 TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio retrospectivo de tipo observacional de casos y controles que comprende el periodo Enero de 2011 a Diciembre de 2016.

3.5 UNIVERSO Y MUESTRA

3.5.1 UNIVERSO

El universo comprende todas las pacientes que presentaron diagnóstico de preeclampsia en el Hospital Metropolitano en el periodo enero 2011 – diciembre 2016. Los controles son embarazos sanos, sin complicaciones mayores de 37 semanas reclutados en el mismo periodo.

3.5.2 MUESTRA

La población en estudio será de 92 casos, de los cuales casos no cumplieron con los criterios de inclusión 21 pacientes y 184 controles con una muestra total de 255 pacientes, con una relación de dos controles por cada caso (Gráfico 1).

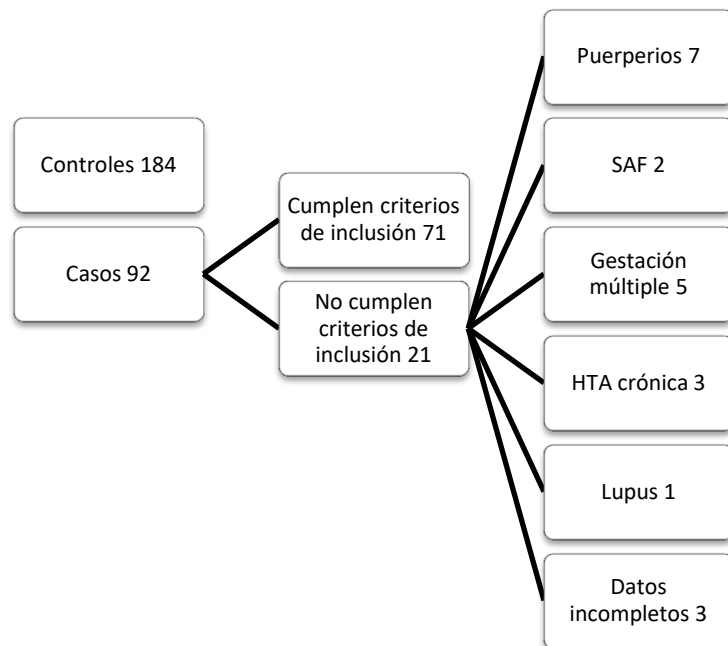


Gráfico 1. Descripción de los casos y controles.

3.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Pacientes con embarazos mayores de 24 semanas de gestación.
- ✓ Diagnóstico de preeclampsia.
- ✓ Primigestas y multigestas.

3.6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- ✓ Hipertensión arterial crónica.
- ✓ Nefropatía.
- ✓ Diabetes Mellitus.
- ✓ Lupus Eritematoso Sistémico.
- ✓ Síndrome antifosfolípidos.
- ✓ Embarazo múltiple.
- ✓ Datos incompletos de la historia clínica.

3.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Preeclampsia	Es una complicación del embarazo asociada a	Hipertensión arterial Proteinuria en	Tensión arterial: < 140/90 normal ≥140/90 hipertensión	1: cumple criterios diagnósticos =

	hipertensión arterial más proteinuria después de las 20 semanas de gestación	orina de 24 horas O presencia de signos de severidad	Proteinuria en 24 horas: < 300 mg normal ≥ 300 mg proteinuria Signos de severidad: Plaquetas < 100000 Creatinina > 1.1 mg/dl Transaminasas dos veces lo normal Edema pulmonar Síntomas de vasoespasmo	preeclamsia 2: no cumple criterios diagnósticos = sana
Volumen Plaquetario Medio	Es una medida que describe el tamaño medio de las plaquetas en la sangre		Normal de 7.4 – 10.4 fL	1: < 7.4 2: 7.4 – 10.4 3: > 10.4
Índice Neutrófilos/Linfocitos	Es un marcador inflamatorio de valor pronostico en enfermedades cardiovasculares	Neutrófilos Linfocitos	Normal: 1.3 – 6.5 K/uL Normal 0.9 – 4.5 K/uL	1: normal 2: alterado
Edad gestacional	Duración del embarazo en semanas desde la fecha de ultima regla hasta el parto		Número de semanas	1: 24 – 28 semanas 2: 28.1 – 34 semanas 3: 34.1 – 36.6 semanas 4: 37 – 41 semanas
Paridad	Número de partos > 20 semanas de gestación			1: primigesta 2: multigesta
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad			1: menor de 20 años 2: 20 a 35 años 3: mayor a 35 años
Índice de masa corporal	Índice sobre la relación entre el peso y la talla, utilizado para clasificar el peso insuficiente, excesivo y la obesidad en los		Peso = kilogramos Talla = metros	1: menor a 20 bajo peso 2: 20 a 24.99 normal 3: 25 a 29.99 sobrepeso 4: 30 o más obesidad

	adultos. se calcula dividiendo el peso en kilogramos para la talla al cuadrado en metros (kg/m ²)			
--	---	--	--	--

3.7.1 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recolección de datos para la elaboración del presente estudio se realizará mediante revisión de las historias clínicas de las pacientes que terminaron su embarazo en el Hospital Metropolitano de Quito, que reposan en los expedientes clínicos de esta institución, con la ayuda de la tabla en la que constan las variables a investigar, la misma que se encuentran en el anexo 1.

La biometría hemática que se utilizara para la recolección de datos es la que se solicitó al ingreso de las pacientes para la finalización de su embarazo, tanto en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia como en los controles sanos.

3.8 PROCEDIMIENTO DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN

El diagnóstico de preeclampsia se determinara con los criterios propuestos por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) en su boletín de actualización publicada en el año 2014 ya descritos.

El volumen plaquetario medio (VPM) es una medida que describe el tamaño medio de las plaquetas en la sangre. Puede llevarse a cabo como parte de un hemograma completo. Dado que el tamaño promedio de plaquetas es mayor cuando la producción de plaquetas aumenta, los resultados de la prueba MPV se pueden utilizar para hacer inferencias acerca de la producción de plaquetas en la médula ósea o problemas de destrucción de plaquetas (Gutiérrez-Romero et al., 2013).

El VPM puede servir para detectar un problema antes de que aparezca en una prueba de recuento de plaquetas y pueden detectar una variedad de condiciones, muchas de ellas graves. Entre estas la preeclampsia ya que por su fisiopatología al haber un daño endotelial sistémico hay un aumento de la agregación plaquetaria, destrucción de estas e incremento en su producción que se traduce en un aumento del VPM (Doğan et al., 2015; Kirbas et al., 2015).

El índice neutrófilos/linfocitos es una relación que se obtiene de la división de estos dos valores y que puede ser tomado como predictor de preeclampsia porque el daño endotelial sistémico lleva a una producción de citoquinas proinflamatorias que van a alterar los marcadores de inflamación de la biometría hemática, en comparación con las pacientes sanas (Kirbas et al., 2015).

3.9 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Para la recolección de datos se utilizara 2 laptop Dell inspiron core i5, los datos se recolectaran en el programa Excel 2010 según la tabla que se muestra en el anexo 1.

Los datos serán analizados en el programa SPSS statictis v22 y a partir de este se generaran tablas de distribución para todas las variables. Para el posterior análisis descriptivo e inferencial.

En el análisis descriptivo se calculara la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con la curva ROC y la razón de verosimilitud (OR) del volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos para determinarlos como marcadores de preeclampsia. Además se compararán en grupos de acuerdo al índice de masa corporal, paridad y edad gestacional, para establecer si existen diferencias entre estos.

Para establecer la diferencia de medias del volumen plaquetario medio y el índice neutrófilos/linfocitos se utilizara la t-Student como prueba paramétrica o la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica de acuerdo a la distribución de las variables si son simétricas o asimétricas.

El análisis inferencial se realizará con la prueba de CHI cuadrado.

3.10 ASPECTOS BIOÉTICOS

En el presente proyecto de investigación al tratarse de un estudio retrospectivo no requiere el consentimiento informado por parte de los pacientes y la información a ser recolectada está disponible en las historias clínicas del Hospital Metropolitano de Quito, se mantendrá la confidencialidad de los datos y será sometido el protocolo a la aprobación del subcomité de bioética de la Facultad de Medicina.

CAPITULO IV. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se estudiaron un total de 255 pacientes, de las cuales 71 pacientes tuvieron diagnóstico de preeclampsia y 184 controles que fueron pacientes sanas, primigestas y sin ninguna patología asociada, ni antecedente que lo preceda; las mismas que fueron atendidas en el Hospital Metropolitano de Quito en el periodo enero 2011 hasta diciembre 2016.

4.1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES

Las pacientes de este estudio se encontraban en periodo de gestación, en donde la edad promedio del grupo de casos fue $32,97 \pm 5,79$ años (rango de 19 a 49 años), y en el grupo control la edad promedio fue $30,74 \pm 4,55$ años (rango de 16 a 42 años) (Tabla 1). La edad materna se presentó con una mayor proporción entre los 20 y 34 años con un 59,15% en el grupo de casos y 81,52% en el grupo de controles, mientras en los extremos de la vida reproductiva ≤ 19 años y ≥ 35 años el grupo de casos contó con un 40,85% y el grupo de controles con un 18,48% (Tabla 2).

El promedio de la edad gestacional en el grupo casos fue $33,96 \pm 3,28$ semanas (rango de 24,4 a 39,6 semanas) y en el grupo control de $39,05 \pm 0,99$ semanas (rango de 37 a 41.4 semanas) (Tabla 1). En lo que corresponde a la edad gestacional al finalizar el embarazo en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia predominó los

prematuros tardíos 39,44%, seguido de prematuros moderados 21,13%, a término 19,72%, muy prematuros 14,08% y prematuros extremos 5,63% y en el grupo de controles el 100% fueron recién nacidos a término (Tabla 2).

En relación con el IMC el promedio fue $28,88 \pm 5,09$ (rango de 19,56 a $42,22 \text{ kg/m}^2$) y $27,42 \pm 3,38$ (rango de 18,08 a $36,94 \text{ kg/m}^2$) para el grupo casos y controles respectivamente (Tabla 1). El IMC en el grupo de casos se presentó con mayor proporción el sobrepeso con el 36,62%, seguido de obesidad grado 1 26,76%, peso normal 21,13%, obesidad grado 2 11,27%, desnutrición 2,82% y la obesidad mórbida con el 1,41%, mientras que en grupo de controles predominó el sobrepeso con el 52,72%, peso normal 23,37%, obesidad grado 1 21,20%, obesidad grado 2 1,63%, la desnutrición 1,09% y no hay pacientes con obesidad mórbida en este grupo (Tabla 2).

La presión arterial se presentó en valores diferentes entre los grupos estudiados, el promedio de la TAS fue de $148,68 \pm 16,34 \text{ mmHg}$ (rango de 110 a 197 mmHg) para los casos y en el grupo control fue $111,02 \pm 9,18 \text{ mmHg}$ (rango de 90 a 138 mmHg), la media de TAD para los casos fue $95,63 \pm 11,10 \text{ mmHg}$ (rango de 70 a 127 mmHg), y para los controles $72,07 \pm 7,33 \text{ mmHg}$ (rango de 50 a 91 mmHg). (Tabla 1)

El valor de los neutrófilos fue en promedio de $7,67 \pm 3,37$ (rango de 3,79 a 21,31 K/uL) para los casos y $7,09 \pm 2,46$ (rango de 2,1 a 20,13 K/uL) para los controles y los linfocitos se presentaron con promedios de $2,23 \pm 0,57$ (rango de 0,88 a 3,52

K/uL) en los casos y en el grupo control el promedio fue $2,03 \pm 0,64$ (rango de 0,5 a 4,42 K/uL). El estudio de las plaquetas fue $200000 \pm 56588,49$ (rango de 54000 a 350000 K/uL), y en el grupo control el promedio fue $231141,30 \pm 52306,39$ (rango de 104000 a 379000 K/uL). En cuanto al INL el promedio fue $3,88 \pm 2,78$ (rango de 1,62 a 16,39) para los casos, y en el grupo control fue $3,74 \pm 1,51$ (rango de 1,1 a 9,71) y del VPM fue $11,12 \pm 1,14$ (rango de 8,9 a 14,4 fL) en los casos y $10,54 \pm 1,14$ (rango de 6,1 a 13,6 fL) en los controles (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación descriptiva de las características clínicas de casos y controles.

Características clínicas		Casos	Controles
		71	184
Edad Materna	Media	32,97	30,74
	Desviación estándar	5,79	4,55
	Mínimo	19	16
	Máximo	49	42
Edad Gestacional	Media	33,96	39,05
	Desviación estándar	3,28	0,99
	Mínimo	24,4	37
	Máximo	39,6	41,4
IMC	Media	28,88	27,42
	Desviación estándar	5,09	3,38
	Mínimo	19,56	18,08
	Máximo	42,22	36,94
TAS	Media	148,68	111,02
	Desviación estándar	16,34	9,18
	Mínimo	110	90
	Máximo	197	138
TAD	Media	95,63	72,07
	Desviación estándar	11,10	7,33
	Mínimo	70	50
	Máximo	127	91
Neutrófilos	Media	7,67	7,09
	Desviación estándar	3,37	2,46
	Mínimo	3,79	2,10
	Máximo	21,31	20,13

Linfocitos	Media	2,23	2,03
	Desviación estándar	0,57	0,64
	Mínimo	0,88	0,50
	Máximo	3,52	4,42
INL	Media	3,88	3,74
	Desviación estándar	2,78	1,51
	Mínimo	1,62	1,10
	Máximo	16,39	9,71
Plaquetas	Media	200000	231141,30
	Desviación estándar	56588,49	52306,39
	Mínimo	54000	104000
	Máximo	350000	379000
VPM	Media	11,12	10,54
	Desviación estándar	1,14	1,14
	Mínimo	8,90	6,10
	Máximo	14,40	13,60

Tabla 2. Comparación descriptiva de la edad materna, IMC y edad gestacional en los grupos casos y controles.

		Casos		Controles	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%
Edad Materna	≤19 y ≥35	29	40,85	34	18,48
	20 – 34	42	59,15	150	81,52
	Total	71	100	184	100
IMC	Desnutrición	2	2,82	2	1,09
	Normal	15	21,13	43	23,37
	Sobrepeso	26	36,62	97	52,72
	Obesidad G1	19	26,76	39	21,2
	Obesidad G2	8	11,27	3	1,63
	Obesidad mórbida	1	1,41		
	Total	71	100	184	100
Edad Gestacional	A termino	14	19,72	184	100
	Prematuros tardíos	28	39,44		
	Prematuros moderados	15	21,13		
	Muy prematuros	10	14,08		
	Prematuros extremos	4	5,63		
	Total	71	100	184	100

4.1.2 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES CON PREECLAMPSIA

En el grupo de casos la comorbilidad que predominó fue el hipotiroidismo con el 12,7%, seguido de adenoma hipofisario, epilepsia e hiperprolactinemia con el 1,4% cada una de estas y el 83,1% del total de casos no presentó ninguna comorbilidad. El antecedente de preeclampsia se presentó en el 11,3% y el 88,7% no tienen este antecedente. La paridad se presentó con una mayor proporción de primigestas en el 63,4%. El 93% del diagnóstico de preeclampsia se realizó de manera clínica o con sus exámenes complementarios, mientras que el 7% no cumplió los criterios para preeclampsia. La proteinuria se presentó en 66,2% de las pacientes y la sintomatología de vasoespasmo se presentó en 64,8% de estas pacientes (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción de las características clínicas de las pacientes con preeclampsia.

Características clínicas		Casos	
		Frecuencia	%
Comorbilidades	Adenoma hipofisario	1	1,4
	Epilepsia	1	1,4
	Hiperprolactinemia	1	1,4
	Hipotiroidismo	9	12,7
	No	59	83,1
	Total	71	100,0
Antecedente de Preeclampsia	Si	8	11,3
	No	63	88,7
	Total	71	100,0
Paridad	Primigesta	45	63,4
	Multigesta	26	36,6
	Total	71	100,0
Diagnóstico de Preeclampsia	Si	66	93,0
	No		
	No cumple criterios	5	7,0

	Total	71	100,0
Proteinuria	Si	47	66,2
	No	24	33,8
	Total	71	100,0
Síntomas de vasoespasmo	Si	46	64,8
	No	25	35,2
	Total	71	100,0

4.1.3 DESCRIPCIÓN DE LOS EXÁMENES COMPLEMENTARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA

En los exámenes complementarios para el diagnóstico de preeclampsia no se contó con información disponible para creatinina en dos pacientes y para transaminasas en una paciente.

El promedio de creatinina fue de $0,75 \pm 0,25$ mg/dl (rango de 0,40 a 2,20 mg/dl). Las transaminasas se presentaron con un promedio de $79,67 \pm 155,38$ U/l (rango de 10 a 770 U/l) para la TGO y $69,29 \pm 127,3$ U/l (rango de 6 a 756 U/l) la TGP. Con los valores máximos se observa que todos estos exámenes se encuentran sobre los valores de referencia como signos de severidad de preeclampsia (Tabla 4).

Tabla 4. Descripción de exámenes diagnósticos de preeclampsia.

Estadísticos descriptivos	Creatinina	TGO	TGP
Número casos	69	70	70
Media	0,75	79,67	69,29
Desviación estándar	0,25	155,38	127,30
Mínimo	0,40	10	6
Máximo	2,20	770	756

4.1.4 DESCRIPCIÓN DE LOS CRITERIOS DE SEVERIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA

Según los criterios de severidad el 23,94% (n=17) de las pacientes presentaron signos de severidad, la TGP y la TAS fueron las más frecuentes con el 23,94%; la TGO 18,31%; la TAD 14,08%; la creatinina 4,23% y las plaquetas 2,82% (Tabla 5).

Tabla 5. Descripción de los criterios de severidad de preeclampsia.

Criterios de severidad de preeclampsia		Frecuencia	%
TAS	Severo	17	23,94
	no severo	54	76,06
	Total	71	100,0
TAD	Severo	10	14,08
	no severo	61	85,92
	Total	71	100,0
Creatinina	No hay datos	2	2,82
	Severo	3	4,23
	no severo	66	92,96
	Total	71	100,0
TGO	No hay datos	1	1,41
	Severo	13	18,31
	no severo	57	80,28
	Total	71	100,0
TGP	No hay datos	1	1,41
	Severo	17	23,94
	no severo	53	74,65
	Total	71	100,0
Plaquetas	Severo	2	2,82
	no severo	69	97,18
	Total	71	100,0

4.1.5 ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADORES DE PREECLAMPSIA

Tomando en cuenta los valores de referencia para el INL y VPM como predictor y marcador de riesgo de preeclampsia tanto en el grupo caso y control, el INL se presentó en 29,58% en el grupo de casos y 34,78% en el grupo de controles, con un valor de p de 0,52 y el VPM con 98,59% y 95,11% en el grupo de casos y grupo de controles respectivamente, con un valor de p de 0,35. No mostraron diferencias estadísticamente significativas los valores de INL y VPM (Tabla 6).

Tabla 6. Predicción y riesgo de preeclampsia según el INL y VPM con valores de corte descritos.

Marcadores de preeclampsia		Casos		Controles		Valor de p
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
INL	≥ 4,01	21	29,58	64	34,78	0,52
	< 4,01	50	70,42	120	65,22	
	Total	71	100,0	184	100,0	
VPM	≥ 9	70	98,59	175	95,11	0,35
	< 9	1	1,41	9	4,89	
	Total	71	100,0	184	100,0	

4.2 ANÁLISIS BIVARIAL

4.2.1 VALIDEZ DEL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADORES DE PREECLAMPSIA

El INL mostró una sensibilidad del 29,58% y el VPM mostró una sensibilidad del 98,59%. En lo que respecta a la especificidad en el INL fue del 65,22% y la especificidad del VPM fue muy baja del 4,89%. El valor predictivo positivo fue de 24,71% para el INL y 28,57% para el VPM. El valor predictivo negativo tuvo valores de 70,59% para el INL y 90% para el VPM. En relación a la razón de verosimilitudes positivo (LR+) se obtuvo para el INL fue 0,86 y para el VPM fue 1,04; evidenciando que ambos son malos test como marcadores de preeclampsia. En lo que respecta a la razón de verosimilitudes negativos (LR-) se obtuvo para el INL 1,08 y para el VPM 0,20 que demuestran que el INL es una prueba que no es válida para establecer un diagnóstico y el VPM sería un test regular (Tabla 7).

Tabla 7. Pruebas de Validez del INL y del VPM.

Pruebas de validez	INL	VPM
Sensibilidad	29,58	98,59
Especificidad	65,22	4,89
Valor predictivo positivo	24,71	28,57
Valor predictivo negativo	70,59	90,00
Razón de verosimilitudes positivo	0,86	1,04
Razón de verosimilitudes negativo	1,08	0,20

De acuerdo a la curva de COR (característica de operación del receptor) en este estudio se evidencia que el VPM es una prueba más confiable que el INL como marcador de preeclampsia por su distribución en la curva de COR. La curva del INL

se halla por debajo de la línea de referencia que indica que no es una prueba válida. La curva del VPM presenta una mejor distribución encontrándose sobre la línea de referencia y tiene una área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) de 0,64 (IC: 0,56 – 0,71) con lo que se evidencia que pese a tener una alta sensibilidad también tiene una mayor probabilidad de falsos negativos siendo una prueba ineficaz (Grafico1) (Tabla 8).

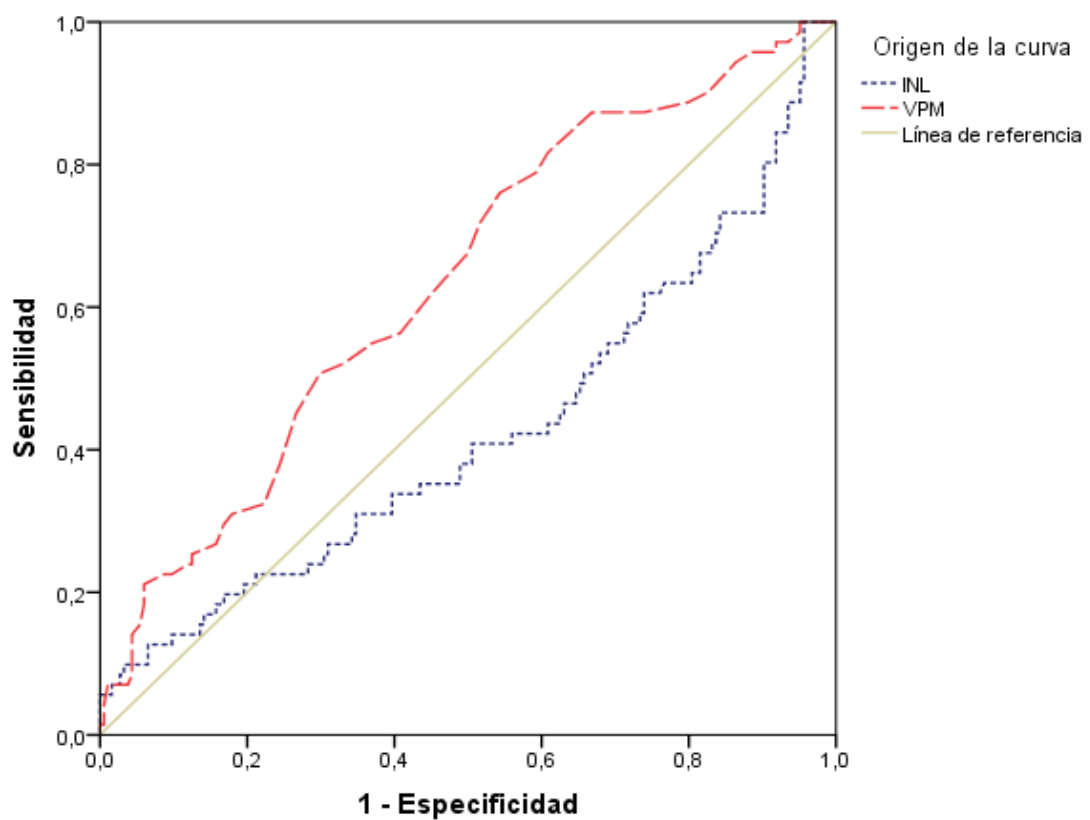


Grafico 2. Curva COR (característica de operación del receptor) del INL y VPM.

Tabla 8. Valores Área bajo la curva.

Área bajo la curva			
Variables	Área	95% intervalo de confianza	
		Límite inferior	Límite superior
INL	0,43	0,34	0,51
VPM	0,64	0,56	0,71

4.2.2 RELACIÓN DE RIESGO ENTRE EL IMC, PARIDAD Y EDAD GESTACIONAL CON LOS MARCADORES DE PREECLAMPSIA

En las pacientes con preeclampsia no se encontró asociación de riesgo entre el INL y el IMC (OR 0,37 Ic 95% 0,12 - 1,16; p 0,08), la paridad (OR 1,23 Ic 95% 0,42 - 3,58; p 0,71) y la edad gestacional (OR 3 Ic 95% 0,61 - 14,79; p 0,16), sin significancia estadística como muestran los valores de p.

En las pacientes sanas el IMC se presentó con un valor de p de 0,82 sin significancia estadística y un OR 0.92 (Ic 95% 0,44 - 1,9) que indica que no hay asociación de riesgo con el INL, mientras que para la paridad y la edad gestacional no se pudieron calcular estos estadísticos ya que estas variables son constantes en este grupo (Tabla 9).

Tabla 9. Relación de riesgo entre las variables IMC, paridad y edad gestacional con el INL.

VARIABLES	INL \geq 4,01		INL $<$ 4,01		OR	Ic 95%	P	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%				
PREECLAMPSIA	IMC							
	Obesidad	5	17,9	23	82,1	0,37	0,12 - 1,16	0,08
	No obesidad	16	37,2	27	62,8			
	PARIDAD							
	Primigesta	14	31,1	31	68,9	1,23	0,42 - 3,58	0,71
	Multigesta	7	26,9	19	73,1			
	EDAD GESTACIONAL							
	Pretérmino	19	33,3	38	66,7	3	0,61 - 14,79	0,16
	A término	2	14,3	12	85,7			
	SANAS	IMC						
Obesidad		14	33,3	28	66,7	0,92	0,44 - 1,9	0,82
No obesidad		50	35,2	92	64,8			
PARIDAD								
Primigesta**	64	34,8	120	65,2				

EDAD GESTACIONAL			
A término**	64	34,8	65,2

**No se calcula estadísticos, la variable es una constante.

En el grupo de casos no hay asociación de riesgo entre el IMC (OR 0,31 Ic 95% 0,03 – 3,63; p 0,39), la paridad (OR 0,85 Ic 95% 0,07 – 9,8; p 1), la edad gestacional (OR 2 Ic 95% 0,17 – 23,67; p 1) y el VPM. Sin significancia estadística como muestran los valores de p.

En el grupo control el IMC se presentó con un valor de p de 0,12 sin significancia estadística y un OR 5,68 (Ic 95% 0,74 - 43,86) que indica que no hay asociación de riesgo entre estas variables, mientras que para la paridad y la edad gestacional no se pudieron calcular estos estadísticos ya que estas variables son constantes en el grupo control (Tabla 10).

Tabla 10. Relación de riesgo entre las variables IMC, paridad y edad gestacional con el VPM.

VARIABLES	VPM \geq 9		VPM $<$ 9		OR	Ic 95%	P	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%				
PREECLAMPSIA	IMC							
	Obesidad	27	96,4	1	3,6	0,31	0,03 - 3,63	0,39
	No obesidad	43	100	0,5 *				
	PARIDAD							
	Primigesta	44	97,8	1	2,2	0,85	0,07 - 9,80	1
	Multigesta	26	100	0,5*				
EDAD GESTACIONAL								
Pretérmino	56	98,2	1	1,8	2	0,17 - 23,67	1	
A término	14	100	0,5 *					
SANAS	IMC							
	Obesidad	42	100	0,5 *	6,3	5,68	0,74 - 43,86	0,12
	No obesidad	133	93,7	9				
PARIDAD								

Primigesta**	175	95,1	9	4,9
EDAD GESTACIONAL				
A término**	175	95,1	9	4,9

*Valor corregido para el cálculo del OR. **No se calcula estadísticos, la variable es una constante.

CAPITULO V

5.1 DISCUSIÓN

La preeclampsia es una patología con una alta morbimortalidad materna y perinatal, siendo una de las principales causas de muerte materna a nivel mundial según reportes de la OMS. Su fisiopatología es incierta hasta el momento, pero se reconoce que esta se basa en una respuesta inflamatoria sistémica, por lo que en una biometría hemática completa se alterarían estos marcadores de inflamación; recientes estudios han demostrado que el INL y VPM podrían marcadores y predictores de esta patología.

Como marcador de preeclampsia el INL en este estudio no tuvo diferencia estadística entre los grupos de casos y controles ($p=0,52$); presentó una sensibilidad del 29,58%; especificidad del 65,22%, con un valor predictivo positivo del 24,71% y un valor predictivo negativo del 70,59%; el área bajo la curva de COR fue de 0,43. Resultados que coinciden con los reportados por (Yücel & Ustun, 2016) donde el INL no tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de casos y controles ($p=0,90$) y en la curva de ROC el INL tuvo un valor de $p=0,64$. Estos datos se contraponen a los reportados por (Kirbas et al., 2015) donde el INL fue significativamente mayor en el grupo casos ($p < 0,01$); con un corte de 4,01 puede predecir acertadamente preeclampsia, con una sensibilidad del 79,1% y una especificidad del 38,7%, con un valor predictivo positivo del 73,6% y un valor predictivo negativo del 72,3%; el área bajo la curva de COR fue de 0,57; y de igual

manera (Akil, 2015) que concluyó que el INL fue significativamente más alto en las pacientes con preeclampsia que en las sanas ($p < 0,001$).

En el presente estudio los datos reportados para el INL, no muestra ser una prueba que sea útil como marcador de preeclampsia por la baja sensibilidad y especificidad que presenta, además que el área bajo la curva de COR se halla por debajo de la línea de referencia. Esto puede explicarse debido a que los exámenes de los que se recolectó los datos, se tomaron al ingreso para finalizar el embarazo, y esta condición de estrés podría alterar estos resultados, o quizá por la relación de casos y controles que es de 1 a 2 y el punto de corte que se tomó para el INL en este estudio fue de $\geq 4,01$.

Igualmente en este estudio el VPM no tuvo una diferencia estadística entre los grupos estudiados ($p=0,35$), presentó una sensibilidad del 98,59% y una especificidad del 4,89%, un valor predictivo positivo del 28,57% y un valor predictivo negativo del 90%; el área bajo la curva de COR fue de 0,64; estos datos coinciden con los encontrados por (Kirbas et al., 2015) donde el VPM fue comparable entre los grupos; (AlSheeha, Alaboudi, Alghasham, Iqbal, & Adam, 2016) reportaron que el VPM no fue estadísticamente diferente entre estos grupos ($p=0,799$); a diferencia de lo reportado por (Kashanian, Hajjaran, Khatami, & Sheikhansari, 2013) que encontraron que el valor del VPM fue significativamente mayor en el grupo de casos en el primer trimestre ($p=0,008$) y en el tercer trimestre ($p=0,009$). Con un valor de corte de 9 fL en el primer trimestre se obtuvo una sensibilidad del 30%, especificidad del 92%, valor predictivo positivo de 7,9% y

valor predictivo negativo de 98,2% y con un punto de corte de 9,1 fL en el tercer trimestre la sensibilidad fue del 84%, la especificidad del 34,1%; valor predictivo positivo de 7,8% y valor predictivo negativo de 97%. El AUC en los dos trimestres fue de 0,64 y no tuvo un valor significativo, con lo que demostró que tiene un valor predictivo bajo y no es un buen predictor de preeclampsia. Resultados que contrastan con los reportados por (Doğan et al., 2015) donde el VPM fue significativamente diferente entre los grupos ($p=0,008$); el punto de corte para el diagnóstico de preeclampsia fue de 9 fL con un valor de $p=0,01$. El OR para desarrollar preeclampsia con un VPM >9 fue de 1,99 (Ic 95% 1,23 – 3,26); (Akil, 2015) reportó que el VPM fue significativamente más alto en el grupo de casos y esta relación fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$); (Yücel & Ustun, 2016) demostró que VPM fue estadísticamente mayor en el grupo de casos ($p<0,001$). Para el VPM en la curva de COR el AUC fue de 0,641 ($p=0,028$) que fue estadísticamente significativo, tomaron como valor de corte 8,04 y con este obtuvieron una sensibilidad de 74,39%; especificidad de 33,33%; un valor predictivo positivo de 77,22% y un valor predictivo negativo de 30%. (Özdemirci et al., 2016) a su estudio lo dividieron en tres subgrupos según la edad gestacional en pretérmino temprano (< 34 semanas), pretérmino tardío (≥ 34 a < 37 semanas) y a término (> 37 semanas) y reportaron que el VPM en todos los subgrupos fue estadísticamente mayor que en los controles ($p < 0,001$). Para cada uno de estos subgrupos se tomaron puntos de corte diferentes; de 8,65; 8,65 y 9,25 fL respectivamente. Con los que se obtuvo una sensibilidad de 71%, 75% y 79%; una especificidad de 62%, 57% y 68% respectivamente, todos con valores de $p < 0,001$.

El VPM presenta una alta sensibilidad, con una baja especificidad, que en la curva de ROC aparenta ser una prueba que puede ser útil como marcador de preeclampsia, pero se debe tener presente que tiene una alta probabilidad de presentar falsos negativos, lo que limita su eficacia como un marcador de preeclampsia.

Cabe recalcar que todos los estudios con los que se comparan los resultados mostrados, presentaron limitaciones ya que todos estos son retrospectivos y sus muestras no son representativas, además que la relación casos controles es de 1 a 1 con lo que aumentan la posibilidad de sesgo.

5.2 LIMITACIONES

En este estudio se encontraron varias limitaciones desde su diseño que es retrospectivo y los datos se tomaron de expedientes digitales que podrían ser erróneos. La base de datos proporcionada por la institución en la que se realizó esta investigación, no indica la incidencia real de una determinada patología, ya que únicamente se filtran las patologías por el diagnóstico principal de egreso, perdiéndose muchos casos.

Otra limitación del estudio fue la posible mala interpretación de números y palabras escritos a mano, con caligrafía poco clara. La falta de exámenes complementarios para el diagnóstico que disminuyeron la muestra.

En este estudio no se dividió en subgrupos los casos de acuerdo a la severidad de la preeclampsia y la edad gestacional en la que termino el embarazo, estos datos fueron tomados en conjunto lo que podría sesgar los resultados.

CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- ✓ El INL no es una prueba válida como marcador de preeclampsia, tomado al final del embarazo.
- ✓ El VPM puede ser tomado en cuenta como un marcador de preeclampsia, pero no se debe olvidar la alta probabilidad que tiene de presentar falsos negativos.
- ✓ No hay diferencia estadísticamente significativa entre los valores de los marcadores de preeclampsia (INL y VPM) en las pacientes con preeclampsia y las sanas.
- ✓ No se encontró asociación de riesgo entre el IMC, paridad y edad gestacional con los marcadores de preeclampsia (INL y VPM), además que no se halló evidencia de que se haya investigado antes esta relación.
- ✓ La incidencia de preeclampsia en el Hospital Metropolitano de Quito, puede hallarse sobreestimada, porque en los datos recolectados solo se tomo en cuenta el diagnostico principal de egreso.

6.2 RECOMENDACIONES

- ✓ Para discernir entre los datos obtenidos por este estudio y los previamente publicados, recomendamos se lleve a cabo una investigación prospectiva de cohortes, con adecuado calculo muestral para disminuir sesgos.

- ✓ La toma de muestra para la evaluación de la biometría hemática, se debería hacer a una determinada edad gestacional y de preferencia en el primer trimestre, para un adecuado seguimiento en un estudio prospectivo.
- ✓ Que se dividan en subgrupos a las pacientes con diagnóstico de preeclampsia de acuerdo a la severidad y a la edad gestacional y así identificar diferencias entre estos subgrupos y los marcadores de preeclampsia.
- ✓ Para un posterior estudio en el Hospital Metropolitano de Quito, se debería solicitar los diagnósticos principales y secundarios de egreso y así disminuir los casos perdidos y tener un dato certero de prevalencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Akıl, M. A. (2015). Mean Platelet Volume and Neutrophil Lymphocyte Ratio as New Markers of Preeclampsia Severity. *Kosuyolu Heart Journal*, 18(2), 84–88. <http://doi.org/10.5578/khj.9852>
- AlSheeha, M. A., Alaboudi, R. S., Alghasham, M. A., Iqbal, J., & Adam, I. (2016). Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vascular Health and Risk Management*, 12, 477–480. <http://doi.org/10.2147/VHRM.S120944>
- Carputo, R; Barranco Armenteros, M. (2013). Fisiopatología de la preeclampsia ¿es posible prevenirla? *Servicio de Obstetricia Y Ginecología Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada*, 1–21. Retrieved from http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2013/clase2013_fisiopatologia_preeclampsia.pdf
- Doğan, K., Guraslan, H., Senturk, M. B., Helvacioğlu, C., İdil, S., & Ekin, M. (2015). Can platelet count and platelet indices predict the risk and the prognosis of preeclampsia? *Hypertension in Pregnancy*, 1955(September), 1–9. <http://doi.org/10.3109/10641955.2015.1060244>
- González-Merlo, J., Laílla, J., Fabre, E., & González, E. (2013). *Obstetricia* (Sexta edic). Barcelona, España: Masson, Elsevier.
- González-Navarro, P., Salazar, G. G. M., García-Nájera, O., & Ayala, O. I. S. (2015). Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Anestesiología En Gineco Obstetricia*, 38(1), S118–S127.

- Gutiérrez-Romero, A., Gutiérrez-Grobe, Y., & Carrillo-Esper, R. (2013). Volumen plaquetario medio: el tamaño importa. *Medicina Interna de Mexico*, 29(3), 307–310.
- Hernandez, S., Gomez, D., & Bellart, J. (2013). Hipertensión y gestación. *Guideline Hospital Clinic Barcelona*, 1–17.
- HMQ. (2016). *Base de datos expedientes clinicos*.
- INEC. (2015). Estadísticas nacionales de salud. Retrieved from <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/banco-de-informacion/>
- Kashanian, M., Hajjaran, M., Khatami, E., & Sheikhsari, N. (2013). Evaluation of the value of the first and third trimester maternal mean platelet volume (MPV) for prediction of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertension*, 3(4), 222–226. <http://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.06.001>
- Kirbas, A., Ersoy, A. O., Daglar, K., Dikici, T., Biberoglu, E., Kirbas, O., & Danisman, N. (2015). Prediction of preeclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(11), QC20-QC23. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15397.6833>
- León, W., & Villamarin, S. (2013). *Trastornos hipertensivos del embarazo, guía de práctica clínica. Ministerio De Salud Publica* (Vol. 1). [http://doi.org/10.1016/S0304-5013\(06\)72578-X](http://doi.org/10.1016/S0304-5013(06)72578-X)
- Martín, L., & Carbajal, G. (2014). Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología Y Obstetricia*, 60(4), 321–331. Retrieved from <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a08v60n4.pdf>
- Martínez-Urbistondo, D., Beltrán, A., Beloqui, O., & Huerta, A. (2016). El índice

neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrologia*, 36(4), 397–403.

<http://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>

Martínez, A. (n.d.). Predictores De Preeclampsia.

Moraes, D., Munhoz, T. P., Pinheiro da Costa, B. E., Hentschke, M. R., Sontag, F., Silveira Lucas, L., ... Poli-de-Figueiredo, C. E. (2016). Immature platelet fraction in hypertensive pregnancy. *Platelets*, 27(4), 333–7. <http://doi.org/10.3109/09537104.2015.1101060>

Navarro, L. (2010). *Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales*. Madrid.

Özdemirci, Ş., Başer, E., Kasapoğlu, T., Karahanoğlu, E., Kahyaoglu, I., Yalvaç, S., & Tapırsız, Ö. (2016). Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women. *Hypertension in Pregnancy*, i(June), 1–9. <http://doi.org/10.1080/10641955.2016.1185113>

Piqueras, J., & Cisneros, N. (2011). MECANISMOS PATOGENICOS Y DIAGNÓSTICO DE LA PREECLAMPSIA.

Roberts, J. M., Druzin, M., August, P. A., Gaiser, R. R., Bakris, G., Granger, J. P., ... Sibai, B. M. (2012). *ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy*. American College of Obstetricians and Gynecologists. <http://doi.org/doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>

Rojas, L., Cruz, B., Bonilla, G., Criollo, A., Nina, W., Jijón, A., ... Martínez, P. (2016). Trastornos hipertensivos del embarazo, Guía de Práctica Clínica. *Ministerio De Salud Publica, Segunda Ed*, 1–81.

Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Z., Moller, A. B., Daniels, J., ...

- Alkema, L. (2014). Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 2(6), 323–333. [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
- Vanessa, L., Chaparro, B., Benavides, P., Rios, J. A. L., Herrera, W. O., General, M., ... Patología, U. D. C. A. D. De. (2014). Estados Hipertensivos En El Embarazo : Revisión Pregnancy Hypertensive States : Review, 311–323.
- Vargas, V., Acosta, G., & Moreno, M. (2012). La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 77(6), 471–476. <http://doi.org/10.4067/S0717-75262012000600013>
- Yepéz, E., Nieto, B., Hernández, F., Suarez, L., Yuen, V., Gordón, M., & David, A. (2015). Atención del parto por cesárea, guía de práctica clínica. *Ministerio De Salud Publica*, 1–39. Retrieved from http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC-Atencion_del_Partido_por_cesarea.pdf
- Yücel, B., & Ustun, B. (2016). 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 Women's Cardiovascular Health*. <http://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.12.002>

ANEXOS

ANEXO 1. Tabla de recolección de datos.

#	1	2
H Clínica		
Paridad		
Edad gestacional		
Edad materna		
Peso		
Talla		
IMC		
TAS		
TAD		
Preeclampsia		
Proteinuria		
Creatinina		
TGO		
TGP		
Signos de severidad		
Neutrófilos		
Linfocitos		
INL		
Plaquetas		
VPM		