



Artículo original

Utilidad del índice de riesgo inflamatorio de fase aguda como predictor de severidad en preeclampsia

Utility of the acute phase inflammatory risk index as a predictor of severity in preeclampsia

Diana L. Ríos-Mino^{1,c}, Héctor U. Rodríguez-Barboza^{1,a,b}

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1915>

RESUMEN

Objetivo: determinar la utilidad del índice de riesgo inflamatorio de fase aguda como factor predictor de severidad en preeclampsia. **Material y método:** se realizó un estudio observacional analítico, de pruebas diagnósticas, en el que se incluyeron a 152 gestantes en el tercer trimestre de gestación atendidas por el servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Belén de Trujillo, divididas en dos grupos: 76 gestantes con diagnóstico de preeclampsia con criterios y sin criterios de severidad. En dichos grupos se evaluaron los siguientes parámetros: índice neutrófilos/linfocitos (INL), índice plaquetas/linfocitos (IPL), hemoconcentración, índice hematocrito/albúmina (IHA), el volumen plaquetario medio (VPM), la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) y el índice de riesgo inflamatorio de fase aguda. **Resultados:** en las características laboratoriales el índice neutrófilo linfocito (INL), índice plaquetas linfocito (IPL), hemoconcentración, volumen plaquetario medio (VPM) y amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), por sí solos, no tuvieron significancia estadística. Sin embargo, el índice hematocrito albúmina >12 por sí solo, si obtuvo significancia estadística ($p=0.001$). Así mismo el índice de riesgo inflamatorio como predictor de severidad, sí se asoció a severidad en preeclampsia. A través de las curvas ROC, se encontró que el mejor punto de corte fue de 2.5, sensibilidad 68.4%, especificidad 50.0%, valor predictivo positivo 57.8% y valor predictivo negativo 61.3%. **Conclusión:** el índice de Riesgo Inflamatorio de Fase Aguda > de 2.5 debería ser considerado como un factor útil para la predicción de severidad en preeclampsia.

Palabras clave: Pre-Eclampsia; Índice de riesgo; Índice de severidad de la enfermedad (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: determine the usefulness of the acute phase inflammatory risk index as a predictor of severity in preeclampsia. **Material and method:** an analytical observational study of diagnostic tests was carried out, in which 152 pregnant women in the third trimester of pregnancy attended by the Gynecology - Obstetrics service of the Belén Hospital of Trujillo were included, divided into two groups: 76 pregnant women with a diagnosis of preeclampsia with and without severity criteria. In these groups, the following parameters were evaluated: neutrophil/lymphocyte ratio (INL), platelet/lymphocyte ratio (PLI), hemoconcentration, hematocrit/albumin ratio (HAI), mean platelet volume (MPV), erythrocyte distribution width (RDW) and the acute phase inflammatory risk index. **Results:** in the laboratory characteristics, the neutrophil lymphocyte index (NLR), platelet lymphocyte index (LPI), hemoconcentration, mean platelet volume (MPV) and erythrocyte distribution width (RDW), by themselves, did not have statistical significance. However, the albumin hematocrit index >12 alone did obtain statistical significance ($p=0.001$). Likewise, the inflammatory risk index as a predictor of severity was associated with severity in preeclampsia. Through the ROC curves, it was found that the best cut-off point was 2.5, sensitivity 68.4%, specificity 50.0%, positive predictive value 57.8% and negative predictive value 61.3%. **Conclusion:** the Acute Phase Inflammatory Risk Index > 2.5 should be considered a useful factor for predicting severity in preeclampsia.

Keywords: Pre-Eclampsia; Risk index; Severity of Illness Index (Source: MeSH-NLM).

FILIACIÓN

1. Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.
 - a. Médico Cirujano.
 - b. Especialista en Ginecología y Obstetricia
 - c. Bachiller de Medicina Humana.

ORCID

1. Diana Ríos / [0009-0005-7259-2855](https://orcid.org/0009-0005-7259-2855)
2. Héctor Rodríguez / [0000-0003-1557-2311](https://orcid.org/0000-0003-1557-2311)

CORRESPONDENCIA

Diana Lourdes, Ríos Mino
Dirección: Calle Ciro Alegría, Número 639, Urbanización Las Quintanas - Trujillo, La Libertad, Perú.
Teléfono: (+51) 968495669.
Email: diana_rmlourdes@hotmail.com

FINANCIAMIENTO

Investigación ha sido autofinanciada.

CONFLICTO DE INTERESES

Los responsables de este estudio no poseen ningún conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

DLRM: Elaboración del proyecto, investigación y ejecución, recopilación y análisis de datos, elaboración del artículo. HURB: Revisión y elaboración del proyecto, supervisión y corrección del título.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 14/03/2023
Aceptado: 12/08/2023
Publicado: 30/09/2023

CÓMO CITAR

Ríos-Mino DL, Rodríguez-Barboza HU. Utilidad del índice de riesgo inflamatorio de fase aguda como predictor de severidad en preeclampsia. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 30 de septiembre de 2023 [citado 30 de septiembre de 2023];16(3). doi: 10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1915



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos, definidos como presión arterial mayor a 140/90 mmHg durante el embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia y enfermedad hipertensiva crónica), continúan siendo un problema de salud pública no resuelto, asociada a prematuridad y morbilidad materna ⁽¹⁾.

En el mundo, alrededor de 76 000 mujeres y 500 000 recién nacidos mueren anualmente por hipertensión y preeclampsia; en América Latina y el Caribe, el 26% de las gestantes fallecen a causa de estos trastornos; mientras que en Asia y África se le atribuye el 9% de las defunciones ^(2,3).

La preeclampsia, definida como presión arterial superior a 140/90 mmHg y proteinuria de reciente inicio y/o daño a órgano blanco después de la vigésima semana de gestación, complica entre el 2 al 8% de los embarazos a nivel mundial. En el Perú, hasta la décimo tercera semana epidemiológica del presente año, se han reportado 79 casos de muerte materna, llegando a presentar 12 muertes semanales, en donde la preeclampsia ocupa el primer lugar de causa de muerte materna directa (30.3%) ^(1,4).

El American College of Obstetricians and Gynecologists (Junio 2020), menciona que aún no se ha determinado métodos útiles que ayuden a detectar el riesgo a desarrollar preeclampsia en las gestantes durante el 1er y 2do trimestre. Puesto que los biomarcadores al igual que la ecografía doppler de la arteria uterina, utilizados de manera individual, no brindan una predicción precisa y confiable, sugiere que estas deberían de permanecer aún en investigación para así poder demostrar su utilidad clínica ⁽³⁾.

Los trastornos hipertensivos en el embarazo, se definen como la elevación de la presión arterial sistólica (PAS) mayor de 140 mmhg y diastólica (PAD) mayor de 90 mmhg, a partir de la vigésima semana de gestación. La preeclampsia (PE) es definida como la presión arterial \geq 140/90 mmHg de reciente inicio confirmada por 4 horas de diferencia a partir de la vigésima semana de gestación, acompañada de proteinuria definida como la presencia de proteínas en orinas de 24 horas \geq 300 mg; u la presión arterial \geq 140/90 mmHg seguida de

la evidencia de daño renal, neurológico, hepático, pulmonar y alteraciones hematológicas ^(3,5,6).

En cuanto a su fisiopatología, está aún continúa siendo un enigma en el ambiente médico. Si bien se han postulado diferentes teorías respecto a ello, la que más se adecua es el “estado anti angiogénico”, el cual se divide en dos etapas. La primera también llamada para algunos autores como “ periodo asintomático”, dada por una invasión superficial de trofoblastos y una inadecuada remodelación de las arterias espirales, en las cuales no se generan una dilatación vascular, generando consigo vasos estenóticos que generan una sub perfusión placentaria; y una segunda o también llamada “ periodo sintomático”, en la cual la disfunción endotelial es causada por la isquemia placentaria y el desequilibrio entre los factores anti angiogénicos y angiogénicos, los cuales explican la afectación multisistémica que existe en la preeclampsia dadas por las manifestaciones clínicas anteriormente comentadas ^(7,8,9).

Dentro de los factores de riesgo, los cuales son condiciones que alteran la vasculatura debido a la hipoperfusión secundaria existente en esta patología, tenemos : nuliparidad, gestación múltiple, antecedente previo de preeclampsia, diabetes gestacional, diabetes mellitus, trombofilia, lupus eritematosos sistémico, síndrome anticuerpos antifosfolipídico, edad materna menor a 18 años y mayor igual a 35 años, enfermedad renal, periodo intergenésico mayor igual a 10 años, IMC $>$ 30 kg/m³ y al apnea obstructiva del sueño ^(3,6).

Se dice que estamos frente a una “Preeclampsia con criterio de severidad”, ante la presencia de por lo menos uno de las siguientes condiciones: evidencia de daño renal (creatinina sérica $>$ 1.1 mg/dl), neurológico (cefalea, alteraciones visuales y auditivas, hiperreflexia), alteración hematológica (recuento plaquetario $<$ 100 000/mm³), daño hepático (elevación de enzimas hepáticas dos veces su valor normal) y/o edema pulmonar. Es por ello que para poder valorar estas condiciones se solicitan los diferentes exámenes laboratoriales tales como hemograma, examen de orina, pruebas de función hepática y renal; los cuales nos ayudarán a establecer el diagnóstico ⁽⁵⁾.

Como es conocido, el embarazo es un estado de inflamación sistémica, caracterizado por el

incremento de citoquinas pro inflamatorias (IL - 6 , TNF α) y la activación de la cascada de coagulación. Sin embargo, es en la preeclampsia donde existiría una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, aumentando el número de monocitos, granulocitos y las citoquinas pro inflamatorias. Si bien las causas de la preeclampsia aún no se comprenden en su totalidad, se cree que la placenta juega un papel importante. Roche y colaboradores, en su estudio observacional prospectivo (2019), compararon la relación sFlt - 1 (factor anti - VEGF materno (tirosina quinasa-1 tipo fms soluble) : PLGF (factor pro angiogénico (factor de crecimiento placentario) > 38%, con la finalidad de poder excluir el desarrollo de la PE en una semana, en gestantes de alto riesgo. En aquellas gestantes que desarrollan PE existe un aumento de sFlt - 1 y un disminución del PLGF, sin embargo, en el presente estudio llegaron a la conclusión indicando que dicha relación (sFlt - 1 : PLGF < 38 %) ayudaba en el descarte del desarrollo de PE en siete días, mas era un indicador débil para poder predecir el desarrollo de esta patología (VPP : 36% y VPN 95%)^(11,12).

Lamentablemente aún no existe una prueba clínicamente útil que nos ayude a la predicción de esta patología. Si bien existen marcadores bioquímicos y biofísicos que pueden ser empleados en el primer y segundo trimestre en mujeres de bajo riesgo obstétricos, estos tienen valores predictivos positivos muy bajos los cuales se encuentran entre 8 - 33%, muy aparte de ser costosos y de difícil acceso en nuestro medio⁽³⁾.

Es de conocimiento que la mujer sufre cambios fisiológicos durante el embarazo. A nivel sanguíneo, es característico la hemodilución, en donde el volumen sanguíneo (volumen plasmático y la masa de eritrocitos), inicia su aumento desde la sexta semana de gestación, llegando a la duodécima semana con un volumen aproximado del 15% y aumentando progresivamente hasta la trigésima tercera o trigésima cuarta semana, manteniéndose hasta el parto. Cabe resaltar que existe un mayor aumento del volumen plasmático en comparación de la masa eritrocitaria, y que ésta última continúa aumentando posterior a la trigésima semana en comparación a la primera, pues esta se estabiliza al llegar a dicha semana de gestación^(5,13).

Sin embargo, en la preeclampsia severa ocurre todo lo contrario. La expansión del volumen sanguíneo normalmente esperada, se corta a

causa del vasoespasmo generalizado que conlleva a la activación endotelial y por consiguiente a la fuga del plasma hacia el espacio intersticial. Este fenómeno es conocido como "hemoconcentración". Las gestantes con hemoconcentración grave, son más susceptibles a pérdidas sanguíneas durante el parto puesto que el vasoespasmo persiste aún posterior al parto por un tiempo variable, al igual que la fuga del plasma, mientras que el endotelio es restaurado; así mismo se pueden evidenciar cambios oxigenatorio en los tejidos y a alteraciones en el hemograma⁽⁵⁾.

Otra alteración que se genera durante el embarazo, es el nivel de concentración de la albúmina sérica. Ésta disminuye progresivamente durante el embarazo como resultado de la hemodilución, llegando a concentraciones de 3.0 g/dL al finalizar el embarazo (disminución del 25% de albúmina sérica en comparación con las cifras pre gestacionales)^(5,13).

En la preeclampsia grave, la albúmina sérica disminuye aún más (hipoalbuminemia), y consigo a la presión oncótica del plasma (el en embarazo eutócico, existe también una disminución apreciable de esta presión). Esta última en conjunto con la proteinuria y el edema generalizado, crean un desequilibrio de filtración, desplazando aún más el líquido intravascular hacia el intersticio (hemoconcentración)⁽⁵⁾.

El índice hematocrito/albúmina constituiría un marcador de preeclampsia severa, pues estaría evaluando consigo el compromiso homeostático y la función renal + el daño endotelial⁽¹⁴⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño de estudio:** Estudio observacional analítico de pruebas diagnósticas.
- **Población:** una población de 152 gestantes que cursan el tercer trimestre de gestación y que fueron atendidas por el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 - 2022.
- **Criterios de selección:** Dichas gestantes fueron divididas en dos grupos: 76 gestantes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad y 76 gestantes con diagnóstico de preeclampsia sin criterios de severidad. Ambos

grupos tuvieron que cumplir los criterios de inclusión tales como: gestantes con diagnóstico de Preeclampsia en la epicrisis al momento del alta, historia clínica con informe del hemograma, realizado en el laboratorio del Hospital Belén de Trujillo, gestantes con edad gestacional entre 30 - 39 semanas según FUR o ecografía de 1er o 2do trimestre, gestantes entre 18 a 40 años de edad, gestantes con feto único y gestantes con periodo intergenésico menor de 10 años; excluyéndose las que presentaron: gestantes en tratamiento previo con anticonvulsivantes (epilépticas), gestantes con foco infeccioso confirmado y gestantes con historia clínica incompleta.

- **Definición operacional de variables:** Para poder determinar la utilidad del índice de riesgo inflamatorio de fase aguda, se evaluaron siete indicadores: el índice neutrófilos/linfocitos, índice plaqueta/linfocitos, el índice hematocrito/ albúmina, hemoconcentración, volumen plaquetario medio, el volumen de la amplitud de distribución eritrocitaria y el conjunto de todos ellos el cual será denominado “Índice de riesgo inflamatorio de fase aguda”.
- **Procedimiento:** Toda la información fue recopilada pertinentemente en base a las historias clínicas proporcionadas por el departamento de Estadística del Hospital Belén de Trujillo, registradas en una ficha de recolección de datos y posteriormente procesada mediante el software SPSS 2021 versión en español.
- **Análisis estadísticos:** Para evaluar el punto de corte del índice estudiado, se empleó la curva ROC y mediante la prueba Chi Cuadrado, se determinó su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. De igual forma, se empleó la prueba Chi Cuadrado para analizar los índices que constituirían el Índice de Riesgo Inflamatorio de Fase Aguda por separado, con una significancia estadística de 0.05. Los resultados fueron presentados en gráficos y tablas.
- **Aspectos éticos:** el presente estudio se trabajó con la información obtenida de las historias clínicas, por lo que no fue necesario la utilización del consentimiento informado del paciente para su realización.

Por el contrario, sí se contó con el permiso del Comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego, con el fin de contar con todos los aspectos éticos constituidos en el Artículo 42 y 43° del código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú ⁽¹⁵⁾.

RESULTADOS

Tabla 1. Características generales en gestantes con preeclampsia con y sin criterios de severidad atendidas en el servicio de Ginecobstetricia del Hospital Belén de Trujillo, 2019 - 2022.

Características generales	Preeclampsia severa			
	Sí		No	
	N	%	N	%
Edad (x ± DS) años	28,2 ± 6,3		26,9 ± 5,9	
18 - 30 años	49	64,5%	57	75,0%
31 - 40 años	27	35,5%	19	25,0%
Edad Gestacional (x ± DS) semanas	36,7 ± 2,4		37,7 ± 1,4	
Pretérmino	28	36,8%	11	14,5%
A término	48	63,2%	65	85,5%
Número de partos				
Nulípara	34	44,7%	36	47,4%
Múltipara	42	55,3%	40	52,6%
Tipo de Parto				
Cesárea	70	92,1%	47	61,8%
Eutócico	6	7,9%	29	38,2%
Antecedentes de preeclampsia anterior				
Sí	13	17,1%	9	11,8%
No	63	82,9%	67	88,2%
Antecedentes de diabetes				
Sí	5	6,6%	4	5,3%
No	71	93,4%	72	94,7%
Antecedentes de Enfermedad Renal Crónica				
Sí	1	1,3%	0	0,0%
No	75	98,7%	76	100,0%
Total	76	100,0%	76	100,0%

X = Promedio // DS= Desviación estándar

En la Tabla 1 se muestran las características generales de ambos grupos de gestantes. Entre estas características se muestra que en ambos grupos de gestantes con preeclampsia con y sin criterios de severidad en su mayoría eran entre 18 - 30 años de edad (64,5%; 75,0%), edad gestacional a término (63,2%; 85,5%); multíparas (55,3%; 52,6%); de parto por cesárea (99,1%; 61,8%); y sin antecedente de preeclampsia anterior (82,9%; 88,2%).

Tabla 2. Punto de corte del Índice de riesgo inflamatorio de fase aguda de las gestantes con preeclampsia atendidas en el servicio de Ginecología del Hospital Belén de Trujillo, 2019 - 2022.

Índice de riesgo inflamatorio de fase aguda	S	E	Área	p*	IC al 95%	
					LI	LS
2,5	68,4%	50,0%	0,619	0,012	0,53	0,707

p* Prueba Chi cuadrado
S=Sensibilidad, E=Especificidad, LI=Límite inferior; LS=Límite superior e IC=Intervalo de Confianza

En la Tabla 2 muestra que el área bajo la curva (AUC) del Índice de riesgo inflamatorio de fase aguda fue de 0,619, encontrándose en el intervalo 0,53 - 0,707. El valor del área bajo la curva es aceptable y estadísticamente significativo (p=0,012). El índice de riesgo inflamatorio de fase aguda 2,5 (punto de corte), presentó la mejor sensibilidad (68,4%) y especificidad (50,0%) como predictor de severidad en preeclampsia (ver Figura 1).

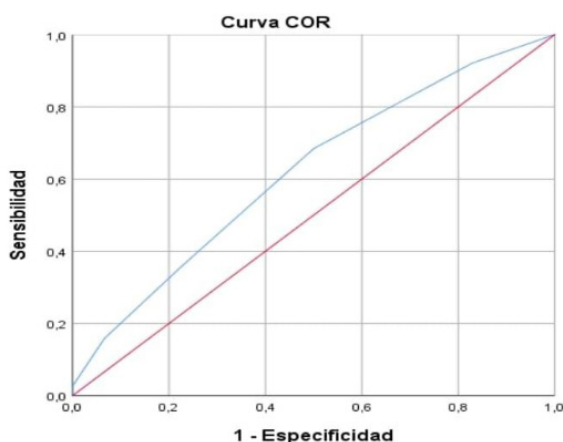


Figura 1. Curva ROC del índice de riesgo inflamatorio de fase aguda de las gestantes con preeclampsia atendidas en el servicio de Ginecología del Hospital Belén de Trujillo, 2019 - 2022

Tabla 3. Índice de Riesgo Inflamatorio de Fase Aguda como factor predictor de severidad en preeclampsia en gestantes atendidas en el servicio de Ginecología del Hospital Belén de Trujillo, 2019 - 2022.

Índice de Riesgo Inflamatorio de Fase Aguda > 2,5	Preeclampsia severa				p*	S	E	VP+	VP-
	Si		No						
	N	%	N	%					
Si	52	68,4%	38	50,0%	0,021	68,4%	50,0%	57,8%	61,3%
No	24	31,6%	38	50,0%					
Total	76	100,0%	76	100,0%					

p* Prueba Chi cuadrado
S=Sensibilidad; E=Especificidad; VP+ = Valor Predictivo Positivo y VP- = Valor Predictivo Negativo

La Tabla 3 nos indica que la sensibilidad del Índice de Riesgo Inflamatorio de fase aguda > 2,5 como factor predictor de severidad en preeclampsia es del 68,4% y una especificidad del 50,0%. Existe una probabilidad del 57,8% de presentar preeclampsia severa dado que se presenta el Índice de Riesgo Inflamatorio de fase aguda > 2,5 (VP+); asimismo, la probabilidad de no presentar preeclampsia severa es del 61,3% puesto que se presenta el Índice de Riesgo de fase aguda < 2,5 (VP-). Además, la preeclampsia severa se asocia (p=0,021) al Índice de Riesgo Inflamatorio de Fase Aguda mayor a 2,5.

Tabla 4. Tabla comparativa de los índices reactantes de fase aguda, como predictores de severidad en preeclampsia. Ginecología del Hospital Belén de Trujillo, 2019 - 2022.

CRITERIO	P (valor)*	S	E	VPP	VPN
Índice neutrófilo / linfocito	0,74	40.8	61.8	51.7	51.1
Índice plaquetas / linfocitos	0,623	44.7	59.2	52.3	51.7
Índice plaquetas / linfocitos	0,114	75	36.8	54.3	59.6
Índice hematocrito / albúmina	0,001	31.6	89.5	75	56.7
Volumen plaquetario medio	0,132	92.1	15.8	52.2	66.7
Volumen de distribución eritrocitaria	0,159	25	84.2	61.3	52.9
Índice de riesgo inflamatorio de fase aguda	0,021	68.4	50	57.8	61.3

p* Prueba Chi Cuadrado
S: Sensibilidad, E: especificidad, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo

En la Tabla 4 se observa una tabla comparativa de los índices reactantes de fase aguda como predictores de fase aguda, de los cuales inferimos lo siguiente:

- El índice neutrófilo/linfocito mayor a 4,22 como factor predictor de severidad en preeclampsia mostró una sensibilidad del 40,8% y una especificidad el 61,8%; existiendo una probabilidad del 51,7% de presentar preeclampsia severa dado que se presenta el índice neutrófilos/linfocitos mayores a 4,22 (VP+); así mismo la probabilidad de no presentar preeclampsia severa fue del 51.1% (VP-) dado que se presenta el índice neutrófilos/linfocitos menores a 4.22. Sin embargo, dicho índice no se asocia a la predicción de la severidad en preeclampsia ($p=0.74$).
- La sensibilidad del índice plaquetas/linfocitos mayor a 117,61 como factor predictor de severidad en preeclampsia mostró un valor del 44,7% y una especificidad del 59,2%. Así mismo, se muestra una probabilidad del 52,3% de presentar preeclampsia severa (VP+) dado que el índice plaquetas/linfocitos $> 117,61$; y una probabilidad del 51,7% de no presentar preeclampsia (VP-). Además, la preeclampsia severa no se asocia al índice plaquetas/linfocitos $>117,61$ ($p=0,623$).
- La sensibilidad de la hemoconcentración (hematocrito $>36\%$), como factor predictor de severidad en preeclampsia, mostró un valor del 75,0% y una especificidad del 36,8%. Además, existe una probabilidad del 54,3% de predecir preeclampsia severa (VP+), y una probabilidad de no predecir preeclampsia del 59,6% (VP-). Sin embargo, la hemoconcentración no se asocia a la preeclampsia severa ($p=0,114$).
- El índice hematocrito/albúmina mayor a 12 como factor predictor de severidad en preeclampsia tuvo una sensibilidad del 31,6% y una especificidad del 89.5%. Además, la posibilidad de presentar preeclampsia severa es del 75,0% (VP+); y la posibilidad de no presentar preeclampsia severa es del 56,7% (VP-). Así mismo, el índice hematocrito/albúmina > 12 se asocia significativamente a la preeclampsia severa ($p=0,001$).
- El volumen plaquetario medio (VPM) mayor a 8,5 fnl muestra una sensibilidad del 92,1% y una especificidad del 15,8%. Además, muestra un 52,2% probabilidad de predecir preeclampsia severa (VP+), y una probabilidad del 66,7% de no predecir preeclampsia severa (VP-). El volumen plaquetario medio $> 8,5$ fnl no se asocia ($p=0,132$) a la predicción de severidad en preeclampsia.
- El volumen de distribución eritrocitaria (ADE) mayor a 14,6 como predictor de severidad en preeclampsia mostró una sensibilidad del 25,0% y una especificidad del 84,5%. Existe una probabilidad del 61,3% de presentar preeclampsia severa dado que se presenta el volumen de distribución eritrocitario $>14,6$ (VP+); asimismo, la probabilidad de no presentar preeclampsia severa es de 52,9% (VP-) dado que se presenta el volumen de distribución eritrocitario (ADE) menor a 14,6. Además, la preeclampsia severa no se asocia ($p=0,159$) al volumen de distribución eritrocitario mayor a 14,6.
- Finalmente, la sensibilidad del Índice de Riesgo Inflamatorio de fase aguda $>2,5$ como factor predictor de severidad en preeclampsia es del 68,4% y una especificidad del 50,0%. Existe una probabilidad del 57.8% de presentar predecir preeclampsia severa dado que se presenta el Índice de Riesgo Inflamatorio de fase aguda $> 2,5$ (VP+); asimismo, la probabilidad de no predecir preeclampsia severa es del 61,3% puesto que se presenta el Índice de Riesgo de fase aguda $< 2,5$ (VP-). Además, la preeclampsia severa se asocia ($p=0,021$) al Índice de Riesgo Inflamatorio de Fase Aguda mayor a 2,5.

DISCUSIÓN

La preeclampsia es una enfermedad progresiva e incurable que pone en riesgo la vida de las madres y de los fetos, complicando así entre el 2 - 8% de los embarazos a nivel mundial. ^(1,16) En el Perú, ocupa el primer lugar de causa de muerte materna directa. ⁽⁴⁾

Dentro de los factores de riesgo asociados a la preeclampsia, **Emily Bartsch et al**, al nos mencionan que el antecedente de preeclampsia previa aumenta 8 veces el riesgo de preeclampsia en su próximo embarazo (RR 8,4, 95% CI 7.1-9.9), seguido de la hipertensión crónica (RR 5,1; 95% CI 4,0 - 6,5), el antecedente de diabetes gestacional (RR 3,7, IC del 95 % 3,1-4,3), la nuliparidad (RR 2.1, 95% IC 1.9-2.4), la edad materna avanzada (edad materna ≥ 35 : RR 1,2, IC 95 % 1,1-1,3; edad materna ≥ 40 : RR 1,5, IC 95 % 1,2-2,0), y el antecedente de enfermedad renal crónica (RR 1,8, IC 95% 1,5-2,1). ⁽¹⁷⁾ En la revisión de **Duckitt.K y Harrington D.** el antecedente de preeclampsia previa aumenta 7 veces el riesgo de preeclampsia (RR 7.19, 95% CI 5,85 - 8,83), al igual que la diabetes preexistente que triplica el riesgo de preeclampsia (RR 3,56, 95% CI 2,54 - 4,99) y la nuliparidad casi triplica el riesgo

de preeclampsia (RR 2,91, 95% CI 1,28 - 6,61).⁽¹⁸⁾ Los hallazgos de nuestro estudio mostraron que ambos grupos de preeclampsia con criterios de severidad y sin criterios de severidad, del total de la muestra, que el grupo de entre los 31 - 40 años de edad (35,5%;25,0%), el indicador edad gestacional al término (63,1%;85,5%), múltipara (55,3%;52,6%), tipo de parto: cesárea (92,1%;86,1,8%), antecedentes de preeclampsia anterior (17,1%;11,8%), antecedentes de diabetes (6,6%;5,3%) y antecedentes de enfermedad renal crónica (1,3%;0,0%); lo que indica que menos del 50% de las gestantes con preeclampsia con y sin criterios de severidad que formaron parte de nuestro trabajo tuvieron riesgo de preeclampsia en su embarazo actual, por lo tanto estaríamos frente a gestantes que no tienen “un riesgo previo” que nos indique serían candidatas a hacer preeclampsia en su embarazo actual; razón por la cual tendríamos mayor amplitud para poner a prueba nuestro índice de riesgo inflamatorio de fase aguda y predecir su severidad en preeclampsia.

Es de conocimiento que, si bien existen marcadores biofísicos y bioquímicos empleados para la predicción de la preeclampsia, éstos tienen bajo valor predictivo positivo, son de alto costo y de difícil acceso en nuestro medio.⁽³⁾ Por otro lado tenemos al hemograma, definida como el conjunto de pruebas laboratoriales que registran los aspectos cuantitativos y morfológicos de los elementos formes de la sangre, y que además es sensible a los cambios inflamatorios de fase aguda, siendo de ayuda en la predicción de severidad en preeclampsia y que además es una herramienta útil y de fácil acceso en todos los niveles de atención.^(19,20)

En la presente tesis, el “índice de riesgo inflamatorio de fase aguda” evaluó el uso en conjunto de 7 índices: índice neutrófilo/linfocitos $>4,22$, índice plaquetas/linfocitos $> 117,61$, hemoconcentración Hto $>36\%$, índice hematocrito/albumina >12 , volumen plaquetario medio $>8,5$ y la amplitud de distribución eritrocitaria >14.6 ; cómo factor predictor de severidad en preeclampsia. Asimismo, para obtener una mejor evaluación de los mismos, se evaluaron los índices de manera individual como predictores de severidad en esta patología.

En nuestro estudio, en relación al índice neutrófilo/linfocito mayor a 4,22 como factor predictor de severidad en preeclampsia mostró una sensibilidad del 40,8%, especificidad de 61,8%, existiendo una probabilidad de 51,7% de presentar preeclampsia

severa, sin embargo, el mencionado índice no se asocia a la predicción de preeclampsia severa ($p=0,74$) (Tabla 4). Estos datos concuerdan con los datos presentados por *Ghelfi AM et, al* en su estudio observacional analítico de casos y controles, donde el punto de corte del índice neutrófilo/linfocito fue mayor igual a 4,5 ($p=0,002$; OR=3,9 ; IC 95% 1,6 - 9,5) para la predicción del desarrollo de preeclampsia, mas no para discernir entre preeclampsia con o sin criterios de severidad; de igual manera con el estudio presentado por *Sanchez. B. et al* donde obtuvo un punto de corte mayor a 4,1 (S: 83,6%; E: 83,1%) para la identificación de preeclampsia.^(21,22) Similares hallazgos fueron reportados por *Wang J. et, al*, en el cual el punto de corte del índice neutrófilo/linfocito fue mayor a 3,17 (S: 53,31%, E: 83,22%, AUC: 0,07) para distinguir entre un embarazo normal y preeclampsia⁽²³⁾.

Por otra parte, el hallazgo que se obtuvo en relación al índice plaquetas/linfocitos mayor a 117,61 como factor severidad en preeclampsia, mostró una sensibilidad de 44,7% y una especificidad del 59,2%, con un valor predictivo positivo y negativo del 52,35 y 51,7% respectivamente. Sin embargo, este índice no se asoció a la preeclampsia severa ($p=0,623$) (Tabla 4). Estos datos concuerdan con Cabral A.R. et. al en el cual si bien se encontró un índice plaquetas/linfocitos >117.61 significativamente mayor en aquellas pacientes con preeclampsia vs pacientes con embarazo normal (117 ± 47053 vs $97,64 \pm 43,67$; $p=0,006$), cabe mencionar que se encontró una relación plaquetas/linfocitos $\geq 113,1$ que tiene un AUC de 0,617 (IC 95% 0,525 - 0,709) , el cual presentó una S: 54%, E: 62%, VPP: 59% y VPN: 57%, datos similares a los obtenidos en nuestro trabajo.⁽²⁴⁾ Sin embargo, el punto de corte del índice plaquetas/linfocito 117,61 empleado en nuestro trabajo difiere con de Zapata. O , el cual toma un punto de corte de 125,6 el cual si estuvo asociado a severidad en preeclampsia pues mostró una sensibilidad: 51%, especificidad 75,7%, valor predictivo positivo (VPP) 73,5% y valor predictivo negativo (VPN) 53,8% ($p= 0.012$).⁽²⁵⁾

Con respecto a la hemoconcentración (Hto $>36\%$) como factor predictor de severidad en preeclampsia en nuestro trabajo, éste presentó una sensibilidad de 75%, especificidad del 36,8%, existiendo una posibilidad del 54,3% de presentar preeclampsia severa y un 59,6% de no presentar la misma. Sin embargo, éste índice en nuestro trabajo, no se asoció a preeclampsia severa ($p=0,114$)(Tabla 4).

Estos datos concuerdan con el trabajo presentado por **Castillo. E.**, en el cual llegó a la conclusión que el hematocrito no se asociaba a severidad en preeclampsia, pues éste obtuvo una sensibilidad del 73,3%, especificidad del 74,5% y VPP del 25,0%.

⁽²⁶⁾ En la preeclampsia, el hematocrito usualmente aumenta en un rango de 36 a 43%, a causa del vasoespasmo generalizado y a la posterior fuga del plasma hacia el espacio intersticial, sin embargo, cuando la hemólisis y la hemoconcentración ocurren a la vez, los efectos sobre este último pueden anularse entre sí, dando por consiguiente un valor normal. ^(5,27)

En cuanto al índice hematocrito/ albúmina >12 como factor de severidad en preeclampsia en nuestro estudio encontramos que presenta una sensibilidad del 31,6%, especificidad al 89,5%, VPP 75,0% y VPN 56,7%; asociándose de manera significativa con la preeclampsia severa ($p= 0,001$) (Tabla 4). Dichos datos concuerdan con el estudio realizado por **Bayona. S.**, quien tomando como punto de corte la razón hematocrito/ albúmina >12, obtuvo un OR 4,52 ($p < 0,032$) y una frecuencia de este índice en preeclampsia severa de 73% vs 38% en preeclampsia leve. ⁽²⁸⁾ Así mismo, **Dai. D. et al** quienes tomando como punto de corte hematocrito/ albúmina >12,95, obtuvieron una sensibilidad y especificidad del 57,0% y 98,9% respectivamente, siendo este índice un posible biomarcador para el diagnóstico de preeclampsia y eclampsia. ⁽²⁹⁾

Acerca del volumen plaquetario medio (VPM) >8,5 fnl como factor predictor de severidad en preeclampsia, éste obtuvo una sensibilidad y especificidad del 92,1% y del 15,8% respectivamente; VPP del 52,2% y VPN de 66,7%. Sin embargo, este índice no se asoció a severidad en preeclampsia ($p= 0,132$) (Tabla 4). Dichos resultados concuerdan con el trabajo realizado por **Salazar M. y Tapia N.** quien con un punto de corte VPM ≥ 9 , obtuvieron una sensibilidad y especificidad parecida a la encontrada en nuestro trabajo (S: 98,59%; E: 4,89%), VPP: 28,57%, VPN: 90% y razón de verosimilitud negativa 0,20; demostrando que este índice sería un test regular para establecer el diagnóstico de preeclampsia. ⁽³⁰⁾ Sin embargo, en nuestro trabajo el VPM no tuvo un valor significativo ($p=0,132$) para preeclampsia severa, dato que difiere con el estudio realizado por **Yücel B. y Ustun B.** quienes tomando como punto de corte VPM >8,04fnl obtuvieron un valor significativo ($p=0,028$) para la predicción de severidad en preeclampsia (S: 74,39%; E: 33,33%; VPP: 77,22%; VPN: 30%). ⁽³¹⁾ De igual

manera con las investigaciones realizadas por **Gonzáles. A et. al y Sachan R. et. al** con puntos de corte de VPM >11,25fnl (S: 78%, E: 50%) y $\geq 9,05$ fnl (S: 50,0%; E: 82,4%) respectivamente, asociándose en ambos casos, a severidad en preeclampsia. ^(32,33)

Acerca del volumen de distribución eritrocitaria (ADE) >14.6%mg/dl como factor predictor de severidad, en nuestro trabajo encontramos que éste presenta una sensibilidad del 25%, especificidad del 84,2%, VPP al 6,3% y VPN del 52,9%; sin embargo, no se asoció a preeclampsia severa ($p=0,159$) (Tabla 4). Estos datos concuerdan con las investigaciones realizadas por **Rondón T. et al y Reyna V. et al**, quienes tomando como punto de corte el ADE > 14,5% mg/dl (AUC= 0,576; IC 95%: 0,473 - 0,679/ S: 63,4%, E: 49,7%, VPP: 10,0%, VPN: 93,9%) y ADE >14% mg/dl (AUC = 0,619; IC 95%: 0,536 - 0,701/ S: 60%, E: 53,3%, VPP: 56,3%, VPN: 57,1%) respectivamente, no relacionaron el valor de estos como valores útiles para el diagnóstico de preeclampsia. ^(34,35) Por el contrario, **Viana J. et al y Rosas C. et al** quienes, en sus diferentes investigaciones aplicados en gestantes con preeclampsia y gestantes sanas normotensas, tomando en cuenta un ADE >14,95%mg/dl como punto de corte (AUC= 0,78; IC 95%: 0,62 - 0,94), denominaron a éste como un marcador relacionado a la severidad en preeclampsia. ^(36,37) La relación del volumen de distribución eritrocitaria (ADE) con la preeclampsia, aún es una investigación reciente la cual tiene resultados inconsistentes. Este parámetro hematológico es usualmente empleado para diferenciar entre los tipos de anemias; sin embargo, al comparar los valores entre las gestantes normotensas sanas y gestantes con preeclampsia, estas últimas presentan valores más altos. ⁽³⁵⁾

Finalmente, en cuanto al “Índice de Riesgo Inflamatorio de Fase Aguda” (IRIFA) como factor predictor de severidad en preeclampsia, éste, al ser un nuevo índice en estudio, emplea el uso en conjunto de los seis parámetros anteriormente mencionados, asignándole el puntaje de “1 punto”, por cada parámetro alterado teniendo en cuenta el punto de corte empleado en este estudio. Construimos una curva ROC y su respectivo análisis, encontrando que el Índice de Riesgo Inflamatorio de Fase aguda de 2,5 es útil como punto de corte para predecir severidad en preeclampsia (área bajo la curva: 0,619; IC95%: 0,53 -0,707 (Tabla 2) (Figura 1). El mencionado índice presentó una sensibilidad y especificidad del 68,4% y 50% respectivamente; así como un VPP del 57,8% y un VPN de 61,3%,

asociándose este nuevo índice de severidad en preeclampsia ($p=0,021$) (Tabla 3).

El índice de riesgo inflamatorio de fase aguda mayor a 2.5 es un buen predictor de severidad de preeclampsia severa. Con una sensibilidad (S) de 68,4% y una especificidad (E) de 50%. Con una razón de verosimilitud positiva de 1.3.

Recomendaciones

Se recomienda realizar más estudios que profundicen de manera prospectiva el Índice de Riesgo Inflamatorio de Fase Aguda como factor predictor de severidad en preeclampsia, con el objetivo de profundizar y obtener más resultados significativos que confirmen el factor predictor de severidad.

Se sugiere considerar al Índice de Riesgo Inflamatorio de Fase Aguda > 2.5 como factor predictor de severidad, como una nueva alternativa de ayuda al personal médico ante la presencia de un caso de preeclampsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gestational Hypertension and Preeclampsia [Internet]. [cited 2022 June 9]. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/06/gestational-hypertension-and-preeclampsia>
- FIGO publica nuevas pautas para combatir la preeclampsia [Internet]. Figo. [citado 10 junio 2022]. Disponible en: <https://www.figo.org/figo-releases-new-guidelines-combat-pre-eclampsia>
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1492-5. doi: 10.1097/AOG.0000000000003892
- Gil F. Boletín Epidemiológico del Perú. Situación epidemiológica de la mortalidad materna en el Perú. SE 13 - 2022: 426 - 431 [Internet]. [citado 10 junio 2022]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202213_29_163118_3.pdf
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetricia*. 25ava ed. Vol. I. 2019.
- Instituto Nacional Materno Perinatal [Internet]. [citado 9 junio 2022]. Disponible en: <https://www.inmp.gob.pe/institucional/boletin-epidemiologico/1421335605>
- Paula Camila Godoy-Villamil¹, Caicedo-Goyeneche¹, AP, Rosas-Pabón D, Paba-Rojas SP. Preeclampsia: un Acercamiento a su Fisiopatología y Predicción por medio de Biomarcadores. [Internet]. FASGO. [citado 14 junio 2022]. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/home-revista/126-revista-fasgo/n-13-2022/2578-preeclampsia-un-acercamiento-a-su-fisiopatologia-y-prediccion-por-medio-de-biomarcadores>
- Lacunza Paredes RO, Avalos Gómez J. Anti-angiogenesis en la fisiopatología de la preeclampsia. ¿la piedra angular? *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal* [Internet]. 2021 [citado 14 junio 2022];8(4):48-53. doi: 10.33421/inmp.2019173
- Calvo JP, Rodríguez YP, Figueroa LQ. Actualización en preeclampsia. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. 2020 [citado 14 junio 2022];5(1):e340. doi: 10.31434/rms.v5i1.340
- Enrique Guevara-Ríos 1, Carlos Gonzales-Medina. Factores de riesgo de preeclampsia, una actualización desde la medicina basada en evidencias. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal* [Internet]. 2021 [citado 14 junio 2022];8(1):30-5. doi: 10.33421/inmp.2019140
- Lapidus A, López N, Malamud J, Nores Fierro J, Papa Si. Consenso de Obstetricia. FASGO 2017. Estados Hipertensivos y embarazo. [Internet]. [citado 12 julio 2022]. Disponible en: https://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf
- Roche M, Mangos G, Pettit F. SAT-327 ALEXIS: The Application of Sflt-1:Pllgf Ratio to exclude Pre-Eclampsia Study. *Kidney International Reports* [Internet]. 2019 [citado 12 julio 2022];4(7):S145. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.372.
- Gabbe, MD SG, Niebyl, MD JR, Simpson, MD JL, Landon, MD MB, Galanm MD HL, M. Jauniaux , MD, PhD Er ic R, et al. *Obstetricia. Embarazos normales y de riesgo*. Séptima edición. Vol. I. 2019.
- Bayona Soto S. Razón de hematocrito/albumina sérica como factor predictor de severidad en preeclampsia Hospital Belén de Trujillo [Tesis]. Trujillo: Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego; 2019 [citado 7 julio 2022]. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/4661>
- Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú. Resolución N°088 - CN - CMP - 2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2021/01/CODIGO-DE-ETICA.pdf>
- Jing W, Qing WZ, Xiao YC, Jiang yue L, Lin -li Z, Yu Mei T, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia - *ClinicalKey* [Internet]. [cited 2023 feb 8]. Available from: <https://clinicalkey.upao.eologim.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0165037818303486?scrollTo=%231-s2.0-S0165037818303486-gr1>
- Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled

- studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565. doi: 10.1136/bmj.38380.674340.E0
19. Prieto Valtueña JM, Yuste Ara JR. La clínica y el laboratorio. Interpretación de análisis y pruebas funcionales, exploración de síndromes, cuadro biológico de las enfermedades. 23.ª ed. Barcelona, España: ELSEVIER MASSON; 2019:3 - 34.
 20. Gomes Oliveira RA. Hemograma. Cómo hacer e interpretar. 1.ª ed. Sao Paulo, Brasil: Amolca; 2011. 17 - 54.
 21. Ghelfi AM, Lassus MN, Diodati S, Hails EA. Utilidad del índice neutrófilo/linfocito y del índice polimorfonuclear/monomorfonuclear, en la predicción de preeclampsia. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2019;36(2):63-9. doi: 10.1016/j.hipert.2018.06.001
 22. Sánchez BO, Lozano R, Díaz CE, Supe PM, Becerra DR, Cando CT, et al. Índice Neutrófilos/Linfocitos en pacientes gestantes con preeclampsia del Hospital General de Latacunga, Ecuador. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]*. 2020 [citado 7 julio 2022];39(4):418-21. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/559/55965385006/html/>
 23. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Liu J yue, Zhang L li, Tao YM, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. 2019;132:29-34. doi: 10.1016/j.jri.2019.02.001
 24. Rosas-Cabral A, Ruiz Esparza-Mota JA, Gutiérrez-Campos R, Torres-Cabral G, Robles-Martínez MC, Hernández-Muñoz M. Índice neutrófilo-linfocito, relación plaquetas-linfocito y distribución de la anchura del eritrocito en pacientes con preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex [Internet]*. 2022 [citado 7 julio 2022];90(6):504-12. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412022000600504&script=sci_abstract
 25. Zapata Olaya MA. Índice neutrófilos linfocitos, índice plaquetas linfocitos y volumen plaquetario medio como predictores de severidad de pre eclampsia en gestantes atendidas en el hospital José Cayetano Heredia, Piura, enero-diciembre 2020 [Tesis]. Piura: Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de Piura; 2022 [citado 28 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3204664>
 26. Castillo RD, Elena E. Hemoconcentración como factor de riesgo para preeclampsia severa en las gestantes que acuden al hospital nacional Hipólito Unanue de enero 2017 a diciembre 2018 [Tesis]. Lima: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada San Juan Bautista; 2021 [citado 2 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/20.500.14308/3196>
 27. Phyllis A, Baha M S. Preeclampsia: características clínicas y diagnóstico - UpToDate [Internet]. UpToDate. [citado 2 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis#H2379046844>
 28. Bayona Soto S. Razón de hematocrito/albúmina sérica como factor predictor de severidad en preeclampsia Hospital Belén de Trujillo [Tesis]. Trujillo: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada Antenor Orrego; 2019 [citado 7 julio 2022]. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/4661>
 29. Dai DM, Cao J, Yang HM, Sun HM, Su Y, Chen YY, et al. Hematocrit and plasma albumin levels difference may be a potential biomarker to discriminate preeclampsia and eclampsia in patients with hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Chim Acta*. 2017;464:218-22. doi: 10.1016/j.cca.2016.12.001
 30. Miranda Salazar IG, Tapia Ávila MV. “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” [Tesis]. Quito: Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2017 [citado 7 julio 2022]. Disponible en: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/2968988>
 31. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2017;7:29-32. doi: 10.1016/j.preghy.2016.12.002
 32. González-Azpeitia DI, Castaldi-Bermúdez LA, Bravo-Santibáñez E, Acuña-González RJ, González-Azpeitia DI, Castaldi-Bermúdez LA, et al. Marcadores hematológicos predictores de preeclampsia con datos de severidad. *Perinatología y reproducción humana*. 2022;36(2):33-9. doi: 10.24875/per.22000010
 33. Sachan R, Patel ML, Vandana, Sachan P, Shyam R. Role of platelet count and mean platelet volume and red cell distribution width in the prediction of preeclampsia in early pregnancy. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(2):838-43. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1528_20
 34. Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Rondón-Tapia M, Fernández-Ramírez A. Amplitud de la distribución eritrocitaria en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [Internet]*. 2022 [citado 4 marzo 2023];68(2). doi: 10.31403/rpgo.v68i2409
 35. Rondon-Tapia M, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Fernández-Ramírez A, et al. Utilidad diagnóstica de la amplitud de la distribución eritrocitaria en embarazadas con preeclampsia. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. 2022;82(3):288-96. doi: 10.51288/00820304
 36. Viana-Rojas JA, Rosas-Cabral A, Prieto-Macías J, Terrones-Saldívar M del C, Arcos-Noguez P, Bermúdez-Gómez J, et al. Severidad de la preeclampsia y

su relación con volumen plaquetario y ancho de distribución eritrocitaria*. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 2017 [citado 7 julio 2022];55(2):176-81. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457750722012/html/>

37. Rosas Cabral A, Viana Rojas JA, Terrones Saldívar M del C, Prieto Macías J, Gutiérrez Campos R, Pérez Ramírez O de J, et al. Severidad de la preeclampsia y su relación con volumen plaquetario y ancho de distribución eritrocitaria. LUXMED. 2018;13(38):9-1. doi: 10.33064/38lm2018827