

Marcadores hematológicos predictores de preeclampsia con datos de severidad

Diego I. González-Azpeitia^{1*}, Luis A. Castaldi-Bermúdez¹, Edgar Bravo-Santibáñez² y Ricardo J. Acuña-González³

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital General León, León, Gto.; ²Departamento de Investigación, Hospital General León, León, Gto.; ³Departamento de Inmunobioquímica, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México. México

Resumen

Antecedentes: El ancho de distribución eritrocitaria (RDW, por sus siglas en inglés), el índice neutrófilo/linfocito (INL) y el volumen plaquetario medio (VPM) han sido documentados como factores pronósticos en múltiples patologías; sin embargo aun no es clara su capacidad predictora en presencia de datos de severidad en pacientes con preeclampsia. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de marcadores hematológicos como predictores de preeclampsia con datos de severidad. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal, observacional y retrospectivo en pacientes embarazadas con diagnóstico de preeclampsia. Se calculó INL, RDW, VPM al ingreso y se realizó un análisis de curva ROC para establecer el rendimiento pronóstico con la preeclampsia con datos de severidad. **Resultados:** Se analizaron 120 pacientes, no hubo diferencias en el INL y en el RDW entre los grupos; el VPM (área bajo la curva [AUC]: 0.629, sensibilidad: 78%, especificidad: 50%) y la AST (AUC: 0.655, sensibilidad: 50%, especificidad: 83%) tuvieron la mejor capacidad pronóstica, además la VPM fue un factor asociado independiente con la presencia de datos de severidad (razón de momios: 2.584; intervalo de confianza del 95%: 1.17-5.66). **Conclusiones:** El VPM es un posible predictor y se asocia con la presencia de datos de severidad en pacientes con preeclampsia.

Palabras clave: Preeclampsia. Índice neutrófilo/linfocitos. Ancho de distribución eritrocitaria. Volumen plaquetario medio.

Hematologic markers predictive of preeclampsia with severity data

Abstract

Background: Erythrocyte distribution width (RDW), neutrophil lymphocyte index (NLI) and mean platelet volume (MPV) have been documented as prognostic factors in multiple pathologies, however their predictive capacity in the presence of severity data in patients with preeclampsia is still unclear. **Objective:** To evaluate the usefulness of hematological markers as predictors of preeclampsia with severity data. **Methods:** A cross-sectional, observational, retrospective study was performed in pregnant patients with a diagnosis of preeclampsia, INL, RDW and MPV at admission were calculated, and a ROC curve analysis was performed to establish the prognostic performance with preeclampsia with severity data. **Results:** 120 patients were analyzed, there were no differences in INL and RDW between groups; MPV (AUC 0.629, sensitivity 78%, specificity 50%) and AST (AUC 0.655 sensitivity 50% and specificity 83%) had the best prognostic ability, also MVP was an independent factor associated with the presence of severity data (MR 2.584, 95% CI 1.17-5.66). **Conclusions:** MPV is a possible predictor, and is associated with the presence of severity data in patients with preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia. Neutrophil-lymphocyte index. Erythrocyte distribution width. Mean platelet volume.

Correspondencia:

*Diego I. González-Azpeitia

E-mail: diegodemae7@gmail.com

Fecha de recepción: 04-04-2022

Fecha de aceptación: 07-08-2022

DOI: 10.24875/PER.22000010

Disponible en internet: 22-11-2022

Perinatol Reprod Hum. 2022;36(2):33-39

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2022. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La preeclampsia es una enfermedad propia del embarazo, parto y puerperio. Se presenta como un trastorno hipertensivo inducido por el embarazo que se manifiesta clínicamente después de las 20 semanas de gestación, tiene repercusiones tanto en la madre como en el feto¹. Los trastornos hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad grave, discapacidad crónica y muerte entre las madres, los fetos y los recién nacidos².

En África y Asia, una décima parte de las defunciones maternas está relacionada con estos trastornos, mientras que en América Latina una cuarta parte de las defunciones maternas se relaciona con esas complicaciones². En México la preeclampsia representa el 34% del total de las muertes maternas, por lo que constituye la segunda causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo, y las mujeres embarazadas de 25 a 29 años reportan la tasa más alta de morbilidad hospitalaria por hipertensión gestacional²⁻⁴.

Parte fundamental en la fisiopatología de la preeclampsia es provocada por la hipoxia placentaria, lo cual ocasiona estrés oxidativo materno, disfunción endotelial e inmunitaria, así como incremento de las citocinas proinflamatorias y activación de la cascada de la coagulación⁵. Además, se ha demostrado alteración de la variabilidad en los genes del sistema inmunitario que codifican las moléculas del complejo de histocompatibilidad y de los receptores de las células asesinas naturales que puede afectar la placentación⁶.

Las manifestaciones clínicas de la preeclampsia pueden ser heterogéneas, por lo que a menudo el diagnóstico puede no ser del todo claro. Un gran número de casos son detectados mediante un cribado de cifras tensionales y perfil preeclámpsico ordinario⁷. Actualmente, el diagnóstico de la preeclampsia se lleva a cabo de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia⁸.

La preeclampsia con criterios de severidad se define como la presencia de uno de los siguientes síntomas o signos: a) presión arterial sistólica de 160 mmHg o mayor, o presión arterial diastólica de 110 o mayor en dos ocasiones con al menos cuatro horas de diferencia con paciente en reposo; b) función hepática dañada, indicada por niveles anormalmente elevados de enzimas hepáticas séricas, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho grave que no responde a la farmacoterapia y que no se explica por diagnósticos diferenciales; c) concentración sérica de creatinina

mayor a 1.1 mg/dl o el doble de la concentración sérica de creatinina; d) alteraciones neuronales de nuevo inicio; e) edema agudo de pulmón, y f) trombocitopenia (recuento < 100, 000/ml). Sin embargo por el momento no contamos con marcadores que puedan predecir el estado de severidad en la preeclampsia^{9,10}.

Actualmente se han descrito valores en la biometría hemática que nos pueden orientar sobre estados proinflamatorios y de daño tisular, como son el índice neutrófilo/linfocito (INL), el volumen plaquetario medio (VPM) y la amplitud de redistribución eritrocitaria (RDW)^{11,12}.

Estos marcadores hematológicos (INL, RDW y VPM) han sido descritos como predictores en diferentes escenarios: patologías cardíacas, patologías oncológicas y en pacientes con sepsis; en pacientes con preeclampsia se ha observado que podrían ser útiles como posibles predictores de severidad, aunque los resultados aun son variables^{13,14}.

Por lo tanto, el objetivo principal del estudio es evaluar la utilidad de marcadores hematológicos como predictores de preeclampsia severa.

Material y métodos

Una vez que el protocolo fue aceptado por el comité de ética y de investigación local, se realizó un estudio transversal retrospectivo y comparativo en la Unidad de Tococirugía del Hospital General León durante el periodo de enero de 2021 a enero de 2022.

Se incluyeron todas aquellas pacientes embarazadas mayores de 18 años que cumplían criterios de preeclampsia al ingreso a tococirugía, se excluyeron y/o eliminaron en caso de presentar patologías hematológicas, oncológicas, infecciones previamente conocidas, o aquellas que no tenían determinaciones de biometría hemática al momento de su ingreso.

Se realizó un muestreo no probabilístico intencional por cuotas hasta alcanzar el tamaño de muestra calculado de 120 pacientes (60 pacientes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de severidad y 60 sin criterios de severidad) buscando área bajo la curva mínima esperada de 0.6 de acuerdo con lo encontrado en el estudio de Kurtoglu¹⁵, considerando un riesgo alfa del 95% y un poder estadístico (riesgo beta) del 80%.

En todos los casos se midió al ingreso: niveles de linfocitos, neutrófilos, plaquetas, INL, VPM y RDW; se calculó el INL con la fórmula $INL = \frac{\text{neutrófilos}}{\text{linfocitos}}$ con los valores absolutos de la biometría hemática, además se tomaron las mediciones otros valores que

típicamente se usan para evaluar severidad en preeclampsia (AST, ALT y DHL). Se establece tiempo de estancia hospitalaria, complicaciones y desenlace de las pacientes.

Análisis estadístico

Para el objetivo principal se analizaron las diferencias en las medias o medianas del INL, RDW y VPM entre las pacientes con o sin datos de severidad con prueba t de Student o U de Mann-Whitney, se realizó un análisis de curva ROC de los marcadores hematológicos para observar cuál poseía la mejor capacidad pronóstica para la presencia de preeclampsia con criterios de severidad (área bajo la curva [AUC] con intervalos de confianza del 95%), se calculó la sensibilidad y especificidad para cada uno de los marcadores; además se calculó el índice de Youden para establecer el mejor punto de corte de cada uno de los marcadores. Se realizó un análisis de asociación con prueba de regresión logística binaria multivariante, obteniendo razón de momios (RM) con intervalos de confianza al 95% (IC95%) para la presencia de preeclampsia con criterios de severidad.

Para los objetivos secundarios, se realizaron estadísticos de acuerdo con el tipo de variable: para variables cualitativas se usaron prueba chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, y para variables cuantitativas, prueba t de Student (grupos independientes) o prueba U de Mann-Whitney.

Se consideró la p menor de 0.05 como valor estadísticamente significativo.

Resultados

Se analizaron un total de 120 pacientes (60 pacientes con preeclampsia con criterios de severidad y 60 sin criterios de severidad) en el periodo de enero de 2021 al diciembre de 2022. De forma general, la media (\pm desviación estándar) de edad fue de 26 años (\pm 7.9 años), el 35% tenía antecedentes de preeclampsia; el 47.5% tenía el antecedente de 2 gestaciones, el 42.5% tenía el antecedente de una cesárea y el 20% tenía el antecedente de un aborto. De los parámetros hematológicos tomados al ingreso llama la atención un VPM de 11.61 (\pm 1.13) y una mediana de INL de 4 (3-6); el 13.3% presentó complicaciones asociadas a la preeclampsia y no se registraron defunciones durante el estudio (Tabla 1).

Al momento de analizar a la población de acuerdo con presencia o no de los criterios de severidad, se

Tabla 1. Descripción general de la población estudiada*

	n = 120
Edad, años	26 (\pm 7.9)
Gestaciones	2.1 (1.08)
Antecedentes de preeclampsia, n (%)	42 (35)
Presión arterial sistólica, mmHg	146 (\pm 27)
Presión arterial diastólica, mmHg	100 (\pm 14.5)
AST, U/l	18 (12-25)
ALT, U/l	24.5 (18-39)
DHL, U/l	229.5 (181-289)
Plaquetas, miles/ml	225 (187-271)
Neutrófilos, miles/ml	7.9 (5.9-10.2)
Linfocitos, miles/ml	1.97 (\pm 0.67)
INL	4 (3-6)
RDW, %	14.3 (\pm 2.3)
VPM	11.61 (\pm 1.13)
Estancia hospitalaria, días	2.65 (\pm 0.9)
Complicaciones por preeclampsia, n (%)	16 (13.3)
Egresos, n (%)	120 (100)

*Se describe como media (\pm desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

AST: aspartato aminotransferasa; ALT alanina aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica; INL: índice neutrófilos/linfocitos; RDW: ancho de distribución eritrocitaria; VPM: volumen plaquetario medio.

observó que el 6.7% de las pacientes con criterios de severidad presentó cinco o más embarazos en comparación con el 1.7% en las pacientes sin criterios de severidad ($p = 0.012$) y fue mayor el porcentaje de antecedentes de preeclampsia en las pacientes con criterios de severidad ($p < 0.001$), además, la edad fue menor en la población con criterios de severidad (27.4 vs. 38.2 años; $p = 0.047$). Se observó una diferencia en el VPM entre los grupos (11.9 vs. 11.3; $p = 0.009$), así como en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) (Tabla 2).

Para el objetivo principal se realizó un análisis curva ROC, obteniendo que AST, ALT y VPM fueron los marcadores que obtuvieron un AUC mayor de 0.600 (Fig. 1), se calculó el índice de Youden para estas tres variables con los siguientes puntos de cortes para la presencia de preeclampsia con criterios de severidad: AST de 21 U/l (sensibilidad 50% y especificidad 83%), ALT de 30 U/l (sensibilidad 48% y especificidad 53%) y VPM de 11.25 (sensibilidad 78% y especificidad 50%).

Tabla 2. Comparación de la población entre la presentación o no de criterios de severidad en preeclampsia (PE)*

	PE criterios de severidad (n = 60)	PE sin criterios de severidad (n = 60)	Significancia (p)
Edad, años	27.4 (± 8.8)	38.2 (± 6.7)	0.047
Antecedentes de preeclampsia, n (%)	27 (45)	15 (25)	< 0.001
AST, U/l	21.5 (13-51.2)	17 (11-21)	0.03
ALT, U/l	27 (20.8-45)	22.5 (17-29)	0.05
DHL, U/l	219 (178-271)	249 (185-299)	0.194
Plaquetas, miles/ml	220 (181-266)	237 (190-272)	0.404
Neutrófilos, miles/ml	8.15 (6-10.9)	7.7 (5.2-9.8)	0.147
Linfocitos, miles/ml	2.04 (± 0.68)	1.9 (± 0.66)	0.587
INL	4.14 (3-6)	3.7 (2.72-5.38)	0.257
RDW, %	14.37 (± 3.04)	14.31 (± 2.07)	0.888
VPM	11.9 (± 1.71)	11.3 (± 1.03)	0.009
Estancia hospitalaria, días	3.3 (± 0.89)	2 (± 0.6)	0.060
Complicaciones por preeclampsia, n (%)	16 (26.7)	0	< 0.001

*Se describe como media (± desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

AST: aspartato aminotransferasa; ALT alanina aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica; INL: índice neutrófilos/linfocitos; RDW: ancho de distribución eritrocitaria; VPM: volumen plaquetario medio.

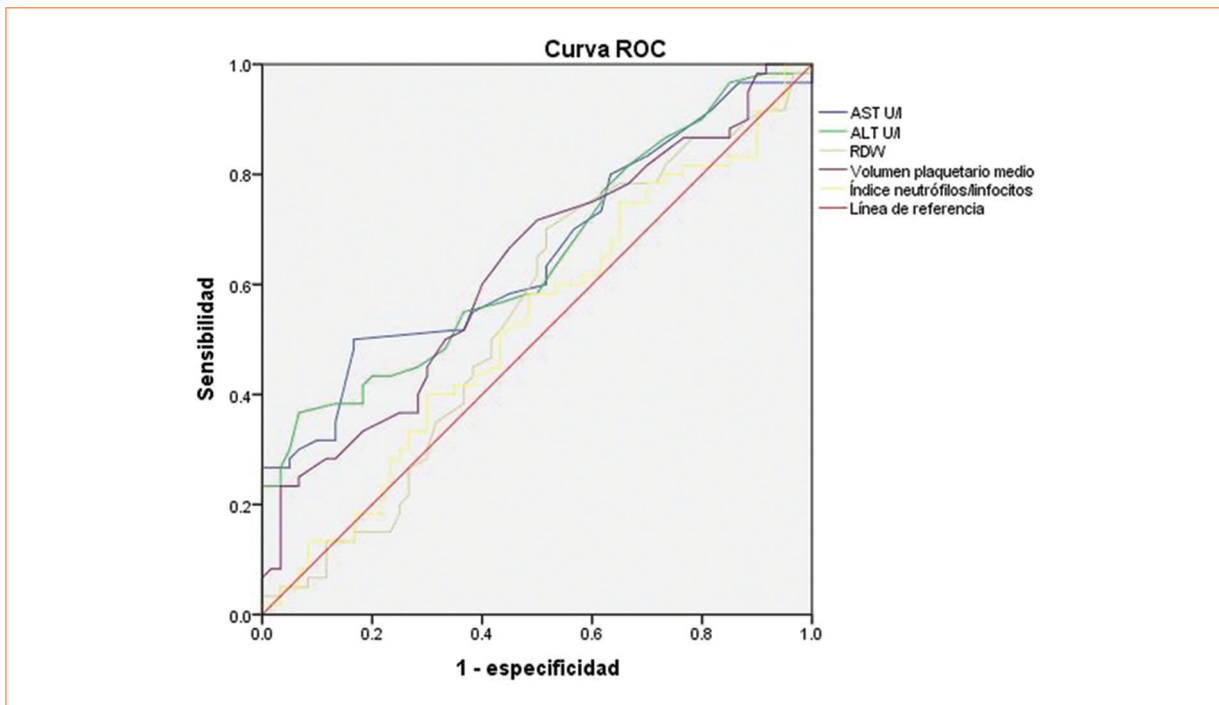


Figura 1. Análisis del rendimiento pronóstico de marcadores hematológicos para la presencia de preeclampsia con criterios de severidad. Curva ROC (AUC; IC al 95%; p) que demuestra que AST (0.655; 0.577-0.753; p = 0.03), ALT (0.648; 0.550-0.746; p = 0.005) y VPM (0.629; 0.530-0.729; p = 0.015) tuvieron significancia estadística en la predicción de criterios de severidad en preeclampsia. AST: aspartato aminotransferasa; ALT alanina aminotransferasa; AUC: área bajo la curva; VPM: volumen plaquetario medio.

Tabla 3. Comparación de las pacientes que presentaron o no complicaciones asociadas a la preeclampsia con criterios de severidad*

	Complicaciones por preeclampsia	Sin complicaciones por preeclampsia	Significancia (p)
Edad, años	24.6 (± 5)	28.4 (± 9)	0.133
Presión arterial sistólica, mmHg	171 (± 21.4)	168 (± 15)	0.534
Presión arterial diastólica, mmHg	116 (± 17)	111 (± 3.4)	0.078
AST, U/l	86 (30-112)	15.5 (12-113)	< 0.001
ALT, U/l	72.5 (41-110)	22 (19-36.7)	< 0.001
DHL, U/l	232 (178-286)	208 (176-273)	0.841
Plaquetas, miles/ml	161 (105-277)	225 (198-271)	0.042
Neutrófilos, miles/ml	8.4 (6-11.5)	7.9 (5.9-10.8)	0.861
Linfocitos, miles/ml	2.11 (± 0.67)	2 (± 0.68)	0.967
INL	3.8 (2.83-6.64)	4.22 (2.9-6.3)	0.967
RDW, %	15.4 (± 4.3)	13.9 (± 13.3-15)	0.110
VPM	11.9 (± 1.38)	11.8 (± 1.09)	0.691

*Se describe como media (± desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico).

AST: aspartato aminotransferasa; ALT alanina aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica; INL: índice neutrófilos/linfocitos; RDW: ancho de distribución eritrocitaria; VPM: volumen plaquetario medio.

Se realizó prueba de regresión logística binaria multivariante para observar el nivel de asociación de las variables (edad, antecedentes de preeclampsia, AST, ALT y VPM) con la preeclampsia con criterios de severidad, encontrando que el VPM fue la variable que mantuvo una mayor asociación positiva con la presencia de preeclampsia con criterios de severidad (RM: 2.584; IC95%: 1.17-5.66) (Tabla 2), seguida por el antecedente de preeclampsia previa (RM: 2.139; IC95%: 1.02-4.98).

El total de las complicaciones asociadas a la preeclampsia se observaron en el grupo de datos de severidad, por lo que analizándolas de forma separada se describió un incremento en los niveles de AST (86 vs. 15; $p < 0.001$), ALT (72.5 vs. 22; $p < 0.001$) y cuenta absoluta de plaquetas (161,000 vs. 225,000; $p = 0.042$) en aquellas pacientes que presentaron complicaciones (Tabla 3).

Discusión

La preeclampsia es una enfermedad del embarazo y puerperio con gran morbimortalidad a nivel mundial, por lo que es necesario buscar herramientas que nos ayuden a predecir si presentará datos de severidad, históricamente se han establecido criterios

bioquímicos como ALT, AST, creatinina, plaquetas o DHL que cumplen dicha función, sin embargo continúa la búsqueda para encontrar nuevos parámetros, donde el tiempo, el costo y la disponibilidad de dichas pruebas sean factores determinantes. Dentro de la biometría hemática se encuentran parámetros como el INL, el RDW o el VPM, en los que pocas veces fijamos nuestra atención, sin embargo estos parámetros se utilizan como marcadores para evaluar el estado de inflamación del sujeto, un estudio que es rápido, barato y al alcance de la mayoría de todos nosotros.

En nuestro estudio de 120 pacientes, la edad fue menor en la población con criterios de severidad, en comparación con el estudio de Çintesun et al., donde no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres embarazadas sanas y las mujeres preeclámpicas en términos de mediana de edad¹⁶ o como muestran Serin et al., quienes reportan que la edad, el índice de masa corporal y las semanas de gestación fueron similares en los grupos de preeclampsia con y sin datos de severidad¹⁷.

En el INL, en nuestro medio, no hubo diferencia significativa entre pacientes con o sin datos de severidad ($p = 0.748$), sin embargo hay estudios donde se encontró con valor significativo como el de Kurtoglu et al.

($p = 0.023$)¹⁵, Yavuzcan et al. ($p = 0.000$)¹⁸ y Oylumlu et al. ($p < 0.001$)¹⁹.

Acerca del RDW, existe literatura donde se asocian dicho parámetro y la severidad de la preeclampsia, como el estudio de Viana-Rojas et al., obteniendo un $p = 0.03$ ²⁰, mientras que Kurt et al. obtuvieron una $p < 0.001$ ²¹, reportando ambos que los niveles de RDW aumentaron significativamente en las pacientes con preeclampsia severa en comparación con las pacientes sin datos²¹, nuestro estudio reporta una $p = 0.888$, por lo que no se encuentra significativo.

Sin embargo, el VPM en nuestro estudio tuvo un valor significativo ($p = 0.009$) con un AUC mayor de 0.600 para pacientes con preeclampsia con datos de severidad, comparando nuestros datos con el estudio de Sachan et al., quienes realizaron un estudio prospectivo de casos y controles con el objetivo de evaluar el papel del VPM, donde se incrementó con la severidad de la preeclampsia, la precisión diagnóstica fue del 69.4%, con un valor de corte ≥ 9.05 fl y controles discriminados de VPM y preeclampsia sin datos de severidad con un 50.0% de sensibilidad y un 82.4% de especificidad²².

Las transaminasemias juegan un papel importante en preeclampsia con datos de severidad, así como sus complicaciones, como el síndrome HELLP (hemólisis, aumento enzimas hepáticas y trombocitopenia), el cual se desarrolla hasta en el 10% de los casos²³. En nuestro estudio las transaminasas tuvieron un valor significativo ($p < 0.001$), aunado al estudio de García et al., quienes demuestran que para ALT, AST y GGT tienen un valor de $p < 0.0001$ ²⁴.

El siguiente estudio tiene importantes limitaciones: a) el diseño transversal y la temporalidad retrospectiva del estudio hace que sea difícil generalizar los resultados del estudio, y un estudio prospectivo y longitudinal ayudaría a evaluar de mejor forma la causalidad de las variables hematológicas con la presencia de criterios de severidad en la preeclampsia; b) el no descartar pacientes con proceso infeccioso asintomático (infecciones de las vías urinarias, vaginitis) al momento de la selección de la muestra puede provocar alteraciones en las variables hematológicas, y c) el tamaño de la muestra se calculó en búsqueda de una mínima AUC, y la fuerza de asociación entre la VPM y la preeclampsia con criterios de severidad puede verse afectada, por lo que un estudio de asociación (casos y controles, cohorte) podría dar mejores resultados en la asociación de la VPM y la preeclampsia con criterios de severidad.

Sin embargo también cuenta con fortalezas como: a) se pudo obtener que incrementos leves en las transaminasas (AST y ALT) tienen capacidad pronóstica como prueba de cribado para la presencia de preeclampsia con criterios de severidad, y b) se observó que el incremento de AST y ALT, así como la disminución de la cuenta de plaquetas, en pacientes con preeclampsia con criterios de severidad pueden ser factores asociados con complicaciones intrahospitalarias.

Conclusiones

El VPM es un posible predictor y se asocia con la presencia de criterios de severidad en pacientes con preeclampsia. Además, el incremento de la AST y la ALT, y la disminución de la cuenta total de plaquetas pueden ser factores pronóstico de complicaciones en pacientes que presentan criterios de severidad en la preeclampsia.

Agradecimientos

Agradecimiento a todas las autoridades y personal que han hecho posible esta publicación.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJM. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev.* 2016;102:47-50.
2. World Health Organization. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia [Internet]. World Health Organization; 2011. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789241548335_eng.pdf;jsessionid=BC82EEAE170CD-FA71C6720C281A1EA90?sequence=1
3. Vargas VM, Acosta G, Moreno MA. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012;77(6):471-6.
4. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(1):IX-XIV.
5. Gómez-Carbajal LM. Simposio preeclampsia, viejo problema aún no resuelto: conceptos actuales actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2014;60(4):321-331.
6. López N, Malamud J, Nores Fierro J, Papa SI. Estados hipertensivos y embarazo. Consenso de Obstetricia FASGO 2017 [Internet]. Readkong. Disponible en: <https://es.readkong.com/page/consenso-de-obstetricia-fasgo-2017-6969261>
7. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención.; actualización 2017 [Internet]. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC); 2016. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CM-GPC/S-020-08/RR.pdf>
8. Stern C, Trapp E-M, Mautner E, Deutsch M, Lang U, Cervar-Zivkovic M. The impact of severe preeclampsia on maternal quality of life. *Qual Life Res.* 2014;23(3):1019-26.
9. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):1102-13.
10. Zakiyah N, Postma MJ, Baker PN, van Asselt ADI. Pre-eclampsia diagnosis and treatment options: A review of published economic assessments. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(10):1069-82.
11. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Med (Buenos Aires).* 2020;80(3):31-6.
12. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12.
13. Alcaíno H, Pozo J, Pavez M, Toledo H. Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. *Rev Med Chile.* 2016;144:634-42.
14. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2011;50(4):635-41.
15. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Neonatal Med.* 2015;28(1):97-9.
16. Çintesun E, Çintesun FNI, Ezveci H, Akyürek F, Çelik Ç. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia. *J Lab Physicians.* 2018;10(03):316-9.
17. Serin S, Avci FI, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(1):22-5.
18. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014;85(3):197-203.
19. Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Acet H, Polat N, Soyuncu HE, et al. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(7):503-7.
20. Viana-Rojas J, Rosas-Cabral A, Prieto-Macias J, Terrones-Saldivar MC, Arcos-Noguez P, Bermúdez-Gómez J, et al. Severidad de la preeclampsia y su relación con volumen plaquetario y ancho de distribución eritrocitaria. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(2):176-81.
21. Kurt RK, Aras Z, Siffeler DB, Kunt C, Islimy M, Kosar O. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of preeclampsia. *Clin Appl Thromb.* 2015;21(2):128-31.
22. Sachan R, Patel M, 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 Fam Med Prim Care.* 2021;10(2):838.
23. Sepúlveda-Martínez A, Romero C, Juárez G, Hasbun J, Parra-Cordero M. Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo. *Rev Med Chile.* 2015;143:627-36.
24. García VV, Echavarría RLG, Ardila CR, Gutiérrez MJ. Hallazgos clínicos y de laboratorio que sugieren tempranamente el síndrome de HELLP en pacientes con preeclampsia severa. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2014;79(1):9-13.