

ARTÍCULO ORIGINAL

1. Adjunto del Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela
2. Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia, Venezuela
 - a. Doctor en Ciencias Médicas. ORCID 0000-0002-5433-7149
 - b. Doctora en Ciencias Médicas. ORCID 0000-0002-9937-1850
 - c. Doctora en Medicina Clínica. ORCID 0000-0002-7009-8838
 - d. Doctora en Medicina Clínica. ORCID 0000-0002-7245-9027
 - e. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. ORCID: 0000-0001-9366-6343
 - f. Doctora en Medicina Clínica. ORCID: 0000-0002-4677-0698

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" y La Universidad del Zulia 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.

Financiamiento: Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Recibido: 10 diciembre 2021

Aceptado: 25 febrero 2022

Publicación en línea: 24 junio 2022

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 584162605233

✉ sippenbauch@gmail.com.

Citar como: Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Rondón-Tapia M, Fernández-Ramírez A. Contaje de leucocitos y relación neutrófilos/linfocitos en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia. Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(2). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2410>

Contaje de leucocitos y relación neutrófilos/linfocitos en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia

Leukocyte count and neutrophil-lymphocyte ratio in the second trimester of pregnancy as a predictor of preeclampsia

Eduardo Reyna-Villasmil^{1,a}, Duly Torres-Cepeda^{1,b}, Jorly Mejía-Montilla^{2,c}, Nadia Reyna-Villasmil^{2,d}, Martha Rondón-Tapia^{1,e}, Andreina Fernández-Ramírez^{2,f}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2410>

RESUMEN

Objetivo. Establecer la utilidad del contaje de leucocitos y relación neutrófilos/linfocitos en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia. **Diseño.** Estudio de casos-contrroles. **Institución.** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Venezuela. **Participantes.** Embarazadas entre 17 y 20 semanas que acudieron a la consulta prenatal y fueron seguidas hasta el término del embarazo. **Métodos.** Se tomaron muestras de sangre de las gestantes, que fueron seguidas hasta el parto para establecer si desarrollaban preeclampsia. **Principales medidas de resultado.** Características generales de las pacientes, valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, relación neutrófilos/linfocitos y eficacia pronóstica. **Resultados.** De las 504 pacientes seleccionadas, 41 embarazadas desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas fueron consideradas como controles (grupo B). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características generales al inicio del estudio ($p = ns$). La edad gestacional en el momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de $35,0 \pm 3,2$ semanas. Se encontró que las pacientes del grupo A presentaron valores significativamente más elevados de leucocitos, neutrófilos y relación neutrófilos/linfocitos junto a valores más bajos de linfocitos comparados con las pacientes del grupo B ($p < 0,05$). Solo los valores absolutos de neutrófilos (área bajo la curva 0,810) y de relación neutrófilos/linfocitos (área bajo la curva 0,963) tuvieron valores pronósticos útiles para discriminar entre los grupos de pacientes para el desarrollo de preeclampsia ($p < 0,05$). **Conclusión.** La relación neutrófilos/linfocitos y el contaje absoluto de neutrófilos en el segundo trimestre del embarazo son herramientas útiles en la predicción de preeclampsia. **Palabras clave:** Leucocitos, Neutrófilos, Relación neutrófilos/linfocitos, Preeclampsia, Predicción.

ABSTRACT

Objective: To establish the usefulness of leukocyte count and neutrophil/lymphocyte ratio in the second trimester of pregnancy as a predictor of the development of preeclampsia. **Design:** Case-control study. **Institution:** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Venezuela. **Participants:** Pregnant women between 17 and 20 weeks who attended prenatal consultation and were followed up to term. **Methods:** Blood samples were taken from the pregnant women who were followed until delivery to establish whether they developed preeclampsia. **Main outcome measures:** General characteristics of the patients, values of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, neutrophil/lymphocyte ratio and prognostic efficacy. **Results:** Of the 504 patients selected, 41 pregnant women developed preeclampsia (group A) and 463 pregnant women were considered as controls (group B). No statistically significant differences were found in overall characteristics at baseline ($p = ns$). The gestational age at the time of diagnosis of preeclampsia in group A was 35.0 ± 3.2 weeks. Patients in group A were found to have significantly higher values of leukocytes, neutrophils and neutrophil/lymphocyte ratio along with lower values of lymphocytes compared to patients in group B ($p < 0.05$). Only the absolute values of neutrophils (area under the curve 0.810) and neutrophil/lymphocyte ratio (area under the curve 0.963) had useful prognostic values for discriminating between patient groups for the development of preeclampsia ($p < 0.05$). **Conclusion:** The neutrophil/lymphocyte ratio and absolute neutrophil count in the second trimester of pregnancy are useful tools in the prediction of preeclampsia.

Key words: Leukocytes, Neutrophils, Neutrophil/Lymphocyte ratio, Preeclampsia, Prediction.



INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno que afecta entre 4% y 6% de todos los embarazos⁽¹⁾. Aunque los mecanismos responsables de su etiología no se han definido claramente, la inflamación, disfunción endotelial, alteración de la angiogénesis, placentación inapropiada, estrés oxidativo, factores inmunológicos y genéticos son componentes esenciales para el desarrollo del síndrome⁽²⁾.

Aunque la preeclampsia es exclusiva del embarazo en humanos y comparte características fisiopatológicas y factores de riesgo (hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad) con los trastornos cardiovasculares en adultos, la disfunción endotelial y la inflamación son mecanismos importantes para el inicio y desarrollo de ambas condiciones⁽³⁾. Además, los cambios inmunes son fundamentales en la aparición y desarrollo del síndrome hipertensivo del embarazo. Se ha sugerido que la activación excesiva y respuesta inmunológica exagerada por parte de neutrófilos y linfocitos producen liberación de citoquinas inflamatorias y autoanticuerpos que conducen a inflamación y disfunción endotelial⁽⁴⁾.

Además de los probables efectos individuales de neutrófilos y linfocitos en la preeclampsia, la relación de neutrófilos/linfocitos (RNL) ha sido propuesta como un nuevo indicador de aumento de la inflamación sistémica. Su valor predictivo y pronóstico se ha demostrado en varias enfermedades cardiovasculares, como hipertensión, severidad de la enfermedad cardíaca coronaria, mortalidad a largo plazo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria y mortalidad cardíaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable^(5,6).

La RNL se ha utilizado para establecer el diagnóstico y predecir la severidad de la preeclampsia, pero hasta el momento existen resultados controversiales y contradictorios sobre su papel en la predicción del síndrome⁽⁷⁾. El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad del conteo de leucocitos y relación neutrófilos/linfocitos en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia.

MÉTODOS

Se realizó un trabajo prospectivo, explicativo en embarazadas nulíparas con embarazos únicos que fueron atendidas en la consulta prenatal ambulatoria del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, entre enero de 2012 y marzo de 2018. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital antes del inicio de la investigación y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Se excluyó a las embarazadas con diagnóstico de polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), preeclampsia severa con manifestaciones multiorgánicas, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardíaca, hematológicas, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pregestacional o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre. También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se estableció como la presión arterial sistólica de 140 mmHg o más o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso usando un esfigmomanómetro de mercurio estándar con un manguito de 14 cm. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mmHg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo. La proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de orina de 24 h después de las 20 semanas de gestación.



Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre) y valores de contaje de leucocitos. La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación y se corrigió por ultrasonido si las mediciones durante el primer trimestre mostraban una diferencia de más de 7 días. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, y se catalogaron de acuerdo al desarrollo de preeclampsia (casos; grupo A) o no (controles; grupo B).

Las muestras de sangre de la vena antecubital se recolectaron en el momento de la realización de la evaluación ecográfica de rutina en todas las embarazadas seleccionadas durante el segundo trimestre del embarazo (17 a 20 semanas). Los recuentos totales y diferenciales de leucocitos se midieron utilizando un analizador de hematología automático Abbott Cell-Dyn 3700 (Abbott Laboratory®, EE. UU). Se usaron recuentos absolutos (células $\times 10^3/\text{mL}$) de células en los análisis. La RNL fue determinada utilizando estos valores.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos ($p > 0,05$). La prueba de la t de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y para comparar las variables continuas. La precisión de los valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y RNL para la predicción del desarrollo de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Este fue determinado por la sensibilidad y especificidad más alta representado por el mayor índice de Youden. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se obtuvo los resultados de las mediciones de 504 embarazadas primigestas, de las cuales 41 pacientes (8,1%) desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas (91,9%) fueron consideradas como controles (grupo B). Las características generales de los 2 grupos de embarazadas se muestran en la tabla 1. No se encontró dife-

rencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial sistólica y diastólica al momento de la realización de la ecografía ($p = \text{ns}$). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de $35,0 \pm 3,2$ semanas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del parto, presión arterial sistólica y diastólica al momento del parto, proteinuria en 24 horas y peso del recién nacido al nacer entre los 2 grupos de embarazadas ($p < 0,0001$).

En la tabla 2 se muestran los valores promedio del contaje de leucocitos y los valores de RNL. Se observó que las pacientes del grupo A presentaban valores significativamente más elevados de leucocitos ($8,76 \pm 1,34$ células $\times 10^3/\text{mL}$ comparado con $8,32 \pm 1,21$ células $\times 10^3/\text{mL}$; $p = 0,0231$) y neutrófilos ($6,61 \pm 1,30$ células $\times 10^3/\text{mL}$ comparado con

TABLA 1. CONTAJE DE LEUCOCITOS Y RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

	Grupo A Casos (n = 41)	Grupo B Controles (n = 463)	p
Edad materna, años	22,9 \pm 2,5	22,5 \pm 2,3	ns
Índice de masa corporal, kg/m ²	28,6 \pm 4,5	27,5 \pm 4,3	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	18,3 \pm 0,9	18,5 \pm 0,9	ns
Presión arterial sistólica al momento del examen, mmHg	110,5 \pm 5,3	111,8 \pm 5,2	ns
Presión arterial diastólica al momento del examen, mmHg	77,5 \pm 4,2	77,1 \pm 3,9	ns
Edad gestacional al momento del parto, semanas	35,0 \pm 3,2	38,3 \pm 1,4	< 0,001
Presión arterial sistólica al momento del parto, mmHg	139,9 \pm 14,4	115,7 \pm 7,2	< 0,001
Presión arterial diastólica al momento del parto, mmHg	98,6 \pm 5,7	74,2 \pm 8,0	< 0,001
Proteinuria, g/24 horas	4,30 \pm 1,60	0,24 \pm 0,03	< 0,001
Peso del recién nacido al nacer, gramos	2792 \pm 711	3624 \pm 352	< 0,001

TABLA 2. CONTAJE DE LEUCOCITOS Y RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA. COMPARACIÓN EN CADA GRUPO DE ESTUDIO.

	Grupo A Casos (n = 41)	Grupo B Controles (n = 463)	p
Leucocitos, $\times 10^3/\text{mL}$	8,76 \pm 1,34	8,32 \pm 1,21	0,0231
Neutrófilos, $\times 10^3/\text{mL}$	6,61 \pm 1,30	5,67 \pm 1,44	< 0,001
Linfocitos, $\times 10^3/\text{mL}$	1,43 \pm 0,44	2,05 \pm 0,62	< 0,001
Relación Neutrófilos / Linfocitos	4,70 \pm 1,25	2,82 \pm 1,20	< 0,001



5,67 +/- 1,44 células x 10³/mL; *p* < 0,0001) comparado con las pacientes del grupo B. No obstante, las pacientes del grupo A tuvieron valores más bajos de linfocitos (1,43 +/- 0,44 células x 10³/mL) en comparación con las pacientes del grupo B (2,05 +/- 0,62 células x 10³/mL; *p* < 0,0001). Los valores de la RNL fueron significativamente más elevados en las pacientes del grupo A (4,70 +/- 1,25) comparado con las pacientes del grupo B (2,82 +/- 1,20; células x 10³/mL; *p* < 0,0001).

En la tabla 3 y figura 1 se muestran los valores de precisión para el pronóstico de preeclampsia de los elementos del conteaje leucocitario y de la RNL. Solo los valores de neutrófilos (área bajo la curva de 0,810) y de RNL (área bajo la curva de 0,963) mostraron poseer valores de área bajo la curva que eran útiles para discriminar entre los grupos de pacientes para el desarrollo de preeclampsia. Sin embargo, el valor de corte de RNL de 3,3 mostró poseer una mayor sensibilidad (97,5% comparado con 90,2%), especificidad (79,4% compara-

do con 53,3%), valor predictivo negativo positivo (28,9% comparado con 14,6%), valor predictivo negativo (99,7% comparado con 98,4%) y exactitud pronóstica (81,0% comparado con 56,3%) que el valor de corte de 5,80 células x 10³/mL del conteaje absoluto de neutrófilos.

DISCUSIÓN

Los resultados de la investigación muestran que los valores absolutos de neutrófilos y de la RNL pueden ser de utilidad en la predicción de la preeclampsia, ya que tienen una buena capacidad de discriminación. Sin embargo, los valores de RNL tuvieron una mayor capacidad predictiva comparado con los valores de neutrófilos. Se ha propuesto que un mayor número de neutrófilos circulantes y una disminución de los linfocitos son indicadores de riesgo de eventos cardiovasculares⁽⁸⁾. La utilidad propuesta de los valores de RNL elevados es que combina la capacidad de predicción de dos subtipos de leucocitos en un único factor de riesgo⁽⁹⁾.

El embarazo es una condición inflamatoria controlada. La activación inflamatoria fisiológica que ocurre en el embarazo normal aumenta de manera excesiva en la preeclampsia. Las anomalías más aceptadas en la fisiopatología de la preeclampsia incluyen disfunción endotelial, alteración de la angiogénesis e inflamación de bajo grado. El aumento de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias produce generación de radicales libre y estrés oxidativo, llevando a lesión endotelial⁽¹⁰⁾. Se ha sugerido que varios factores intervienen, incluidos la activación de las células inflamatorias y posibles cambios inmunológicos, en los que tanto neutrófilos como linfocitos participan, liberando citoquinas y autoanticuerpos⁽¹¹⁾. Existe evidencia que algunos marcadores de respuesta inflamatoria sistémica obtenidos de muestras rutinarias de hematología en sangre periférica, como la RNL, tienen valor pronóstico y

FIGURA 1. CURVA OPERADOR RESPUESTA DE LA EFICACIA DEL CONTEAJE DE LINFOCITOS Y RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA.

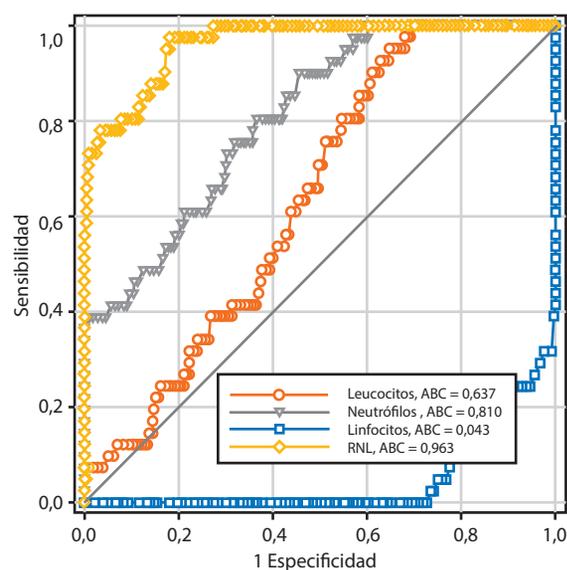


TABLA 3. CONTEAJE DE LEUCOCITOS Y RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA. EFICACIA PRONÓSTICA.

	Valor de corte	Área bajo la curva (IC 95%)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	Valor predictivo positivo % (IC 95%)	Valor predictivo negativo % (IC 95%)	Exactitud % (IC 95%)
Leucocitos	7,80	0,637 (0,568 a 0,707)	92,6 (80,0 a 98,4)	35,4 (31,0 a 39,9)	11,3 (8,3 a 15,1)	98,2 (94,9 a 99,4)	40,1 (35,9 a 44,4)
Neutrófilos	5,80	0,810 (0,747 a 0,873)	90,2 (76,8 a 97,2)	53,3 (48,6 a 57,9)	14,6 (10,8 a 19,5)	98,4 (96,0 a 99,4)	56,3 (52,0 a 50,0)
Linfocitos	1,71	0,043 (0,001 a 0,105)	15,0 (5,7 a 29,8)	17,4 (14,1 a 21,2)	1,5 (0,7 a 3,3)	70,4 (61,5 a 78,0)	17,3 (14,2 a 20,8)
Relación Neutrófilos / Linfocitos	3,3	0,963 (0,940 a 0,985)	97,5 (87,1 a 99,3)	79,4 (75,5 a 83,0)	29,6 (22,0 a 37,8)	99,7 (98,6 a 100,0)	81,0 (77,3 a 84,1)

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%



predictivo en enfermedades benignas y malignas, como neoplasias ginecológicas y enfermedades inflamatorias en las que se observan alteraciones del contaje de células inmunes^(12,13).

Los leucocitos circulantes maternos se activan en el embarazo y su actividad es aún mayor en la preeclampsia⁽¹⁴⁾. Por lo tanto, estas células activadas podrían ser responsables de la disfunción vascular asociada al síndrome⁽¹⁵⁾. Los macrófagos en la placa aterosclerótica tienen un papel como células espumosas, mientras que los linfocitos son parte del sistema inmune adaptativo produciendo anticuerpos⁽¹⁶⁾. Los neutrófilos son la primera línea de defensa contra la infección en el sitio de la lesión, pero también infiltran el tejido vascular sistémico en preeclámpticas, causando inflamación vascular⁽⁷⁾. En las preeclámpticas es probable que se activen en el espacio intervelloso al estar expuestos a lípidos oxidados secretados por la placenta⁽¹⁷⁾. Además, los neutrófilos obtenidos de preeclámpticas expresan significativamente más ciclooxigenasa-2, que regula la liberación de tromboxano, factor de necrosis tumoral alfa y superóxido, que aquellos obtenidos de mujeres embarazadas normotensas o mujeres sanas no embarazadas⁽¹⁸⁾. Sin embargo, los mecanismos responsables de estos cambios no se conocen completamente⁽¹⁹⁾.

Canzoneri y col.⁽²⁰⁾ encontraron que el recuento total de leucocitos aumentó significativamente en las preeclámpticas severas en comparación con preeclámpticas leves y embarazadas normales. Ese aumento en el recuento total de leucocitos se debió principalmente al aumento en el número de neutrófilos. Se ha informado que el número de neutrófilos aumenta 2,5 veces a las 30 semanas de gestación durante el embarazo normal y aumenta aún más en las preeclámpticas, sin diferencias significativas en recuentos de monocitos y basófilos, acompañado de disminución del recuento absoluto de linfocitos comparado con las embarazadas sin complicaciones⁽²¹⁾. Este aumento en el número de neutrófilos durante el embarazo puede ser el resultado del aumento de las concentraciones de factores estimulantes de colonias y de ácido araquidónico circulante^(22,23).

Se ha considerado que la RNL podría ser un marcador para predecir la aparición y severidad de la preeclampsia. Aunque esta investigación demostró que su determinación puede ser útil en la predicción de la aparición y desarrollo del sín-

drome, otros estudios han comunicado resultados contrarios tanto de su capacidad diagnóstica como predictiva^(7,24-28). Dos estudios hallaron que el valor de la RNL era más elevado en las preeclámpticas comparado con los controles, pero no encontraron diferencias significativas entre los grupos^(25,27). Estos resultados fueron contrarios a los resultados de la presente investigación. Otras investigaciones han mostrado que la RNL en preeclámpticas era significativamente mayor comparado con los controles^(24,26,28). De igual forma, existe evidencia que demuestra que los valores podrían predecir la gravedad de la enfermedad⁽²⁶⁾. También se ha sugerido que el aumento del valor de RNL en las preeclámpticas representa un predictor independiente de la severidad de la enfermedad⁽²⁸⁾.

Existe evidencia que propone a la RNL como un factor pronóstico de los trastornos cardiovasculares, ya que las diferencias significativas en el aumento de esta relación se asocian con mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular⁽²⁹⁾. Por esta razón, se considera que este marcador hematológico económico y no invasivo puede ser importante para la evaluación del riesgo y la predicción de la preeclampsia, al igual que un posible factor pronóstico de enfermedades cardiovasculares futuras. Se deben realizar nuevas investigaciones para establecer el papel de la RNL en otras condiciones inflamatorias del embarazo.

CONCLUSIÓN

La relación neutrófilos/linfocitos y el contaje absoluto de neutrófilos en el segundo trimestre del embarazo son herramientas útiles en la predicción de preeclampsia, ya que las pacientes que desarrollan el síndrome presentan concentraciones significativamente más elevadas en ese trimestre comparado con las embarazadas controles sanas. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res.* 2017;40(4):305-10. doi: 10.1038/hr.2016.152
2. Lei T, Qiu T, Liao W, Li K, Lai X, Huang H, et al. Proteinuria may be an indicator of adverse pregnancy outcomes in patients with preeclampsia: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):71. doi: 10.1186/s12958-021-00751-y



3. Gaudino M, Crea F. Inflammation in coronary artery disease: Which biomarker and which treatment? *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(8):869-71. doi: 10.1177/2047487319829307
4. Lu HQ, Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia. *Scand J Immunol.* 2019;90(5):e12756. doi: 10.1111/sji.12756
5. Templeton AJ, Rodríguez-Lescure Á, Ruíz A, Alba E, Calvo L, Ruíz-Borrego M, et al. Prognostic role for the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in early breast cancer: a GEI-CAM/9906 substudy. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(12):1548-56. doi: 10.1007/s12094-018-1885-5
6. Liu J, Li S, Zhang S, Liu Y, Ma L, Zhu J, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(8):e22964. doi: 10.1002/jcla.22964
7. Liu N, Guo YN, Gong LK, Wang BS. Advances in biomarker development and potential application for preeclampsia based on pathogenesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2020;9:100119. doi: 10.1016/j.eurox.2020.100119
8. Kithcart AP, Libby P. Unfriendly fire from neutrophils promiscuously potentiates cardiovascular inflammation. *Circ Res.* 2017;121(9):1029-31. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311867
9. Taurino M, Aloisi F, Del Porto F, Nespola M, Dezi T, Pranteda C, Rizzo L, Sirignano P. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio could predict outcome in patients presenting with acute limb ischemia. *J Clin Med.* 2021;10(19):4343. doi: 10.3390/jcm10194343
10. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275-289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6
11. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells.* 2021;10(11):3055. doi: 10.3390/cells10113055
12. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(12):2180-7. doi: 10.1111/1756-185X.13404
13. Li L, Tian J, Zhang L, Liu L, Sheng C, Huang Y, et al. Utility of preoperative inflammatory markers to distinguish epithelial ovarian cancer from benign ovarian masses. *J Cancer.* 2021;12(9):2687-93. doi: 10.7150/jca.51642
14. Walsh SW, Strauss JF 3rd. The road to low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia began with the placenta. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6985. doi: 10.3390/ijms22136985
15. Feng X, Liu Y, Zhang Y, Zhang Y, Li H, Zheng Q, Li N, Tang J, Xu Z. New views on endothelial dysfunction in gestational hypertension and potential therapy targets. *Drug Discov Today.* 2021;26(6):1420-36. doi: 10.1016/j.drudis.2021.03.001
16. Socha MW, Malinowski B, Puk O, Wartęga M, Stankiewicz M, Kazdepka-Ziemińska A, et al. The role of NF-κB in uterine spiral arteries remodeling, insight into the cornerstone of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):704. doi: 10.3390/ijms22020704
17. Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Vázquez CM, Mate A, et al. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(2):165354. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.12.005
18. Miková E, Hrdý J. The role of neutrophils in preeclampsia. *Ceska Gynekol.* 2020;85(3):206-13.
19. Green S, Politis M, Rallis KS, Saenz de Villaverde Cortabarría A, Efthymiou A, Mureanu N, et al. Regulatory T cells in pregnancy adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2021;12:737862. doi: 10.3389/fimmu.2021.737862
20. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2009;26(10):729-32. doi: 10.1055/s-0029-1223285
21. Lurie S, Frenkel E, Tuvbin Y. Comparison of the differential distribution of leukocytes in preeclampsia versus uncomplicated pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;45(4):229-31. doi: 10.1159/000009973
22. Hayashi M, Ohkura T, Inaba N. Elevation of serum macrophage colony-stimulating factor before the clinical manifestations of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1356-60. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00674-4
23. Mackay VA, Huda SS, Stewart FM, Tham K, McKenna LA, Martin I, et al. Preeclampsia is associated with compromised maternal synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids, leading to offspring deficiency. *Hypertension.* 2012;60(4):1078-85. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197897
24. Zheng WF, Zhan J, Chen A, Ma H, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(51):e18496. doi: 10.1097/MD.00000000000018496
25. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2017;7:29-32. doi: 10.1016/j.preghy.2016.12.002
26. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kıran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(1):22-5. doi: 10.1016/j.preghy.2016.01.005
27. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014;85(3):197-203.
28. Cakmak HA, Dincgez Cakmak B, Abide Yayla C, Inci Coskun E, Erturk M, Keles I. Assessment of relationships between novel inflammatory markers and presence and severity of preeclampsia: Epicardial fat thickness, pentraxin-3, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(3):233-9. doi: 10.1080/10641955.2017.1321016
29. Curran FM, Bhalraam U, Mohan M, Singh JS, Anker SD, Dickstein K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in patients with new-onset or worsening heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):3168-79. doi: 10.1002/ehf2.13424