



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

UTILIDAD DEL ÍNDICE DE INMUNO-
INFLAMACIÓN SISTÉMICA COMO
MARCADOR PREDICTOR DE
PREECLAMPSIA SEVERA

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ANGEL WILFREDO MALLMA CANCHAYA

LIMA - PERÚ

2025

ASESOR

DR. SEGUNDO CECILIO ACHO MEGO

JURADO DE TESIS

DR. ADOLFO FEDERICO RECHKEMMER PRIETO

PRESIDENTE

MG. MANUEL TOMAS CASTILLO PORTILLA

VOCAL

MG. MONICA LOURDES FLORES NORIEGA

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA

A mis magníficos padres, por darme todo su tiempo dedicación.

A mi amada esposa por su compañía y amor incondicional.

A ms queridos hijos por ser mi razón de vivir.

AGRADECIMIENTOS

A mis grandes maestros por enseñarme que la medicina

es más que ciencia y arte,

que es amor por la humanidad.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Tesis Autofinanciada

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	MALLMA CANCHAYA ANGEL WILFREDO

(Agregar filas adicionales si hay más autores)

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN MEDICINA CON MENCIÓN**, autores del trabajo titulado: **UTILIDAD DEL ÍNDICE DE INMUNO-INFLAMACIÓN SISTÉMICA COMO MARCADOR PREDICTOR DE PREECLAMPSIA SEVERA**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA** bajo la modalidad de **TESIS**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	ACHO MEGO SEGUNDO CECILIO	FAMED	MAESTRÍA

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **12%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **2866586100**; fecha de entrega: **29-01-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 29 de enero de 2026**



Firma del asesor
Nº DNI: 21450444
ORCID: 0000-0002-2638-7819

Firma del Co-asesor

Nº DNI:
ORCID:

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	13
3. HIPÓTESIS	14
4. MARCO TEÓRICO	15
5. METODOLOGÍA	72
6. RESULTADOS	78
7. DISCUSIONES	82
8. CONCLUSIONES.....	88
9. RECOMENDACIONES.....	89
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
11. ANEXOS	

RESUMEN

La preeclampsia es una patología basada en la disfunción endotelial de las arterias espirales, debido a la alteración de la respuesta inmune que conlleva un proceso de respuesta inflamatoria. En este contexto, el índice de inmuno-inflamación sistémica es un biomarcador emergente con mayor capacidad predictiva de respuestas inflamatorias derivadas de alteraciones inmunitarias, sin embargo, hasta el momento no se ha evaluado su utilidad para pronosticar preeclampsia severa. El objetivo de este estudio fue demostrar la utilidad del índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador predictor de preeclampsia severa en gestantes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé atendidas en el 2022. Se realizó un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron 60 gestantes con diagnóstico de preeclampsia, divididas en 30 con preeclampsia severa y 30 con preeclampsia no severa. Se observó que el índice de inmuno-inflamación sistémica fue significativamente mayor en el grupo con preeclampsia severa (1013.30 ± 233.02 vs. 698.86 ± 269.13 , $p < 0.001$). El análisis de la curva ROC mostró que el IIS presentó un área bajo la curva de 0.856, indicando una buena capacidad discriminativa. Se determinó un punto de corte óptimo de 828.45, con una sensibilidad del 86.7% y especificidad del 80%. Además, el valor predictivo positivo fue del 81.2% y el valor predictivo negativo del 85.7%. Se concluye que el índice de inmuno-inflamación sistémica es un marcador útil para predecir preeclampsia severa en gestantes, permitiendo una mejor estratificación del riesgo y facilitando la toma de decisiones clínicas.

PALABRAS CLAVE

ÍNDICE DE INMUNO-INFLAMACIÓN SISTÉMICA, PREECLAMPSIA SEVERA

ABSTRACT

Preeclampsia is a condition based on endothelial dysfunction of spiral arteries due to an altered immune response that leads to an increased and dysregulated inflammatory process. In this context, the systemic immune-inflammation index (SII) is an emerging biomarker with greater predictive capacity for detecting chronic inflammatory responses resulting from immune alterations. However, its usefulness in predicting severe preeclampsia has not yet been evaluated. This study aimed to demonstrate the usefulness of the SII as a predictive marker of severe preeclampsia in pregnant women treated at the Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé in 2022. A retrospective diagnostic test study was conducted, including 60 pregnant women diagnosed with preeclampsia, divided into 30 with severe preeclampsia and 30 with non-severe preeclampsia. The SII was significantly higher in the severe preeclampsia group (1013.30 ± 233.02 vs. 698.86 ± 269.13 , $p < 0.001$), as was the neutrophil-to-lymphocyte ratio (3.70 ± 0.81 vs. 2.41 ± 0.98 , $p < 0.001$). ROC curve analysis showed that the SII had an area under the curve of 0.856, indicating good discriminative capacity. The optimal cutoff point was determined to be 828.45, with a sensitivity of 86.7% and specificity of 80%. Additionally, the positive predictive value was 81.2%, and the negative predictive value was 85.7%. In conclusion, the systemic immune-inflammation index is a useful marker for predicting severe preeclampsia in pregnant women, allowing better risk stratification and facilitating clinical decision-making.

KEYWORDS

SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX, SEVERA PREECLAMPSIA

1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un trastorno multisistémico grave y frecuente en el embarazo (1). Se estima que la PE surge como complicación de cerca del 10% de los embarazos a nivel mundial (2). A nivel global, la PE exhibe una distribución desigual, esto porque la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima incidencias superiores en países en desarrollo cuando comparados con aquellos desarrollados, patrón que se refleja en Latinoamérica y específicamente en Perú. Además, en regiones de altos ingresos se notifican tasas menores y mejor control perinatal, mientras que en entornos de menores recursos persiste una mayor incidencia y mortalidad a causa de esta patología (3). Por ejemplo, la PE afecta aproximadamente al 4% de todos los embarazos en los Estados Unidos (4).

En América Latina, las muertes maternas a causa de trastornos hipertensivos del embarazo como la PE llegan a ser alrededor del 26%; mientras que en el Perú, los trastornos hipertensivos representan el 21.9% de las causas directas de las muertes maternas (5,6). Cabe resaltar que, la PE severa prevalece en el 0.05% de todos los embarazos, siendo la segunda complicación hipertensiva más frecuente y la que genera mayores ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) maternos. Actualmente, la PE severa, como tal, ocasiona el 12.7% de fallecimientos maternos en el contexto nacional (7).

Por otro lado, la PE incrementa significativamente los costos médicos debido al mayor uso de servicios de salud, las hospitalizaciones prolongadas y los mayores gastos quirúrgicos, especialmente en partos por cesárea. Además, los

costos infantiles se incrementan debido a los partos prematuros y los eventos adversos asociados, lo que supone una carga financiera considerable para la sociedad (8). La PE genera costos hospitalarios significativos debido a las necesidades de atención de emergencia y sus complicaciones, especialmente en países en desarrollo (9,10). Los costos sociales surgen del acceso limitado a una atención médica de calidad, lo que afecta a las poblaciones marginadas incrementando la mortalidad y deterioro de la economía (9). Tan sólo en Estados Unidos se estima que en 2012 los costos fueron de 2.180 millones de dólares para atención materna e infantil (11,12).

En el Perú, esta patología del embarazo genera costos hospitalarios significativos debido al aumento de la morbilidad y mortalidad materna, los costos sociales incluyen angustia emocional para las familias y pérdida de productividad, lo que agrava los desafíos de atención médica en la región (3). Asimismo, socialmente, contribuye a la mortalidad materna, ya que una cuarta parte de las muertes en Latinoamérica se relacionan con trastornos hipertensivos, lo que impacta a familias y comunidades (13–15).

De este modo, la PE es un problema importante de salud pública, en particular en países con sistemas de salud sólidos, donde se implementan estrategias de tratamiento integrales para mitigar su impacto. En países con sistemas de salud sólidos, se estandarizan los procesos de atención, mejoran la detección y optimizan la gestión en todos los niveles de atención, con el objetivo final de elevar la aminorar la mortalidad materna asociada con la enfermedad (16).

Existe diferente manejo de la PE entre países desarrollados y Perú, siendo el ejemplo más notable las diferencias en el enfoque motivadas por los recursos

y la tecnología. Como se menciona en las recomendaciones proporcionadas por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y otras guías internacionales, los países desarrollados utilizan pruebas de biomarcadores PAPP-A y PLGF y monitoreo Doppler, y emplean un modelo de cribado combinado al inicio del embarazo para identificar a las mujeres en riesgo, administrando profilácticamente aspirina (17).

En contraste, la guía proporcionada a Perú por el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) intenta abordar las deficiencias locales centrándose en el cribado clínico de factores de riesgo, el uso de aspirina en población seleccionada y criterios clínicos para el diagnóstico de sulfato de magnesio e indicaciones oportunas para el parto. Ambos modelos comparten los principios de prevenir el desarrollo de la enfermedad con aspirina y, en casos severos, tratarlos con sulfato de magnesio. Las diferencias también provienen de las pruebas de laboratorio refinadas, la tecnología de imágenes y el cribado sistematizado en el primer trimestre del embarazo (18). Entonces, la integración de la evidencia actual en el tratamiento clínico de la PE ha llevado a mejores resultados maternos y fetales, lo que refleja avances en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y estrategias de tratamiento eficaces, por lo tanto, este aspecto es indispensable para reducir la carga de la enfermedad en nuestra sociedad (19).

Específicamente, la PE solía definirse como la aparición de hipertensión después de las 20 semanas, con cifras de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg y proteinuria ≥ 300 mg/24; sin embargo, recientemente se ha establecido que el diagnóstico puede establecerse aun en ausencia de proteinuria (20). De esta

manera, actualmente la PE grave, es definida como la presencia de presión arterial sistólica mayor igual de 160 mmHg y/o presión diastólica mayor igual a 110 mmHg que se acompaña de proteinuria o factores que indican gravedad como alteración de las enzimas hepáticas, hipercreatinemia, trombocitopenia, edema pulmonar, cefalea, dolor abdominal y otras sintomatologías (21). A su vez, esta enfermedad se clasifica según los criterios de severidad (o severa) (22). La PE severa es una patología que se encuentra dentro del grupo de enfermedades hipertensivas de la gestación y que implica altos índices de morbimortalidad materna y fetal (23).

En un embarazo normal la inmunidad innata aumenta, por lo que se observa una invasión del trofoblasto y la remodelación de las arterias espirales facilitadas por células inmunes como macrófagos, células dendríticas y natural killer (NK), que regulan la inmunotolerancia materna hacia el feto. En la PE, en cambio, esta interacción se altera, pues hay invasión trofoblástica superficial y remodelación arterial deficiente, lo que lleva a isquemia placentaria y desbalance inmunitario. También se han descrito autoanticuerpos contra el receptor de angiotensina II, los cuales incrementan la sensibilidad vascular a la angiotensina II, estimulan la liberación de factores antiangiogénicos como sFlt-1 y elevan el inhibidor del activador de plasminógeno-1, favoreciendo la invasión insuficiente del trofoblasto y la disfunción endotelial (20).

Por otro lado, existe una clara activación inflamatoria en la PE. Mientras que en el embarazo normal predomina una inmunidad innata modulada, en esta enfermedad se observa un aumento de NK y células dendríticas, junto con una mayor producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-

8, entre otras) y una reducción de citocinas antiinflamatorias. Este desequilibrio induce un estado inflamatorio crónico semejante a enfermedades autoinmunes, que contribuye a la disfunción endotelial, la producción de moléculas de adhesión y la liberación de potentes vasoconstrictores como la endotelina-1, agravando la hipertensión y el daño vascular materno. (20).

Conocer este aspecto de la PE es especialmente importante debido a que la PE se asocia a un pronóstico desfavorable. Entre las complicaciones maternas destacan insuficiencia renal aguda, edema pulmonar, eclampsia y el síndrome HELLP, mientras que en el feto son frecuentes la prematuridad y sus secuelas, como enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y restricción del crecimiento intrauterino. Los casos de inicio temprano, antes de las 34 semanas, tienen un riesgo significativamente mayor de resultados adversos en comparación con los de inicio tardío. Por tanto, aunque los síntomas clínicos de la PE no se manifiestan antes de la semana 20, se sabe que las vías moleculares implicadas en su patogénesis se activan mucho antes en el embarazo, por lo que actualmente se vienen estudiando diversos marcadores que podrían detectar estos cambios de manera precoz (24).

Es así como, el cociente sFlt-1/PlGF es uno de los biomarcadores que más se utiliza para la predicción y manejo de la PE, ya que refleja el desequilibrio angiogénico característico de la enfermedad: niveles elevados de sFlt-1 y disminuidos de PlGF. Un valor bajo (<38) prácticamente descarta la aparición de PE en el corto plazo, mientras que un valor alto (>85) predice inicio temprano y mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales. Este marcador ha demostrado mayor precisión diagnóstica que los biomarcadores por

separado y se ha validado en estudios multicéntricos. Otros biomarcadores como PAPP-A, PP-13, sEng, inhibina-A, β -hCG, GDF-15 y nuevos candidatos moleculares también se investigan, aunque con menor sensibilidad (24).

Sin embargo, en la PE se ha observado un mayor valor medio de leucocitos en comparación con embarazos normales, debido principalmente a un aumento de neutrófilos. Esto eleva el índice neutrófilo/linfocito (INL), que junto con el índice plaqueta/linfocito (IPL) y otros índices hematológicos, ha sido estudiada como posible herramienta diagnóstica y pronóstica en enfermedades inflamatorias crónicas de bajo grado, incluida la PE. Así, la disfunción endotelial característica de esta patología también se asocia con alteraciones en las plaquetas, ya que hay un aumento de su volumen medio y de la amplitud de distribución, así como reducción en el recuento, lo que sugiere que estos parámetros podrían utilizarse como predictores de la enfermedad y de sus complicaciones (25).

Además, es importante tener en cuenta que las guías actuales consideran parámetros como la trombocitopenia, junto con hipertensión y daño a órganos blanco, para confirmar el diagnóstico y severidad de la PE. En este contexto, los índices hematológicos derivados de hemogramas rutinarios durante el control prenatal se perfilan como métodos simples y accesibles para evaluar riesgo (25). Por tanto, se vienen utilizando el IPL, el INL, el índice monocitos-linfocitos (IML), entre otros; siendo el índice de inmuno-inflamación sistémica (IIS) un nuevo biomarcador que se quiere implementar como predictor de procesos de inmunitarios alterados que derivan en respuestas inflamatorias

mantenidas o crónicas, ya que presenta una mayor potencia como predictor de los mismos (26).

El IIS se compone de la relación de neutrófilos, linfocitos y plaquetas, cuyo mecanismo fisiopatológico está relacionado con una respuesta inmunitaria anómala frente al semialojamiento fetal. En lugar de inducir tolerancia, se genera una respuesta inflamatoria exacerbada mediada por leucocitos y neutrófilos, que liberan citocinas inflamatorias, inducen estrés oxidativo y daño endotelial. Esto activa el sistema de coagulación y explica la trombocitopenia observada en la PE, considerada un marcador importante de la enfermedad. De esta manera, gracias a su mayor disponibilidad, confiabilidad y fácil uso, el IIS constituye un biomarcador del daño endotelial y la función inmuno modeladora producida en su respuesta (27).

Çintesun E, et al (Turquía, 2018) evaluaron los cambios en marcadores de inflamación sistémica en gestantes con PE y su utilidad como predictores de severidad. El estudio de pruebas diagnósticas contó con 64 controles, 51 gestantes con PE y 13 con PE severa. Se compararon datos demográficos, valores absolutos del hemograma obtenido del ingreso al servicio, principalmente de linfocitos, neutrófilos y plaquetas, así como los índices INL e IPL. En el grupo de PE severa se encontró un valor de INL de 5.94 (IC95%:1.31-18.18) y de IPL de 150.08 (IC95%: 69.06-460.27), valores que carecían de significancia estadística ($p>0.05$); por tal motivo, concluyen en la necesidad de búsqueda de nuevos marcadores con una mayor potencia de predicción de patologías inmuno-inflamatorias como la PE (28).

Bektas O, et al (Turquía,2019) realizaron un estudio de pruebas diagnósticas con la finalidad de investigar los índices inflamatorios sistémicos como marcadores de enfermedad, severidad y pronóstico en gestantes con PE. Dividieron a las gestantes en 3 grupos: 119 tenían PE severa, 190 PE y 122 se encontraban sanas. Los valores analizados fueron obtenidos del hemograma de ingreso al servicio. Se evaluaron el INL en PE severa, que obtuvo una media de 5.38 y el IPL, con un promedio de 113.61 ($p<0.001$). Se encontró también que el INL mostraba un área bajo la curva (AUC) de 0.548, sensibilidad 51.5%, especificidad 50.8%, valor predictivo positivo (VPP) 71.9%, negativo (VPN) 71.4%, pero un p valor de 0.120; por su parte, el IPL presentó un AUC de 0.435, sensibilidad 44.7%, especificidad 42.6%, VPP 72.6%, VPN 71% y un $p=0.035$. Si bien no hubo una variación significativa entre los índices al evaluar PE con PE severa, si se mostró positiva al comparar cada una de las anteriores con el grupo control; sin embargo, concluye en que estos índice son insuficientes como predictores de la gravedad de la PE (29).

Del mismo modo, Wang J, et al (China, 2019) realizaron una investigación de pruebas diagnósticas con la finalidad de evaluar los índices inflamatorios como predictores pronósticos en PE. Se incluyeron 367 historias clínicas de gestantes con PE: 162 con un cuadro leve y 205, severo; aparte de 172 controles. Evaluaron el hemograma de ingreso a emergencia, de dónde obtuvieron: el INL, que mostraba un valor de 3.94 y 5.22 en gestantes con PE y PE severa ($p<0.01$). El 69.68% de gestantes con un $INL>4.182$, fallecieron y el 62.60% tuvieron un parto prematuro. El INL se mostró como factor de riesgo independiente para la mortalidad materna ($OR_a=3.91$, $IC_{95\%}: 2.12-7.20$) y

para parte prematuro (ORa=2.02, IC95%: 0.95-4.33), concluyen que los índices son insuficientes como predictores de gravedad en PE, por lo que se debe ampliar la búsqueda de nuevos marcadores (30).

Casi recientemente, Elmaradny, E, et al (Arabia Saudita, 2021) investigaron los valores predictivos de los INL e IPL de manera independiente y conjunta en la PE severa. El estudio de pruebas diagnósticas incluyó a 180 mujeres embarazadas, con 96 gestantes sanas y 84 con PE severa. Los datos se obtuvieron del hemograma de ingreso a emergencia, los puntos de corte fueron $INL > 4.47$ e $IPL \leq 100.48$. Se encontró que el INL aumentó de manera significativa en la PE (OR=5.28, CI95%: 0.98-2.92); mientras que el IPL, disminuyó (94.32, IC95%: 29.68-58.25). Los índices combinados tuvieron mayor valor predictivo con un AUC de 0.86 (CI95%: 0.80-0.90), sensibilidad 75% y especificidad 81.2%. Concluyen que los índices combinados tienen un mejor potencia de predicción de PE severa (31).

Oğlak, S et al (Turquía, 2021) realizaron una investigación cuya finalidad fue examinar el valor diagnóstico de los marcadores inflamatorios como predictores de PE. En el estudio de pruebas diagnósticas se incluyeron a 94 gestantes con PE sin criterios de severidad, 107 con criterios de severidad y 100 gestantes de control. El INL tuvo un AUC de 0.77, sensibilidad de 82.1% y especificidad de 62%; en tanto, que el IPL presentó AUC=0.63, 65% de sensibilidad y 60.2% de especificidad, en la predicción de PE severa. Concluyeron en la utilidad de los índices como predictores de PE severa, y se recomienda la búsqueda de biomarcadores con mayor valor predictivo (32).

Kapci et al. (Turquia 2024), realizaron un estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó pacientes diagnosticadas con PE tras su ingreso en urgencias y que cumplieron los criterios de inclusión. Encontraron una sensibilidad y especificidad para el valor de corte de $758,39 \times 10^9$ /L del IIS en pacientes embarazadas con PE del 77.5% y 67.5%, respectivamente (AUC: 0,705; IC del 95%: 0,587–0,823; $p = 0,002$). Concluyeron que el IIS es un marcador significativo para el diagnóstico de PE (33).

Li et al., (China, 2025) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la relación entre el IIS y el riesgo de desarrollar PE. Se trató de un estudio multicéntrico retrospectivo y analítico, que incluyó una muestra de 47 480 gestantes con embarazo único provenientes de tres hospitales, de las cuales 2489 presentaron PE y 34,835 sirvieron como controles sanos. El IIS se midió a una edad gestacional promedio de 11.59 ± 3.98 semanas, y las participantes se clasificaron en cuartiles. Los resultados mostraron que, tras ajustar por factores de confusión, las mujeres en el cuartil más alto (Q4) tuvieron un 21% mayor riesgo de PE (OR = 1.21, IC95%: 1.05–1.39; $p = 0.0078$) y un 12% mayor riesgo de parto pretérmino (OR = 1.12, IC95%: 1.00–1.26; $p = 0.0488$) en comparación con Q1. Las curvas de ajuste evidenciaron que el riesgo de PE aumentaba con el incremento del IIS. El análisis por subgrupos reveló que este efecto fue más marcado en mujeres ≥ 35 años y con IMC > 24 , aunque la interacción solo fue significativa con la edad ($p < 0.05$). Concluyeron que un IIS elevado en etapas tempranas del embarazo se asoció con mayor riesgo de PE y parto pretérmino (34).

Conde-Rico et al (México, 2022) realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre los índices inflamatorios y la gravedad de la PE. Se incluyeron a 240 gestantes divididas en 3 grupos, gestantes con PE sin criterios de severidad, gestantes con PE severa y gestantes normotensas. Hubo una diferencia significativa observada entre los 3 grupos para INL e IPL (INL: Grupo 1: 3.29 (IQR 2.82-3.69), Grupo 2: 3.59 (IQR 2.83-4.2), Grupo 3: 3.42 (IQR 3.17-3.92), IPL: Grupo 1: 121.59 (IQR 103.78-132), Grupo 2: 108.32 (IQR 92.96-127.43), Grupo 3: 136 (IQR 115.18-157.56); $p = 0.01$), mientras que no hubo diferencias significativas para IML e IIS, sin embargo, un $IML \geq 3,24$ sí se asoció con PE sin criterios de severidad. Concluyeron que ninguno de los índices inflamatorios se asoció significativamente con PE con evidencia de severidad (1).

Alyazici Küçükyıldız İ. (Türkiye, 2021), con el objetivo de determinar la importancia de los parámetros del hemograma para diagnosticar y evaluar la gravedad de la PE realizó un estudio retrospectivo. Se incluyeron 20 gestantes con PE y 30 gestantes sanas. El INL y IPL no difirieron significativamente entre los grupos. Se encontró que el volumen plaquetario medio era mayor en mujeres embarazadas acompañadas de PE severa. Se concluyó que se necesitan más estudios para comprobar el valor predictivo del volumen plaquetario medio y entender por qué el INL e IPL, usualmente asociados a mayor inflamación, no resultaron significativos (35).

Al ser la PE severa un problema de salud pública por los altos índices de morbimortalidad materna que aún se presentan en nuestro país y las complicaciones en el parto y el neonato que aún prevalecen y que

posteriormente pueden acarrear problemas en su desarrollo (7,23), la necesidad de encontrar biomarcadores que nos permitan anticipar esta patología en las gestantes sin recurrir a pruebas invasivas, tecnología costosa o exámenes complicados y de difícil obtención se ha vuelto imperiosa (28,36). Si bien los marcadores actuales demuestran una utilidad adecuada para la detección precoz de PE, la potencia de sus valores sólo se encuentra unos puntos por encima de la media, mostrando incluso su uso conjunto una potencia menor al 90% (31). Cabe resaltar que estos marcadores sólo han sido estudiados en ciertas poblaciones de gestantes con esta patología, por lo cual los datos obtenidos son escasos, aún más si la búsqueda es dirigida específicamente a estudios sobre el índice de inmuno-inflamación sistémica, donde los antecedentes son nulos (29).

Con todo lo expuesto, se propone la presente investigación, no sólo para recolectar mayor información sobre la implicancia de los procesos inflamatorios y sus marcadores en la PE, sino también para poder valorizar la utilidad del IIS como predictor de PE severa, pues al englobar a neutrófilos, plaquetas y linfocitos podrá anticipar con su aumento el desarrollo de una respuesta inmunitaria sistémica al daño endotelial que caracteriza a esta patología (27,30), y a su vez poder clasificar a las gestantes teniendo en cuenta las diferentes características que coexisten en nuestra variopinta sociedad y así, poder brindarles una atención rápida, manejo adecuado y sobre todo a tiempo, evitando así los desenlaces negativos. Por lo tanto, se planteó la siguiente interrogante: ¿Es útil el IIS como marcador predictor de PE severa en gestantes del Hospital Ramiro Prialé-Prialé, 2022?

OBJETIVOS

Objetivo general

Demostrar la utilidad del índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador predictor de preeclampsia severa en gestantes del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé atendidas en el 2022.

Objetivos específicos

- Hallar el punto de corte óptimo del índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador predictor de preeclampsia severa.
- Determinar el área bajo la curva del índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador predictor de preeclampsia severa.
- Calcular la sensibilidad y especificidad del índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador predictor de preeclampsia severa.
- Calcular el valor predictivo positivo y negativo del índice de inmuno-inflamación sistémica como marcador predictor de preeclampsia severa

2. HIPÓTESIS

- H0: El índice de inmuno-inflamación sistémica no es útil como marcador predictor de preeclampsia severa en gestantes del Hospital Ramiro Prialé-Prialé, 2022.
- H1: El índice de inmuno-inflamación sistémica es útil como marcador predictor de preeclampsia severa en gestantes del Hospital Ramiro Prialé-Prialé, 2022.

3. MARCO TEÓRICO

4.1 Trastornos hipertensivos del embarazo

La hipertensión en el embarazo afecta entre el 5 y 10% de los casos, con una prevalencia creciente debido al aumento de enfermedades cardiometabólicas en mujeres en edad fértil. Representa la segunda causa de mortalidad materna después de la hemorragia, siendo responsable del 26% de las muertes en Latinoamérica y el Caribe y del 16% en países desarrollados. Además, se asocia a complicaciones como bajo peso al nacer, parto prematuro y restricción de crecimiento intrauterino. Se define como presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, medida en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia. Cuando los valores alcanzan niveles severos (PAS ≥ 160 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg por más de 15 minutos), se clasifica como hipertensión grave (37).

Clasificación de la hipertensión en el embarazo

La hipertensión durante el embarazo puede presentarse como hipertensión crónica o hipertensión gestacional, si los valores de presión de PE antes descritos aparecen antes de las 20 semanas de gestación, antes del embarazo o si persiste más allá de las 12 semanas posparto. La mayoría de los casos (90%) son primarios, mientras que un 10% responden a causas secundarias, sospechándose en mujeres jóvenes, con hipertensión grave o resistente y hallazgos de laboratorio anormales. Por su parte, la hipertensión gestacional aparece después de las 20 semanas pero sin proteinuria; hasta la mitad de

estas pacientes puede progresar a PE, sobre todo si el diagnóstico ocurre antes de las 32 semanas. Si la hipertensión persiste tras el parto, debe reclasificarse como crónica (37).

La PE se asocia a proteinuria o a daño de órgano blanco. Puede volverse severa en ausencia de proteinuria cuando hay complicaciones como trombocitopenia, insuficiencia renal, alteración hepática, edema pulmonar o síntomas neurológicos. El síndrome de HELLP, una variante grave de la PE, se caracteriza por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia, con síntomas como dolor en hipocondrio derecho, náuseas y vómitos. La eclampsia, su complicación neurológica más severa, se manifiesta con convulsiones tónico-clónicas y conlleva alto riesgo de mortalidad materno-fetal. Finalmente, entre un 20% y 50% de las mujeres con hipertensión crónica desarrollan PE sobreagregada, con mayor incidencia en aquellas con daño de órgano blanco, hipertensión secundaria u otros factores de riesgo como obesidad, etnia afroamericana y antecedentes previos de la enfermedad (37).

Sin embargo, más allá de la clasificación, la evidencia muestra que los estos trastornos tienen implicancias a largo plazo. En la madre, se asocian con complicaciones severas como parto prematuro, hospitalizaciones prolongadas, alteraciones psicológicas, riesgo aumentado de recurrencia en futuros embarazos y desarrollo de enfermedades crónicas. En los hijos, incrementan el riesgo de bajo peso al nacer, parto pretérmino, retrasos en el desarrollo y predisposición a hipertensión y trastornos metabólicos en etapas posteriores de la vida. Estos efectos impactan no solo en la salud

inmediata, sino también en la relación madre-hijo y en la dinámica familiar (38).

4.2 Preeclampsia

Antecedentes históricos de la preeclampsia

La concepción de PE ha experimentado una notable expansión y diversificación desde sus primeros enfoques clínicos(39). La noción primitiva la vinculaba a las convulsiones que se producían durante el embarazo, conocidas como eclampsia. Hacia finales del siglo XIX, la identificación de proteinuria en estas pacientes suscitó comparaciones con la enfermedad de Bright, lo que llevó a concebir un estado intermedio (39). La posterior inclusión del esfigmomanómetro como herramienta de diagnóstico permitió el control continuo e impulsó la idea de una perturbación que precede las convulsiones, fenómeno que se tipificó como PE (39). Aunque durante largo tiempo el término “toxemia” abarcó un amplio espectro de afecciones, en la década de 1950 se empezó a considerarla como un cuadro clínico autónomo (39).

Con el avance de la investigación, la PE dejó de ser concebida únicamente como hipertensión inducida por el embarazo para ser reconocida como un trastorno complejo que puede afectar al riñón, hígado, cerebro, sistema hematológico, corazón y circulación uteroplacentaria, entre otros órganos (40). Estudios epidemiológicos de gran magnitud en la segunda mitad del siglo XX permitieron refinar los criterios diagnósticos, descartando el edema como parte de la triada y confirmando la importancia del nivel de

proteinuria y la presión diastólica como predictores de riesgo fetal. Además, se reconocieron formas atípicas como el síndrome HELLP, que puede presentarse sin hipertensión ni proteinuria. En conjunto, la evolución histórica de la PE refleja el paso de un trastorno enigmático y mal comprendido a una de las principales prioridades de la obstetricia moderna, cuya detección precoz sigue siendo fundamental para prevenir complicaciones maternas y fetales graves (40).

Protocolos peruanos sobre preeclampsia

En el Perú, se protocoliza el control prenatal en todos los niveles, con un mínimo de seis controles como indicador de calidad. Sin embargo, no incluye estrategias modernas para la detección temprana ni prevención de la PE. Por su parte, el Hospital Cayetano Heredia publicó una guía en 2022 (41), y el INMP publicó en 2023 un protocolo actualizado que contempla predicción, prevención, diagnóstico y tratamiento de los trastornos hipertensivos, el cual debería servir de modelo para modernizar la normativa nacional (42). Sin embargo, el 2025, el Instituto Nacional de Salud (INS) publicó una guía de práctica clínica más actualizada sobre este tema (43).

Epidemiología de la preeclampsia

La PE aparece típicamente después de las 20 semanas de gestación, a menudo cerca del término (44,45). Se considera una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna y fetal/neonatal a nivel mundial, afectando aproximadamente entre el 2% y el 8% de los embarazos (22,44–

46). Tiene prevalencias reportadas de 3% en las Américas, 5,3% en Europa, 1% en la región del Mediterráneo Oriental, 5,6% en África y 3,3% en Australia. Además, cada año ocasiona más de medio millón de muertes fetales y neonatales, además de unas 70.000 muertes maternas en el mundo (47).

En el Perú, es responsable de un 44.3% de muerte materna, además de que el 56.6% de casos de morbilidad materna extrema tienen PE, eclampsia o síndrome de HELLP (48). Además, la PE severa representa alrededor del 12.7% de las muertes maternas (7).

Definición de preeclampsia

El conocimiento contemporáneo ha revelado que la patogenia de PE se inscribe en un espectro más amplio de perturbaciones fisiológicas, las cuales evidencian alteraciones vasculares, hematológicas, endócrinas y materno-fetales (49). Ejemplos de disfunción orgánica incluyen trombocitopenia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, complicaciones neurológicas, edema pulmonar, disfunción uteroplacentaria, entre otros (39,45).

Específicamente, la definición internacionalmente aceptada es la presencia de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, confirmada en al menos dos mediciones separadas por cuatro horas, en mujeres previamente normotensas. Además, este incremento de la presión arterial debe manifestarse a partir de la semana 20 de gestación y acompañarse de al menos una de las diferentes condiciones de nueva aparición (41).

Dichas condiciones de nueva aparición son la proteinuria significativa, definida como ≥ 300 mg en orina de 24 horas, una relación proteína/creatinina $\geq 0,3$ mg/dL, o $\geq 2+$ en tira reactiva (cuando no se dispone de métodos cuantitativos), o en su defecto, evidencia de disfunción orgánica materna. Entre estas se incluyen alteraciones renales (aumento de creatinina sérica), hepáticas (enzimas elevadas), hematológicas (trombocitopenia), neurológicas (cefalea, convulsiones, alteraciones visuales) o compromiso uteroplacentario (restricción del crecimiento intrauterino) (41,50).

Factores de riesgo de preeclampsia

Existen múltiples factores de riesgo asociados a la PE. Entre ellos destacan la edad materna avanzada, la raza negra, la obesidad, la nuliparidad, el embarazo con nueva pareja o con intervalos prolongados entre gestaciones, así como antecedentes de PE, hipertensión crónica, diabetes pregestacional, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes y síndrome metabólico. También se asocian embarazos múltiples, molares, concepción por técnicas de reproducción asistida, inactividad física y trastornos del sueño como apnea o ronquidos (39,45,51,52).

Los factores de riesgo genético para la PE abarcan diversos polimorfismos y predisposiciones genéticas que influyen significativamente en la probabilidad de desarrollar esta afección durante el embarazo. Las investigaciones indican que variantes genéticas específicas, en particular las relacionadas con la regulación de la presión arterial y las respuestas inflamatorias, desempeñan un papel crucial en la susceptibilidad a la PE.

Entre ellos, encontramos al polimorfismo eNOS G894T, polimorfismo VEGF C936T, alelo D del gen ACE en el polimorfismo I/D y alelo A del polimorfismo TNF- α G308A, polimorfismos de IL-27 rs153109 y rs17855750, entre otros (53,54).

Los factores de riesgo inmunológico para la PE abarcan diversas desregulaciones inmunitarias que alteran la tolerancia materno-fetal y promueven la inflamación. Hallazgos clave indican que las alteraciones en los linfocitos T reguladores, el aumento de citocinas inflamatorias, aumento de células T Th1 y citotóxicas, inflamación crónica, producción de autoanticuerpos agonistas dirigidos al receptor de angiotensina II tipo 1, factor antiangiogénico sEng elevado y la disfunción de la respuesta inmunitaria contribuyen significativamente a la fisiopatología de la PE (55–57).

Los factores con mayor recurrencia que se han visto implicados en su aparición y han sido descritos por la mayoría de los autores en la literatura, son: las infecciones, en especial las relacionadas al tracto urinario y respiratorio; los déficit nutricionales como la hipomagnesemia; coagulopatías; antecedentes individuales o familiares de presión alta; la edad, las madres en los grupos etarios extremos; la relación de peso y talla, gestantes con obesidad; comorbilidades como dislipidemias; entre otros (58).

Fisiopatología

Existen teorías que involucran la liberación de factores proinflamatorios y antiangiogénicos, los cuales causan una disfunción endotelial principalmente en las arterias espirales que perfunden la unión uteroplacentaria, ocasionando un funcionamiento alterado de la placenta y dando paso a los síntomas característicos de esta patología (59).

El mecanismo de la PE se explica adecuadamente mediante el modelo de dos etapas, que actualmente es una de las teorías más aceptadas (39). Este modelo plantea que el origen se encuentra en una alteración placentaria y que, como consecuencia, se produce una disfunción endotelial materna. En la primera etapa, el problema central es una perfusión placentaria deficiente, y en la segunda, la alteración sistémica del endotelio materno (60).

Primera Etapa: Perfusión Placentaria Deficiente

En el primer trimestre, los trofoblastos extravellosos invaden las arterias espirales maternas y reemplazan parte de sus capas musculares y endoteliales. Este proceso transforma vasos de alta resistencia en vasos de bajo flujo continuo, asegurando un adecuado aporte sanguíneo a la placenta. En la PE, este proceso se ve alterado, pues la invasión trofoblástica es incompleta y el remodelado arterial es insuficiente, lo que causa una perfusión irregular, más pulsátil y de mayor presión, asociada a hipoxia placentaria desde etapas tempranas. La interacción entre células inmunes maternas (NK deciduales, linfocitos T y macrófagos) y el trofoblasto es clave en este proceso. Alteraciones en este diálogo inmunológico reducen la tolerancia materno-fetal y predisponen a la enfermedad (46,60,61).

Existen también condiciones maternas que pueden contribuir a esta primera etapa, incluso cuando la placentación parece normal. Entre ellas se encuentran enfermedades autoinmunes como lupus, dislipidemias, síndrome antifosfolípido, obesidad con inflamación vascular, hipertensión crónica, diabetes y la presencia de placentas grandes con mayor riesgo de hipoxia. Un hallazgo particular es la aterosclerosis aguda, típica de la PE, que consiste en lesiones inflamatorias de las arterias espirales no remodeladas, con infiltración de células espumosas y fenómenos inmunológicos y hemodinámicos que acentúan la reducción del flujo (60,62).

Conexión entre la Primera y la Segunda Etapa

La hipoxia placentaria resultante induce la liberación excesiva de factores antiangiogénicos como sFlt-1 y sEng, que bloquean moléculas proangiogénicas (VEGF y PlGF). Este desequilibrio interfiere con el desarrollo placentario y daña el endotelio materno, desencadenando la progresión hacia la segunda etapa de la enfermedad (22,60,61).

Segunda Etapa: Lesión y Disfunción Endotelial Materna

La segunda fase se describe como una respuesta materna a la señal placentaria inicial en la cual se produce una activación de citocinas proinflamatorias y una disfunción endotelial generalizada, ambas responsables de la sintomatología y de las alteraciones hemodinámicas que caracterizan a la PE (22,39). La disfunción endotelial materna representa el segundo estadio de la enfermedad y explica la mayoría de sus manifestaciones clínicas, como el edema, hipertensión, trombocitopenia,

alteraciones neurológicas, trastornos visuales y proteinuria. Esta lesión endotelial es consecuencia directa de la acción de sFlt-1 y sEng, pero también se ve potenciada por la activación inmunitaria y la producción de especies reactivas de oxígeno, así como por la liberación de micropartículas sincitiotrofoblásticas al torrente materno (39,60). Asimismo, diversos marcadores se han estudiado para evaluar el daño endotelial, entre ellos moléculas de adhesión como VCAM-1 y E-selectina, componentes de la degradación de la glicocálix endotelial (hialuronano, syndecan-1), endotelina-1 y células endoteliales circulantes. La dilatación mediada por flujo (FMD) es considerada el estándar de oro no invasivo para evaluar la función endotelial in vivo. Estudios clínicos han demostrado que las mujeres con PE presentan niveles significativamente elevados de estos marcadores respecto a embarazadas sanas (60,62).

Por tanto, fisiopatológicamente, la PE es el resultado de la interacción de situaciones anormales como el remodelado anormal de las arterias espirales, la placentación anormal, insuficiencia placentaria y disfunción del endotelio vascular, además de una respuesta inmunitaria alterada (63). La placentación anormal viene posterior a la alteración del endotelio de las arterias espirales, las cuales en un embarazo normal remodelan para permitir la adecuada perfusión de la placenta, al no suceder este hecho en la PE, la placenta sufre una privación de oxígeno que con el paso del tiempo puede derivar en isquemia (64). Para que surjan estos daños en el endotelio es necesaria la presencia de factores antiangiogénicos en la circulación materna; por otra parte, el mismo proceso de isquemia al que se ve expuesto

la placenta, da inicio al desarrollo de depósitos de aterosclerosis, fibrosis, necrosis y lugares de pequeños infartos (64).

La hipoxia que se manifiesta durante la PE es responsable de niveles altos de especies reactivas de oxígeno, producto del estrés oxidativo generado que muchas veces supera a las sustancias antioxidantes que tiene el cuerpo de la gestante (65). El estrés oxidativo en la PE surge de un desequilibrio entre la producción de EROs y antioxidantes, lo que provoca daño placentario, disfunción endotelial y agregación plaquetaria (66–69). Esta afección se relaciona con la disfunción mitocondrial en las células del trofoblasto fetal, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad (66–69). Cuando los procesos anteriormente mencionados avanzan, se mengua la producción de óxido nítrico, vasodilatador esencial para regular la resistencia de las arterias espirales, con ello incrementa la vasoconstricción y se perpetua el ciclo de hipertensión por aumento dicha resistencia vascular (70).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es crucial para regular la presión arterial durante el embarazo (71). La expresión y regulación de sus componentes placentarios están implicadas en el desarrollo de la PE (71). En la PE, la supresión del SRAA provoca una reducción del volumen plasmático y un aumento de la resistencia vascular (72). El aumento de autoanticuerpos contra el receptor AT1 y la alteración de la relación aldosterona/renina alteran las respuestas fisiológicas normales, contribuyendo a la hipertensión y daño renal debido a la secreción anormal de renina placentaria y reactividad vascular alterada (73).

La fisiopatología de la PE está significativamente influenciada por los cambios en la angiogénesis, particularmente a través del desequilibrio de los factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Los cambios en la angiogénesis en la PE implican una producción excesiva de factores antiangiogénicos por parte de la placenta debido al fallo de la transformación de la arteria espiral, lo que perjudica la señalización de los factores proangiogénicos por parte de las células endoteliales vasculares (74,75). La angiogénesis anormal se caracteriza por la liberación de factores antiangiogénicos como sFlt-1 y sEng, lo que conduce a disfunción endotelial e inflamación sistémica (75).

Alteraciones inmunológicas en la fisiopatología del embarazo normal y la preeclampsia

Alteraciones inmunológicas del embarazo normal

Durante el embarazo, el sistema inmunitario innato se encuentra activado y regulado de manera particular para equilibrar la protección materna con la tolerancia al feto. Se ha demostrado un aumento de la actividad del complemento, con niveles elevados de proteínas como C3a, C4a, C5a y el complejo de ataque de membrana, aunque este proceso se mantiene bajo control gracias a inhibidores como el factor H y CD55. El embarazo también es un estado de hipercoagulabilidad, en el que proteínas como fibrinógeno y factor VII interactúan con el sistema del complemento, mientras que glicoproteínas específicas del embarazo contrarrestan la activación plaquetaria. En paralelo, los neutrófilos aumentan y se activan de forma

basal pero responden menos a estímulos, mientras que las MDSCs refuerzan la inmunosupresión materno-fetal (76).

En cuanto a los monocitos, se observa un incremento, especialmente de los intermedios, con mayor producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-12, aunque también se ha descrito un fenotipo de tolerancia semejante al de la sepsis tardía, con menor expresión de HLA y respuesta atenuada frente a estímulos. Este balance refleja la necesidad de mantener capacidad fagocítica frente a células fetales circulantes, pero a la vez limitar la presentación antigénica que podría desencadenar rechazo. Las células linfoides innatas, en particular las NK, son esenciales en la decidua para la implantación y remodelación vascular. Aunque disminuyen en sangre, algunas subpoblaciones se vuelven más inflamatorias y otras adquieren anergia regulada por receptores como TIM-3, lo que orienta la inmunidad gestacional a un equilibrio entre activación y control (76).

En la inmunidad adaptativa también se evidencian modificaciones sustanciales. Las células T totales disminuyen, pero más que por número, lo relevante es el cambio funcional hacia un sesgo Th2, caracterizado por un entorno antiinflamatorio que favorece la tolerancia materno-fetal. Estrógenos y progesterona participan directamente en esta polarización, reduciendo las respuestas Th1 y potenciando la secreción de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-10. Las células B, por su parte, se reducen en el tercer trimestre y presentan menor capacidad de respuesta, con descensos en B-1 productoras de IgM y aumento de moléculas reguladoras como BAFF, que contribuyen a la implantación. Asimismo, las inmunoglobulinas varían en

el embarazo: la IgG total baja, pero subclases como IgG1 e IgG3 aumentan para transferir anticuerpos al feto. Las células T y B reguladoras, al secretar IL-10, suprimen respuestas Th1 y aseguran tolerancia. Si fallan, como en lupus, aumentan complicaciones; en cambio, enfermedades Th1 como artritis reumatoide suelen mejorar. Así, la gestación es un estado inmunológico a la vez proinflamatorio y tolerogénico (76).

Alteraciones inmunológicas en la preeclampsia

Diversos estudios describen a la PE como el resultado de una alteración con base inmunológica, donde se postula que, debido a la poca tolerancia inmunológica de la madre hacia los antígenos paternos, se desarrolla una regulación alterada de la invasión trofoblástica (77). La disfunción inmunológica en la PE implica una tolerancia inmunitaria materno-fetal deteriorada, caracterizada por una expresión reducida del complejo mayor de histocompatibilidad, una actividad alterada de las células T reguladoras y células asesinas naturales deciduales disfuncionales, lo que conduce a una remodelación vascular inadecuada y contribuye a la fisiopatología del síndrome (56). Además, el reconocimiento inadecuado de antígenos trofoblásticos fetales, posibles respuestas autoinmunes contra los fosfolípidos y un desequilibrio entre los mecanismos oxidativos y antioxidantes, lo que contribuye a la agresión endotelial y a las anomalías de la invasión trofoblástica (78). Se observó además que los linfocitos tienden a presentar un descenso significativo a raíz de estas patologías (77). La intervención del sistema inmune en la invasión del trofoblasto y remodelación de las arterias espirales es dada por células dendríticas,

macrófagos, y natural killers, quiénes se infiltran en la decidua y se congregan cerca de los vasos con endotelio alterado a modo de respuesta. Si bien en una gestación normal los monocitos y neutrófilos aumentan en número, cuando se inicia la respuesta inflamatoria en la PE, este incremento es mayor. Así mismo, aumenta la liberación de inmunocitocinas y sustancias proinflamatorias (79). Por otro lado, la misma situación del embarazo genera un estado de hipercoagulabilidad sistémica que actúa previniendo el sangrado excesivo en el parto y postparto; sin embargo, en cuadro patológicos como la PE, se ha observado una mayor producción y activación de plaquetas que convierten este estado protector a un estado protrombótico (80).

Clasificación de la preeclampsia y preeclampsia severa

La PE se reconoce como un síndrome heterogéneo, con diferentes subtipos. De inicio temprano (en la prematuridad), asociada con mayor disfunción placentaria, restricción de crecimiento fetal y riesgo cardiovascular materno a largo plazo, y PE de inicio tardío (después de 37 semanas), con menor compromiso placentario (39,61). Otros subtipos incluyen PE con o sin restricción de crecimiento y PE posparto (39,61). Además, de acuerdo a la severidad clínica, se clasifica en con y sin severidad (49).

La forma severa se define por la PAD ≥ 110 mmHg o una PAS ≥ 160 mmHg de inicio repentino, independientemente de la presencia de proteinuria. Además, se reconocen como criterios de severidad diversos hallazgos clínicos y de laboratorio, entre ellos cefalea de reciente aparición que no responde a la medicación, alteraciones visuales, edema pulmonar,

insuficiencia renal evidenciada por creatinina sérica $>1,1$ mg/dL o duplicación de su valor basal, así como disfunción hepática con elevación significativa de enzimas. Estos parámetros permiten diferenciar a las pacientes con mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales, y subrayan la necesidad de un diagnóstico y manejo oportuno (81,82).

La PE severa afecta entre el 2% y 8% de las gestaciones, pero presenta mayor riesgo de mortalidad y complicaciones graves como eclampsia, síndrome HELLP, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal y edema pulmonar, mientras que para el feto conlleva menor crecimiento intrauterino, prematuridad y óbito fetal. Cabe resaltar que, la forma de inicio temprano suele presentar peores desenlaces que la de inicio tardío, lo que resalta la importancia del diagnóstico e intervención temprana. Son diversos estudios han identificado factores de riesgo estrechamente vinculados a peores resultados en la PE severa. Entre ellos destacan la edad materna avanzada, embarazos múltiples, uso de técnicas de reproducción asistida, antecedente de trastornos hipertensivos, síndrome HELLP, diabetes gestacional, enfermedades cardiovasculares y autoinmunes como lupus o alteraciones tiroideas (83).

Manifestaciones clínicas de la preeclampsia

La PE es un trastorno multisistémico que, aunque se caracteriza principalmente por la presencia de hipertensión y proteinuria, también puede involucrar el daño a diversos órganos debido a la disfunción endotelial generalizada. Según la teoría de las dos etapas, la enfermedad alcanza la fase clínica cuando el endotelio, distribuido en todo el organismo,

responde con inflamación y alteraciones vasculares, lo que explica la amplia variedad de manifestaciones. Los órganos más afectados incluyen el sistema nervioso central, el cardiovascular, el hígado y los riñones (8,84).

En el sistema nervioso central, la PE puede alterar la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, provocando tanto hipoperfusión como hiperperfusión. Esto genera riesgo de isquemia, edema cerebral y complicaciones neurológicas graves. Entre las manifestaciones destacan cefaleas, alteraciones visuales, convulsiones y cuadros como la encefalopatía preecláptica o el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Además, aunque poco frecuente, la enfermedad puede desencadenar accidentes cerebrovasculares, aumentando el riesgo de secuelas neurológicas a largo plazo (8,85).

En el sistema cardiovascular, la PE constituye un factor de riesgo independiente para enfermedades futuras como insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica, incrementando de dos a cuatro veces la probabilidad de eventos cardiovasculares en mujeres que la han padecido. Este riesgo no solo afecta a la madre, sino también a sus hijos, quienes muestran mayor predisposición a alteraciones cardíacas y metabólicas. Por ello, se recomienda un seguimiento cardiovascular continuo con control de presión arterial, peso y perfil lipídico a lo largo de la vida (8,86).

Por su parte, el hígado también puede verse comprometido, especialmente en casos graves asociados al síndrome HELLP, caracterizado por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia. Otras complicaciones incluyen hígado graso agudo del embarazo, infartos hepáticos e incluso

ruptura hepática, todas con potencial desenlace fatal (8). Estas complicaciones requieren intervención inmediata, ya sea con corticoides, finalización temprana del embarazo o, en casos extremos, trasplante hepático (87).

En cuanto al riñón, este es un órgano altamente vulnerable en la PE debido a la alteración del sistema renina-angiotensina y a factores antiangiogénicos como sFlt-1. Esto provoca proteinuria, disminución del filtrado glomerular e incluso lesión renal aguda. Aunque la función renal suele mejorar tras el parto, el riesgo de enfermedad renal crónica persiste, con un aumento de hasta 12 veces en la probabilidad de desarrollar insuficiencia renal terminal en mujeres con antecedentes de PE. A esto se suman manifestaciones hematológicas como trombocitopenia, gastrointestinales como náuseas y vómitos, y complicaciones por sobrecarga de líquidos, como el edema generalizado o, en casos graves, edema pulmonar (8,88).

Alteraciones laboratoriales en la preeclampsia

Plaquetas

Las manifestaciones hematológicas asociadas con la PE han sido reconocidas desde hace décadas, particularmente las relacionadas con las alteraciones de la función plaquetaria. La evidencia creciente sugiere que la activación plaquetaria juega un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad, ya que contribuye a fenómenos de trombosis, disfunción endotelial e inflamación. Se han investigado diversos marcadores de activación plaquetaria como la P-selectina, el factor plaquetario 4 (PF4) y

Annexin-V, los cuales muestran asociación con la PE. Incluso, estudios han demostrado que los niveles elevados de PF4 antes de la concepción o en etapas tempranas del embarazo incrementan el riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo, lo que indica que la activación plaquetaria puede anteceder al inicio clínico de la enfermedad (89,90).

Existe una necesidad creciente de identificar parámetros plaquetarios simples y de bajo costo que permitan vincular de manera más clara los cambios en las plaquetas con la PE. Entre ellos, el recuento plaquetario ha demostrado ser consistentemente menor en embarazos complicados con PE en comparación con embarazos normotensos (91). Asimismo, el volumen plaquetario medio, que refleja el tamaño y el grado de activación plaquetaria, tiende a elevarse en mujeres con PE. No obstante, se requieren estudios longitudinales mejor diseñados para confirmar el valor predictivo de estos parámetros y establecer su utilidad clínica real en la identificación temprana de la enfermedad (89,92).

La profilaxis con aspirina en dosis bajas es uno de los enfoques preventivos más reconocidos para la PE, y su principal acción terapéutica se dirige precisamente a las plaquetas. La aspirina bloquea la enzima COX-1 y, con ello, inhibe la síntesis de tromboxano A2 (TXA2), un mediador crucial de la activación plaquetaria (93). Sin embargo, la respuesta a la aspirina no es homogénea, pues existe variabilidad en la eficacia, y no todas las pacientes se benefician por igual. En este contexto, resulta esencial identificar marcadores plaquetarios que permitan reconocer a las mujeres resistentes a la aspirina. El análisis de índices plaquetarios, incluido el recuento, podría

ofrecer información sobre la respuesta global al tratamiento, aunque aún no se han estudiado sistemáticamente los cambios inducidos por aspirina en mujeres con alto riesgo de PE (89,93).

Las plaquetas también contienen material genético, como ARN mensajeros (mRNA) y ARN largos no codificantes (lncRNA), cuyo perfil de expresión puede modificarse en respuesta a condiciones locales o sistémicas. Se ha visto que diversas patologías, como la sepsis, el cáncer, la infección por COVID-19 y las enfermedades cardiovasculares, alteran el transcriptoma plaquetario (94). En la PE, identificar qué transcritos difieren de los observados en embarazos saludables puede ofrecer nuevas pistas sobre los mecanismos moleculares que vinculan la activación plaquetaria con la fisiopatología de la enfermedad, abriendo un campo de investigación prometedor en el estudio de la biología plaquetaria durante el embarazo (89).

Finalmente, durante la gestación, las plaquetas maternas pueden acumularse en la placenta e interactuar directamente con los trofoblastos. Una activación exagerada de las plaquetas y la liberación de sus factores contribuyen a modificar el microambiente de la interfase materno-fetal (95). Se postula que estas interacciones influyen en la placentación anormal a través de la trombosis, la angiogénesis placentaria y la remodelación vascular materna. Además, la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias desde las plaquetas adheridas puede generar un entorno inflamatorio en la placenta. A pesar de la relevancia de estos hallazgos, aún no se ha determinado con precisión si el grado de activación plaquetaria en

la placenta y la decidua está modificado de manera específica en la PE, lo que subraya la necesidad de más investigaciones (89,95).

Ácido úrico

El ácido úrico constituye uno de los hallazgos laboratoriales que se vienen investigando con mayor intensidad en el contexto de la PE, dado que se ha documentado su hiperactividad en la placenta de mujeres afectadas por esta patología. Es el producto final del catabolismo de las purinas (adenina y guanina). Normalmente actúa como antioxidante, pero en ausencia de otros compuestos protectores como el ácido ascórbico, puede comportarse como agente oxidante y proinflamatorio (96). Los valores séricos en mujeres no embarazadas suelen encontrarse entre 2.4 y 5.7 mg/dL, en embarazadas sanas no superan los 4 mg/dL, mientras que en mujeres con PE alcanzan en promedio 6.7 mg/dL (97).

El incremento del ácido úrico en gestantes con PE suele anteceder a la aparición de hipertensión y proteinuria, posiblemente por alteración de la función renal, daño endotelial, acidosis e incremento de la actividad de la enzima xantina oxidasa/deshidrogenasa. En la población no gestante, la hiperuricemia se considera un factor de riesgo para hipertensión, enfermedad renal y eventos cardiovasculares. Asimismo, en mujeres embarazadas hipertensas se ha asociado a resultados perinatales adversos (97,98).

Diversos estudios han demostrado que las gestantes con PE presentan concentraciones séricas de ácido úrico superiores a las de aquellas con

embarazos sin complicaciones. Por este motivo, este marcador se ha propuesto no solo para apoyar el diagnóstico de la enfermedad, sino también como herramienta pronóstica. Si bien existe heterogeneidad en los puntos de corte empleados en los diferentes trabajos, el ácido úrico ha mostrado un rendimiento diagnóstico superior al de las pruebas hepáticas, especialmente en casos de PE temprana. Su especificidad puede alcanzar hasta un 95%, aunque su sensibilidad es moderada (60–87%), lo que limita su capacidad para excluir la enfermedad cuando los valores se encuentran dentro del rango de referencia. Además, se ha observado una correlación negativa entre la concentración sérica de ácido úrico al ingreso hospitalario y los días de manejo clínico expectante, lo cual lo convierte en un parámetro útil para predecir un parto inminente y optimizar la atención de estas pacientes (97,99).

Por tanto, el ácido úrico, antes considerado solo un marcador de daño renal, hoy se reconoce como un mediador activo en la fisiopatología de la PE. Sus niveles elevados se asocian con estrés oxidativo, disfunción endotelial, inflamación e insuficiencia renal, y clínicamente se utilizan en el segundo y tercer trimestre para evaluar severidad y desenlaces adversos, especialmente en la PE de inicio temprano. Además, el ácido úrico puede activar el inflammasoma NLRP3, promoviendo la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β e IL-18, lo que exacerba el daño placentario, vascular y renal. Esta evidencia respalda su doble rol como biomarcador pronóstico y potencial diana terapéutica, con estudios experimentales que

muestran beneficios al modular su metabolismo o inhibir la activación del inflamasoma (100).

Perfil lipídico

El perfil lipídico es una de las pruebas de laboratorio más solicitadas en la práctica clínica, ya que permite evaluar el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular asociada a dislipidemias. Estas alteraciones suelen derivar de un trastorno en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. Sin embargo, su interpretación requiere cautela, dado que ciertos incrementos pueden ser secundarios a otras patologías como hipotiroidismo, diabetes mellitus o enfermedad renal. Por ello, es fundamental descartar estas condiciones antes de atribuir los resultados exclusivamente a riesgo cardiovascular (97).

Durante el embarazo, el metabolismo lipídico materno sufre un aumento fisiológico de lípidos para cubrir las demandas fetoplacentarias y hormonales; sin embargo, en mujeres con PE este proceso se exagera, con incrementos significativos de triglicéridos y colesterol total. Un metaanálisis de 74 estudios demostró que la PE se asocia con niveles elevados de colesterol total y no-HDL (lipoproteínas de alta densidad) en el tercer trimestre, subrayando su valor como marcador de riesgo metabólico. Además, la presencia temprana de dislipidemia aterogénica (colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad [LDL] altos junto a HDL bajo) no solo favorece la aparición de PE, sino que también incrementa el riesgo

de hipertensión crónica y de eventos cardiovasculares a largo plazo, vinculando esta alteración metabólica con una mayor carga de enfermedad en etapas posteriores de la vida (97,101).

Triglicéridos

Los triglicéridos representan la segunda fracción lipídica más relevante en la sangre y cumplen un papel central en el metabolismo energético. No obstante, cuando se encuentran en niveles elevados, pueden favorecer el desarrollo de alteraciones cardiovasculares. Su exceso en plasma desplaza al colesterol HDL y contribuye a la formación de partículas LDL más aterogénicas. Estas lipoproteínas enriquecidas en triglicéridos participan en la génesis de placas de ateroma y trombos que obstruyen arterias, incrementando el riesgo de infarto agudo de miocardio. En mujeres embarazadas, los niveles de triglicéridos suelen elevarse como parte del proceso fisiológico de adaptación. Sin embargo, en la PE, este incremento es mucho más marcado y se ha relacionado con resistencia a la insulina, obesidad y mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Su exceso favorece también la formación de placas ateroscleróticas y la disfunción endotelial, factores que contribuyen al compromiso vascular característico de la enfermedad (97,101).

Colesterol y lipoproteínas

Se ha observado que las gestantes con PE presentan dislipidemias caracterizadas por hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y LDL-C bajo, junto con una disminución de las HDL-C. Esta alteración en el perfil

lipídico contribuye al estrés oxidativo y la disfunción endotelial, procesos centrales en el desarrollo de la enfermedad. El desequilibrio en el metabolismo del colesterol no solo afecta la circulación materna, sino también el ambiente placentario, favoreciendo la hipoperfusión, la liberación de factores antiangiogénicos y, en consecuencia, el daño vascular y multiorgánico (102).

En particular, las HDL han cobrado importancia por sus propiedades protectoras durante el embarazo. Además de participar en el transporte reverso de colesterol, las HDL cumplen funciones antiinflamatorias, antioxidantes, antitrombóticas y reguladoras de la función endotelial a través de la producción de óxido nítrico. Estas partículas, heterogéneas en su estructura y composición, contienen apolipoproteínas como apoA-I y enzimas como PON1 y LCAT, que son esenciales para su actividad antioxidante y su maduración. Alteraciones en la composición o función de las HDL pueden comprometer su capacidad de protección vascular y contribuir a la aparición o severidad de la PE, lo que convierte al metabolismo del colesterol, y en particular al papel funcional de las HDL, en un eje central de investigación en esta complicación del embarazo (102).

Por su parte, las lipoproteínas que transportan triglicéridos y colesterol en la sangre, clasificándose en quilomicrones, VLDL, LDL y HDL. Mientras el HDL, sintetizado en el hígado, elimina el exceso de colesterol de los tejidos y lo lleva de regreso al hígado con un efecto protector frente a la aterosclerosis, el LDL lo transporta hacia los tejidos y, en exceso, favorece la formación de placas en las arterias. Un perfil lipídico desfavorable (bajo

HDL y elevados LDL y triglicéridos) se asocia con mayor riesgo cardiovascular, potenciado por factores como obesidad, tabaquismo o hipertensión. En la preeclampsia, estas alteraciones lipídicas contribuyen al daño endotelio-vascular, incrementando complicaciones tanto durante como después del embarazo (97).

Enzimas hepáticas

Las enzimas hepáticas elevadas constituyen un criterio de severidad en la PE, pues reflejan daño orgánico y riesgo de complicaciones maternas graves como hemorragia, necrosis o síndrome de HELLP (103). ACOG establece que un valor de AST o ALT igual o superior a dos veces el límite superior normal justifica la interrupción del embarazo para evitar progresión del cuadro. Sin embargo, los puntos de corte utilizados provienen más de consenso de expertos que de evidencia sólida, por lo que existe debate sobre cuál es el umbral real a partir del cual el riesgo materno supera al neonatal (104).

Los estudios muestran que las pacientes con enzimas hepáticas por encima de este umbral suelen presentar mayor frecuencia de parto pretérmino y desenlaces neonatales adversos, pero sin incremento significativo en los resultados maternos graves cuando se ajusta por la edad gestacional al nacimiento. Esto sugiere que las complicaciones neonatales observadas no se deben directamente a la alteración hepática, sino a la necesidad de finalizar tempranamente la gestación como medida preventiva. De este modo, el parto prematuro iatrogénico sería el factor que explica la mayor morbilidad neonatal en este grupo (104).

En conclusión, la elevación de AST y ALT es una señal clínica importante para indicar la terminación del embarazo en la PE severa, pues permite proteger a la madre de complicaciones potencialmente fatales. No obstante, su impacto en los desenlaces maternos parece limitado, mientras que la morbilidad neonatal se relaciona principalmente con la prematuridad. Esto plantea la necesidad de seguir investigando valores críticos más precisos que ayuden a equilibrar la seguridad materna con la reducción de nacimientos pretérmino y sus consecuencias en el recién nacido (104).

Diagnóstico de la preeclampsia

Crterios diagnóstico de la preeclampsia

Los criterios dados por guías internacionales ampliamente aceptados no sólo incluyen la medición de la presión arterial, también hacen referencia a la presencia de trombocitopenia menor de $100.000 \times 10^9/L$, incremento de la creatinina por encima de 1.1 mg/dl o de las transaminasas. Sugieren, además, síntomas y signos clínicos como edema pulmonar, escotomas, fotopsias, dolor abdominal, trastornos del sensorio, cianosis y/o anuria (105). La evolución de los criterios de diagnóstico de la PE por parte de la OMS y el ACOG refleja un cambio significativo en la comprensión de esta compleja condición.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la PE requiere la integración de diversas pruebas clínicas y de laboratorio que permiten confirmar la presencia de la enfermedad, establecer su severidad y evaluar el impacto en la función materna y fetal. Las pruebas diagnósticas se dividen en rutinarias, complementarias bajo condiciones específicas y no rutinarias de carácter especializado, cada una con un rol distinto en la evaluación integral de la gestante (106).

Las pruebas de rutina incluyen, en primer lugar, la medición seriada de la presión arterial, considerando tanto la presión sistólica como la diastólica. Paralelamente, se realizan estudios de orina para valorar la presencia de proteinuria. Entre ellos se incluyen el cálculo de la relación proteína/creatinina en una muestra aislada, la cuantificación de proteínas en una recolección de orina de 24 horas (considerada el estándar más preciso), la medición de proteínas en una muestra aleatoria de orina y, en entornos clínicos, la detección cualitativa mediante tiras reactivas (dipstick). Además, dentro del hemograma completo se presta especial atención al recuento plaquetario, ya que la trombocitopenia es un criterio de severidad. También se solicita la determinación de creatinina sérica, con el fin de identificar compromiso renal, y pruebas de función hepática, que incluyen AST, ALT y bilirrubinas (106).

En presencia de síntomas específicos o hallazgos anormales, se solicitan pruebas adicionales. Dentro de ellas destacan la determinación de lactato deshidrogenasa, útil en casos de sospecha de síndrome HELLP. Para pacientes con dolor epigástrico o abdominal, o con disfunción hepática, pueden añadirse estudios como glucosa, amilasa, lipasa y amonio, que

ayudan a descartar diagnósticos diferenciales. En situaciones con trombocitopenia marcada, definida como un conteo plaquetario menor a 50,000/microL, o cuando se observan esquistocitos en el frotis periférico junto a manifestaciones neurológicas y tiempos de coagulación normales, se recomienda investigar con estudios de ADAMTS13 para descartar púrpura trombótica trombocitopénica. También se solicitan pruebas de coagulación básicas, como tiempo de protrombina (PT), tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y niveles de fibrinógeno, dado que alteraciones en la coagulación pueden acompañar las formas graves (106,107).

Finalmente, existen pruebas no rutinarias que tienen un creciente interés en investigación y en algunos contextos clínicos avanzados. Estas incluyen la medición de marcadores angiogénicos y antiangiogénicos en suero, plasma y orina. Entre los más utilizados están el receptor soluble tipo fms de la tirosina quinasa-1 (sFlt-1), con propiedades antiangiogénicas, y el factor de crecimiento placentario (PlGF), marcador angiogénico. La interpretación de sus valores absolutos y, especialmente, de sus relaciones (ratios), se ha mostrado útil para diferenciar PE de otros trastornos hipertensivos del embarazo y para predecir la evolución de la enfermedad. Sin embargo, su disponibilidad suele estar limitada a centros especializados y no forman parte del cribado rutinario en la mayoría de sistemas de salud (106,108).

Manejo de la preeclampsia

Toda paciente con PE o hipertensión severa debe ser evaluada y manejada inicialmente en hospital; sin embargo, existen casos cuidadosamente seleccionados (hipertensión no severa y sin daño de órgano) en los que

pueden continuar con seguimiento ambulatorio estrecho, idealmente con contacto diario, HBPM y fácil acceso a vigilancia materno-fetal. La cifra de la presión arterial por sí sola no estratifica el riesgo inmediato, pero con $\geq 160/110$ mmHg se requiere tratamiento urgente en un entorno monitorizado y disponibilidad para parto emergente. No hay evidencia para indicar reposo estricto (riesgo tromboembólico) y el ejercicio está contraindicado en hipertensión no controlada y en PE (109).

En cuanto a la terapia antihipertensiva, magnesio y fluidos, se trata la hipertensión durante el embarazo en todos los trastornos hipertensivos; la hipertensión severa ($\geq 160/110$) se trata de forma urgente, pero para hipertensión no severa se puede usar metildopa, labetalol o nifedipino VO como primera línea. Para crisis/urgencia, el nifedipino VO, labetalol (VO/IV) o hidralazina IV (eficacia comparable; nifedipino suele actuar más rápido), y se debe evitar IECA/ARA II tras confirmar embarazo. Por su parte, la expansión de volumen no se recomienda rutinariamente. El sulfato de magnesio está indicado en eclampsia (prevención de recurrencia) y en PE con proteinuria y hipertensión severa o síntomas/signos neurológicos, siguiendo esquemas de carga 4 g IV y mantenimiento 1 g/h (o régimen IM combinado), con monitorización de toxicidad y uso de gluconato de calcio si es necesario (109).

Se indicará el parto en cualquier edad gestacional ante complicaciones como eclampsia, hipertensión severa refractaria pese a 3 fármacos, edema pulmonar, trombocitopenia progresiva o $< 50 \times 10^9/L$, creatinina o transaminasas en ascenso, hematoma/rotura hepática, DPPNI con

compromiso materno/fetal, estado fetal no tranquilizador o óbito. Entre viabilidad y 33+6 semanas, se debe considerar manejo expectante solo en centros con capacidad materno-neonatal avanzada; entre 34+0 y 36+6, se debe discutir la inducción; a $\geq 37+0$, se debe recomendar nacimiento. Asimismo, se debe administrar corticoides antenatales si se anticipa el parto <34+0 semanas y entre 34+0–36+6 en PE seleccionadas sin diabetes y sin cursos previos. Cabe mencionar que, actualmente no hay terapias curativas de PE más allá del parto programado (109,110).

Cabe destacar que, el modo de parto se elige según la estabilidad materno-fetal y la condición cervical: un puntaje de Bishop favorable aumenta la probabilidad de éxito en la inducción, mientras que un cuello desfavorable se asocia con mayor riesgo de cesárea. La evidencia respalda que la programación de la finalización reduce complicaciones maternas graves, aunque aumenta ingresos neonatales por prematuridad sin empeorar la salud a largo plazo del recién nacido (110).

Consecuencias sistémicas de la preeclampsia

La PE produce un daño multisistémico principalmente mediado por disfunción endotelial. El endotelio materno, expuesto a factores liberados por la placenta, pierde su capacidad de regular el tono vascular, la producción de óxido nítrico, así como los mecanismos anticoagulantes y fibrinolíticos. Esto genera vasoconstricción, hipertensión y congestión venosa, afectando órganos como corazón y riñones. Los hallazgos en el Doppler de arterias uterinas muestran con frecuencia flujos anormales en la PE temprana debido a una remodelación incompleta de las arterias espirales,

lo que ocasiona hipoperfusión y daño placentario. En la PE tardía, en cambio, se observa con mayor frecuencia una alteración endotelial materna asociada a comorbilidades previas, aunque estudios recientes sugieren que también existe disfunción placentaria desde etapas tempranas del embarazo (111).

En el ámbito pulmonar, el edema pulmonar en la PE es una complicación poco frecuente (0.6–0.7%) pero de alta morbilidad y mortalidad, que puede presentarse tanto en el periodo anteparto como posparto. Su origen es multifactorial e involucra aumento de la permeabilidad vascular por daño endotelial y menor presión coloidosmótica, disfunción diastólica y aumento de la resistencia vascular, además de factores iatrogénicos como el uso de corticoides, tocolíticos, sulfato de magnesio y la sobrecarga de fluidos intravenosos, que se agrava con la retención renal de sodio y agua. Aunque infrecuente, su gravedad exige comprender mejor su fisiopatología y evitar intervenciones que incrementen el riesgo (112).

En el riñón, la lesión endotelial se manifiesta como endoteliosis glomerular, con reducción de la filtración glomerular y proteinuria. Esta última se debe a la acción del sFLT1, que altera proteínas clave del diafragma de hendidura de los podocitos, provocando su disfunción. El hígado también es un órgano crítico: la microangiopatía y la reducción de factores angiogénicos llevan a inflamación, necrosis isquémica y elevación de transaminasas. Cuando esta afectación se combina con hemólisis y trombocitopenia, se configura el síndrome HELLP, que puede evolucionar a coagulación intravascular diseminada, aumentando considerablemente el riesgo vital (111,113).

Por otro lado, las complicaciones neurológicas representan otro eje fundamental de riesgo en la PE y eclampsia. Estas incluyen convulsiones, ceguera cortical, eventos isquémicos o hemorrágicos, así como síndromes de encefalopatía reversible. Su aparición se relaciona con la alteración de la autorregulación cerebral, la permeabilidad aumentada de la barrera hematoencefálica y la disfunción neurovascular (111,114). Finalmente, en el feto, la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se asocia con la falla en la invasión trofoblástica y la remodelación arterial, que llevan a hipoxia y déficit nutricional. En la PE tardía, la RCIU suele acompañarse de placentas más pequeñas y con mayor grado de anomalías vasculares. La vigilancia fetal intensiva mediante ecografía y Doppler es clave para reducir el riesgo de morbilidad, aunque en contextos de bajos recursos se recurre a métodos más básicos como monitoreo de frecuencia cardíaca fetal y proteinuria materna (111,115).

4.2 Biomarcadores en la preeclampsia

La PE tiene un alto impacto en la salud materno infantil, debido a que es una causa mayor de morbilidad y mortalidad materna, que tiene como única “cura” el parto, lo que a su vez impulsa la prematuridad y complicaciones neonatales. Dado su elevada importancia, existe gran interés en encontrar biomarcadores predictivos que habiliten su diagnóstico precoz, vigilancia dirigida y oportunidad de parto. Pues, identificar a mujeres de alto riesgo en etapas tempranas permite actuar de manera oportuna para reducir la incidencia de PE y parto pretérmino; y en gestaciones tardías, la

estratificación ayuda a decidir un parto planificado, lo que reduce morbilidad materna (116,117).

Las nuevas pruebas deben estratificar el riesgo para orientar la frecuencia de controles y el momento del parto. Se sabe que la capacidad predictiva de dichas pruebas mejora cerca del inicio de la enfermedad, evidencia de ello es que diversos marcadores para PE a término rinden mejor si se toman tardíamente. Asimismo, la presión arterial sirve como tamiz, pero su capacidad predictiva es modesta. Por otro lado, la selección por factores clínicos (NICE/ACOG) es aplicable y sin costo, pero su sensibilidad es limitada para PE pretérmino y se torna aún peor para la global (116).

En el primer trimestre, se ha creado un algoritmo en el cual se combina características maternas, presión arterial media, Doppler de arterias uterinas y PIGF, el cual mejora la detección de PE pretérmino, duplicando la de guías clínicas, y aumenta la adherencia a aspirina, reduciendo casos, costos y carga de prematuridad. Varias sociedades lo recomiendan, aunque su adopción no es universal por requerir ecografía especializada y dosaje de PIGF. Pese a su valor, la mayor carga de enfermedad es de inicio tardío; por ello, este enfoque no predice ni previene la mayoría de casos, dejando una necesidad no cubierta en gestaciones avanzadas (116,118).

En el tercer trimestre, ante sospecha clínica, el cociente sFlt-1:PIGF ≤ 38 descarta con alto valor predictivo negativo la aparición en una semana (<37 sem), evitando internaciones innecesarias; con >38 , su capacidad para “confirmar” es solo moderada. PIGF aislado también triagea: <100 pg/mL (<35 sem) predice necesidad de parto en dos semanas con alta

sensibilidad/NPV y acorta tiempo a diagnóstico, reduce eventos maternos y costos; pero requiere rangos ajustados por edad gestacional y no sirve como cribado poblacional. Globalmente, sFlt-1:PIGF y PIGF rinden de forma similar para PE pretérmino sospechada (116,118,119). Aunque los algoritmos del primer trimestre han mejorado la predicción de preeclampsia, aún no existe una prueba universal confiable para identificar la PE a término. Una herramienta eficaz permitiría reducir controles en gestantes de bajo riesgo y concentrar recursos en las de alto riesgo con medidas preventivas. Mientras tanto, el estándar sigue siendo el control frecuente con medición de presión arterial (116,118,119).

Con este fin, actualmente, existen diversos investigadores que exploran biomarcadores derivados de órganos implicados (placenta y endotelio), y enfoques “ómicos” (epigenética, transcriptómica, GWAS, proteómica, metabolómica). Hallazgos recientes (p. ej., 4-hidroxiglutamato) se muestran promisorios, pero exigirán validación externa. Cabe resaltar que, metodológicamente, los estudios predictivos requieren grandes cohortes prospectivas con muestreos por edad gestacional; el uso de muestras de conveniencia en enfermedad establecida identifica candidatos, pero rara vez se traduce en alta capacidad predictiva semanas antes del inicio (116,120,121).

Por otro lado, los ARNs y proteínas placentarias, y los marcadores endoteliales (miRNAs vasculares, ADMA, endotelina-1, VCAM-1, endocán) muestran alteraciones en PE, aunque de forma aislada tienen rendimiento predictivo limitado. Sin embargo, al combinarse (por ejemplo,

sFlt-1/PlGF con GDF-15, ADMA o presión sistólica) mejoran la sensibilidad y especificidad. La estrategia más prometedora es integrar paneles multimarcador placentarios y endoteliales, con validación estandarizada, para optimizar la predicción y estratificación de riesgo en la enfermedad.(116,122).

Biomarcadores de origen biológico-molecular

- *Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)*

Es una glicoproteína producida por el trofoblasto, cuya función principal es modular la señalización de IGF al escindir IGFBP-4, favoreciendo el crecimiento placentario y fetal. Su concentración sérica es baja en etapas tempranas del embarazo y aumenta progresivamente hasta el tercer trimestre. Estudios han mostrado que valores bajos de PAPP-A se asocian con placentación anómala y mayor riesgo de PE, especialmente en formas de inicio temprano. Sin embargo, de manera aislada, su sensibilidad y especificidad para predecir la enfermedad son limitadas (123).

Actualmente, el interés en PAPP-A radica en su inclusión dentro de algoritmos multimarcador de cribado. El modelo propuesto por la Fetal Medicine Foundation (FMF) combina factores maternos, presión arterial media, Doppler de arterias uterinas, niveles de PlGF y PAPP-A, mejorando significativamente la capacidad de predicción de PE en comparación con los criterios tradicionales (p. ej., NICE). Este algoritmo ya ha sido validado y aprobado por la FIGO, mostrando que

la integración de PAPP-A con otros biomarcadores angiogénicos aporta un valor adicional para la identificación temprana de gestantes en riesgo (123).

- ***Factor de crecimiento placentario (PlGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)***

PlGF y VEGF son factores proangiogénicos clave en la gestación: PlGF favorece la angiogénesis temprana y la invasión trofoblástica, mientras que VEGF mantiene la función endotelial en órganos críticos; ambos son neutralizados por sFlt-1, cuyo aumento en la PE reduce sus fracciones libres y agrava la disfunción endotelial. Bajo PlGF y alto sFlt-1 se asocian a mayor severidad y son detectables desde el primer trimestre, siendo la razón sFlt-1/PlGF una herramienta clínica de alto valor predictivo para confirmar o descartar PE, con aplicaciones en diagnóstico y triaje, especialmente en casos sospechosos de forma pretérmino (122,124).

- ***Tirosina quinasa 1 soluble similar a FMS (sFlt-1)***

sFlt-1 es una variante soluble del receptor Flt-1/VEGFR-1 que actúa como “trampa” para PlGF y VEGF, inhibiendo su unión a receptores de membrana y promoviendo disfunción endotelial (125). El sFlt-1, producido por la placenta, se eleva hasta cinco veces en la PE, incluso antes de la hipertensión y proteinuria, con perfiles distintos en formas tempranas y tardías. Al bloquear VEGF/PlGF, causa disfunción

endotelial, vasoconstricción y proteinuria, por lo que es un biomarcador central en paneles diagnósticos y de estratificación de riesgo (122,125).

- ***Óxido nítrico derivado del endotelio (NO)***

El NO es un vasodilatador endotelial con funciones en angiogénesis, regulación del tono vascular y agregación plaquetaria. VEGF/PIGF/TGF- β activan la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), promoviendo la síntesis de NO a partir de L-arginina y manteniendo la homeostasis vascular. Este eje favorece la perfusión uteroplacentaria y la integridad del endotelio. En la PE, el exceso de sFlt-1 y sEng bloquea estas vías, reduce la producción de NO y provoca hipertensión, resistencia vascular y daño renal con proteinuria, constituyendo un mecanismo central de la enfermedad (122,126).

- ***Proteína placentaria 13 (PP-13)***

PP-13 (galectina placentaria) es una proteína fetoplacentaria específica (≈ 32 kDa, homodímero) sintetizada en el sincitiotrofoblasto. Su dominio de reconocimiento de carbohidratos (β -galactósidos) interviene en implantación, tolerancia inmunitaria materno-fetal, invasión trofoblástica y remodelado vascular, procesos esenciales para una placentación adecuada. Puede unirse a β -actina en trofoblasto, facilitando migración e induciendo prostaciclina necesarias para la remodelación de arterias espirales (122). En embarazos normales, el PP-13 sérico aumenta del primer al tercer trimestre. Niveles reducidos en el primer trimestre se asocian con mayor riesgo de PE, especialmente de

inicio temprano, y se han descrito también descensos en la expresión de su mRNA en PE (122). Aunque los resultados de sensibilidad/especificidad varían entre estudios, la combinación de PP-13 con Doppler de uterinas y otros marcadores (p. ej., PIGF) puede elevar la tasa de detección hasta niveles clínicamente útiles para cribado temprano (127).

- ***Factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF15)***

El GDF-15, miembro de la familia TGF- β , se produce en la placenta y se incrementa ante el estrés tisular, lesión e inflamación, con funciones cardioprotectoras descritas. Sus concentraciones aumentan con la edad gestacional y muestran disregulación en PE, particularmente con incrementos modestos alrededor de las semanas 30–34 en mujeres que desarrollarán la enfermedad (122,128). Sin embargo, los hallazgos son heterogéneos (sin cambios, descenso o aumento según series), lo que limita su utilidad como marcador aislado para predicción individual (122). Sin embargo, cuando se combina con sFlt-1 y PIGF, el GDF-15 podría ser prometedor para la predicción de preeclampsia (129).

- ***Una desintegrina y metaloproteasa 12 (ADAM-12)***

ADAM-12 es una glicoproteína placentaria multimodular con actividades de adhesión y proteólisis, clave para migración e invasión trofoblástica y, por tanto, para el desarrollo placentario y fetal. Su isoforma secretada (ADAM-12-S) escinde IGFBP-3, potenciando la biodisponibilidad de IGF-I/II; aparece en suero materno desde el primer

trimestre y aumenta con la gestación (122). En PE, varios estudios han reportado concentraciones séricas menores de ADAM-12 respecto a embarazos normales, pero con eficiencia predictiva modesta. En combinación con otros marcadores (PAPP-A, β -hCG, PIGF), su rendimiento global sigue siendo limitado (tasas de detección discretas), por lo que hoy se considera un complemento dentro de algoritmos, más que un predictor principal (122,130).

- ***Gonadotropina coriónica humana beta (β -hCG)***

La hCG (subunidades α/β) es secretada por el trofoblasto; alcanza su pico a las 8–10 semanas y luego desciende hasta una meseta en el segundo trimestre. Una hCG baja temprana puede reflejar invasión trofoblástica deficiente, retraso de implantación y desarrollo placentario subóptimo, factores vinculados a mayor riesgo de PE (122). No obstante, los datos son inconsistentes, ya que existen estudios que relacionan hCG/ β -hCG elevadas en segundo trimestre con mayor riesgo de PE, otros no encuentran asociación significativa, y mediciones únicas en etapas tempranas muestran baja sensibilidad para predicción individual. En consecuencia, β -hCG por sí sola no es un buen biomarcador predictivo de PE, aunque puede aportar información dentro de asociado con otros (122,131).

- ***Inhibina Alfa (Inhibina-A)***

Inhibina-A, hormona placentaria de la familia TGF- β , participa en diferenciación y proliferación del trofoblasto, implantación y

decidualización endometrial. Sus niveles presentan un primer pico a las 8–10 semanas, se estabilizan entre 14–30 y aumentan de nuevo en el tercer trimestre hasta el parto. Concentraciones elevadas de inhibina-A se asocian a PE, probablemente como respuesta a invasión/proliferación trofoblástica anómalas y a reparación de daño isquémico en la placenta. Aunque puede ser útil para detección, su sensibilidad como predictor aislado es baja; por ello, se recomienda su uso combinado con otros biomarcadores y parámetros clínicos para mejorar la capacidad de cribado (122,132).

- ***Endoglina soluble (sEng)***

sEng es la forma soluble de endoglina (co-receptor de TGF- β 1/ β 3) expresada en endotelio y trofoblasto; actúa como factor antiangiogénico, inhibiendo la señal de TGF- β y la activación de eNOS, lo que reduce vasodilatación y altera la homeostasis vascular. En PE, sEng interfiere con la vía de TGF- β de forma análoga a cómo sFlt-1 neutraliza VEGF/PlGF, favoreciendo hipertensión y aumento de permeabilidad vascular (122). Sus niveles séricos están aumentados en PE y correlacionan con severidad: se han descrito incrementos de 3–10× frente a controles según el fenotipo (leve, severo, HELLP). sEng puede elevarse antes de los síntomas y, junto con sFlt-1, potenciar un fenotipo PE severo (incluida restricción del crecimiento) en modelos animales. Por ello, sEng es un candidato robusto para predicción temprana y estratificación de riesgo, especialmente integrado en paneles con sFlt-1/PlGF (122,133).

La importancia de estos biomarcadores se refleja en ensayos como el ASPRE, que integró factores maternos, MAP, UTPI, PAPP-A y PIGF en el cribado del primer trimestre, y posteriormente aleatorizó a las pacientes de alto riesgo a recibir aspirina (150 mg) o placebo. El ensayo mostró una reducción del 62% en la incidencia de PE pretérmino en el grupo tratado, lo que llevó a que las guías internacionales añadieran marcadores biofísicos y moleculares al cribado inicial basado únicamente en factores maternos. En conjunto, la incorporación de biomarcadores como PIGF, PAPP-A y la relación sFlt-1/PIGF ha abierto la puerta hacia un enfoque más personalizado, con un potencial significativo para optimizar la predicción y prevención de la PE en la práctica clínica (119).

Biomarcadores hematológicos de inflamación sistémica

Los cambios inmunológicos e inflamatorios que se presentan durante la PE pueden ser evaluados a través de biomarcadores hematológicos que permitan monitorizar el avance hacia estadios más severos de la enfermedad de una forma rápida y confiable (36). Algunos de estos marcadores son los índices plaquetas/linfocitos (IPL), INL, el ancho de distribución de glóbulos rojos, el volumen medio plaquetario, entre otros (28).

Se ha observado que el INL evidencia el equilibrio existente entre los agentes activadores de la inflamación y sus reguladores, esencialmente por la conexión que logra entre las células del sincitiotrofoblasto y el endotelio vascular, actores principales en el proceso inflamatorio durante la PE, del mismo modo, un subconjunto de neutrófilos inhibe la producción de linfocitos T, razón por la cual sus valores se mostrarían bajos en este

proceso; mientras que otras subunidades perpetúan la cascada inflamatoria mediante la liberación de interleucinas como la 1,6 y 8 y factor de necrosis tumoral, óxido nítrico y especies reactantes de oxígeno, causando a su vez mayor daño endotelial (27).

En el estudio del IPL se debe aclarar que su utilidad radica en ser un predictor de PE, a pesar de que se vea contradictorio que en una patología como esta donde se presenta un cuadro de trombocitopenia, este índice se presenta elevado. Esto es debido a que antes de que se desencadene la activación plaquetaria, las plaquetas responden a la sobreproducción de citoquinas y el proceso de isquemia que se viene desarrollando, lo que permite un pequeño margen para su detección (30).

Índice de immuno-inflamación sistémica (IIS)

Si bien los índices anteriores podían predecir por sí mismos la aparición de PE, su certeza no era suficiente, por ello se vio la necesidad de utilizar nuevos biomarcadores con un mayor grado de potencia de predicción. El IIS es un marcador innovador e integrador propuesto en 2014, que relaciona de manera más confiable a los neutrófilos, plaquetas y linfocitos debido a su participación esencial dentro de la respuesta inmunológica-inflamatoria de los pacientes, incluso es considerado como la unión de los índices INL e IPL (134,135).

La fórmula consiste en la multiplicación del número absoluto de plaquetas por la relación entre los valores absolutos de neutrófilos sobre los linfocitos (136). Un valor aumentado de este índice indicaría un proceso inflamatorio intenso con una respuesta inmune débil que se refleja en los valores aumentados de neutrófilos y plaquetas, contrariamente a los de los linfocitos (137). En estudios anteriores, se encontró un punto de corte de $1600 \times 10^9/L$, pero hasta la fecha no se ha establecido un valor fijo como se ha hecho con otros índices (138).

Descrito inicialmente como herramienta útil en oncología para predecir el avance tumoral, metástasis y mortalidad (135); el índice IIS ha recibido mucha atención en la literatura médica (139). El concepto que sustenta su utilidad se basa en el papel fundamental que desempeñan los neutrófilos, los linfocitos y las plaquetas en numerosos procesos inflamatorios (139). Ha sido utilizado como marcador de mortalidad en diferentes enfermedades infecciosas (140) y actualmente, para la evolución clínica en COVID 19 (141). A continuación, se desarrollan las aplicaciones del IIS en los diferentes campos de la medicina:

- **Enfermedad cardiovascular (ECV).**

El IIS desempeña un papel destacado en la predicción y asociación con la ECV. Los resultados de diferentes estudios mostraron que un incremento en los niveles de IIS se relaciona de manera significativa con un mayor riesgo de ECV global y de sus principales subtipos, los cuales son la cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y falla cardíaca. Si bien la relación es no lineal, con un patrón en forma de U, lo que

significa que tanto valores bajos como muy altos del índice se asociaron con un aumento en el riesgo de enfermedad. En cuanto a su valor predictivo, el IIS presenta el mayor poder discriminativo para ECV e isquemia cardiaca, superando a los biomarcadores clásicos y a la mayoría de los índices derivados. Aunque en el caso de accidente cerebrovascular el IPL resultó más útil como predictor y para falla cardíaca el conteo de linfocitos mostró mejor capacidad, el IIS mantuvo asociaciones consistentes y clínicamente relevantes, posicionándose como uno de los indicadores más sólidos (142).

En comparación con otros biomarcadores, los clásicos como el conteo de neutrófilos, monocitos, linfocitos y la proteína C reactiva (PCR) mostraron asociaciones claras con la ECV, aunque con un comportamiento más lineal y menor poder predictivo. El INL presentó un mejor rendimiento que el conteo simple de neutrófilos, pero sin alcanzar la capacidad discriminativa del IIS. El IPL mostró una relación en forma de U y fue el mejor predictor para accidente cerebrovascular, aunque no superó al IIS en ECV global ni en isquemia cardiaca. Finalmente, el LMR se asoció de forma negativa con el riesgo de ECV, ya que valores bajos indicaron mayor riesgo, aunque con menor capacidad predictiva que otros índices derivados (142).

En conjunto, existe evidencia de que el IIS ofrece una visión más integral al combinar información de neutrófilos, plaquetas y linfocitos, reflejando mejor el equilibrio entre la inmunidad innata y adaptativa. Esto explica por qué se posiciona como el biomarcador derivado con

mayor utilidad para la predicción de riesgo cardiovascular, especialmente en el caso de ECV global y cardiopatía isquémica, superando de forma consistente a los biomarcadores individuales y a la mayoría de los índices alternativos (142).

- **Diabetes mellitus tipo 2**

El IIS junto con otros marcadores derivados del hemograma, ha cobrado importancia en el estudio de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) debido al papel que juega la inflamación crónica de bajo grado en la resistencia a la insulina, el deterioro de las células beta pancreáticas y la aparición de complicaciones vasculares. Estos índices incluyen el INL, la relación derivada INL (dINL), el IPL, el ILM, el IIS propiamente dicho, el índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRI) y el índice agregado de inflamación sistémica (AIS). Todos ellos se calculan a partir de parámetros obtenidos en un hemograma rutinario, lo que los convierte en herramientas accesibles, reproducibles y de bajo costo para la práctica clínica (143).

Al ser capaz de reflejar de manera integral el estado inflamatorio e inmune del organismo, son diversos los estudios que sugieren su vínculo con la diabetes. Uno de ellos analizó 7 877 adultos mayores de 20 años, con un valor promedio de IIS de 524.91 ± 358.90 y una prevalencia de diabetes del 16.07%. El análisis de regresión multivariada ponderada mostró una asociación positiva significativa entre el IIS y la diabetes (OR=1.04; IC95%: 1.02–1.06; p=0.0006), indicando que un aumento del índice se relaciona con mayor probabilidad de presentar la

enfermedad. Esta asociación se mantuvo estable tras los ajustes y no fue modificada por factores como edad, sexo, IMC, ejercicio, hipertensión o tabaquismo, sugiriendo que el IIS podría constituir un marcador útil en la evaluación de la DM2 (144).

- **Enfermedades autoinmunes**

El IIS se ha consolidado como un biomarcador útil en diversas enfermedades autoinmunes, ya que integra el recuento de neutrófilos, plaquetas y linfocitos, reflejando el equilibrio entre inflamación y regulación inmune. En artritis reumatoide (AR), niveles elevados de IIS se correlacionan con la actividad de la enfermedad, los puntajes clínicos y permiten diferenciar estados activos de remisión. Además, se ha demostrado que un IIS más bajo antes del inicio de terapias biológicas predice mejor respuesta a inhibidores de TNF- α , lo que lo convierte en una herramienta de estratificación y seguimiento terapéutico (145,146).

En espondiloartritis, el IIS ha mostrado correlación con la actividad inflamatoria medida tanto por índices clínicos (BASDAI, DAPSA) como por hallazgos de imagen, lo que lo posiciona como un marcador de inflamación sistémica y sinovial. En pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, los valores de IIS disminuyen significativamente tras la terapia biológica (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-12/23), evidenciando su valor como indicador de respuesta al tratamiento. Además, en PsA se han propuesto puntos de corte (≈ 800) que permiten discriminar la enfermedad activa, con alta sensibilidad y especificidad. Esto respalda

su uso como marcador complementario para monitorizar tanto la evolución como la eficacia terapéutica (145).

En lupus eritematoso sistémico (LES), el IIS se ha correlacionado de manera consistente con la actividad global de la enfermedad, mostrando gran capacidad discriminativa para brotes moderados y severos. Además, ha sido útil en predecir complicaciones específicas, como la nefritis lúpica, donde un IIS más alto se asocia a mayor proteinuria y daño renal, y en el embarazo con LES, donde niveles elevados en el primer trimestre se relacionan con resultados adversos como parto pretérmino y pérdida fetal. Aunque su naturaleza inespecífica limita su uso como único marcador, el IIS representa un índice accesible y económico que complementa a los biomarcadores clásicos (anti-dsDNA, C3, C4), y que, con validación prospectiva, puede incorporarse en modelos multiparamétricos de monitoreo clínico (118,145).

- **Osteoporosis**

Está caracterizada por la pérdida de densidad y masa ósea y la alteración de la microestructura del hueso, lo que favorece fracturas que generan alta morbilidad y mortalidad en adultos mayores. Aunque la densitometría ósea es el estándar diagnóstico, su costo limita su uso en tamizaje poblacional, lo que ha impulsado la búsqueda de biomarcadores accesibles. Por lo que, se ha propuesto el IIS como un indicador del estado inflamatorio e inmune del organismo. Dado que la inflamación crónica participa en la resorción ósea, valores elevados de SII se han asociado a un mayor riesgo de osteoporosis, especialmente

en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores. Es así como, un estudio encontró que, los adultos mayores con osteoporosis presentaban un IIS significativamente más alto que los controles, y que el riesgo aumentaba de forma progresiva con el incremento del índice. Se estableció un punto de corte óptimo de 530.09, sugiriendo que mantener valores de SII por debajo de este umbral podría asociarse a un menor riesgo de osteoporosis (147).

- **Neoplasias hematológicas**

Las neoplasias hematológicas, como leucemias, linfomas y mieloma múltiple, son un grupo heterogéneo de cánceres cuya supervivencia global sigue siendo variable pese a los avances terapéuticos, ya que depende de factores biológicos, comorbilidades y respuesta al tratamiento. En este contexto, la inflamación sistémica y la disfunción inmune juegan un papel central en la progresión tumoral, por lo que marcadores derivados del hemograma como el IIS, INL, el IPL y el valor pan-inflamatorio inmune (PIV) han emergido como indicadores accesibles y de bajo costo con potencial pronóstico. Estos reflejan el balance entre inflamación e inmunidad, han demostrado asociación con peor supervivencia en tumores sólidos y, de manera creciente, en cánceres hematológicos, donde la inmunorregulación ya está alterada por la propia enfermedad; sin embargo, su uso clínico aún requiere mayor validación en escenarios reales y estudios prospectivos para integrarlos en la estratificación de riesgo y la planificación personalizada del tratamiento (148).

- **Enfermedad renal crónica**

El IIS es un indicador de inflamación sistémica que puede captar mejor el estado inmunoinflamatorio global en comparación con índices tradicionales. Por lo que se ha encontrado que este marcador presenta un desempeño discriminativo muy alto para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) infectados con COVID-19, siendo comparable al INL, que es uno de los índices más usados. En el análisis, un valor de corte ≥ 1180.5 se asoció con sensibilidad del 67.5% y especificidad del 79.6% para predecir mortalidad hospitalaria. El AUC del IIS fue de 0.811, lo que confirma su valor como predictor confiable (149).

A diferencia de otros marcadores, el IIS se mostró tan poderoso como el INL para identificar pacientes con mayor riesgo de muerte, y superior al IPL, que, aunque estuvieron elevados en pacientes fallecidos, tuvieron menor capacidad predictiva. Esto confirma que el IIS puede integrarse como un biomarcador clave para la estratificación del riesgo en esta población. Finalmente, el IIS es fácil de calcular a partir de un hemograma rutinario, económico y aplicable en cualquier hospital, lo que lo convierte en una herramienta práctica para la identificación temprana y el manejo oportuno de pacientes con ERC y COVID-19 en riesgo de peor supervivencia (149).

- **Cáncer colorrectal**

Entre el 5 y 10% de los pacientes con cáncer colorrectal desarrollan metástasis peritoneales sincrónicas, asociadas a peor pronóstico y menor

supervivencia que otros sitios metastásicos, lo que hace esencial identificar marcadores pronósticos que guíen el manejo terapéutico. Así, la interacción entre la respuesta inmune local y la inflamación sistémica juega un rol central en la progresión tumoral. Parámetros hematológicos simples como el recuento de neutrófilos, linfocitos y plaquetas han sido propuestos como reflejo de la inflamación, aunque su utilidad aislada es limitada. De ahí surge el interés por índices derivados como el INL, IPL, y el IIS. Existe evidencia de que el IIS ofrece un valor pronóstico superior al INL e IPL en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía radical, aunque su relevancia específica en casos de carcinomatosis peritoneal colorrectal sincrónica (SCRPC) tratados con cirugía citorreductora y quimioterapia sistémica aún requiere mayor investigación (150).

De esta manera, un estudio reciente encontró que entre índices hematológicos evaluados en pacientes con SCRPC tratados con cirugía citorreductora y quimioterapia, solo el IIS se confirmó como un factor pronóstico independiente. Aunque valores elevados de INL e IPL también se relacionaron con peor supervivencia, su valor predictivo fue menor en comparación con el IIS. Además, el IIS mostró mayor capacidad discriminativa para predecir la supervivencia global, incluso considerando el grado de citorreducción alcanzado. Un IIS bajo se asoció consistentemente con mejor pronóstico y mayor beneficio terapéutico, lo que resalta su utilidad clínica no solo como marcador

pronóstico, sino también como apoyo en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con SCRPC (150).

- **Cáncer de vesícula**

Es la neoplasia más frecuente del tracto biliar, de evolución agresiva y con diagnóstico a menudo tardío, lo que limita la resecabilidad y empeora el pronóstico. Ante la falta de marcadores suficientemente sensibles y específicos, ha cobrado interés integrar biomarcadores inflamatorio-inmunes de fácil acceso, como el IIS, junto con marcadores tumorales clásicos (CEA, CA125 y CA19-9). En este enfoque combinado, el IIS aporta información sobre el estado inflamatorio e inmune del huésped, complementando el valor diagnóstico y pronóstico de los marcadores séricos tradicionales y potenciando el rendimiento para detección temprana y estratificación de riesgo (151).

Un estudio retrospectivo en pacientes con dicha neoplasia, encontró que los mismos presentaron niveles preoperatorios más altos de IIS, CEA, CA125 y CA19-9 frente a lesiones benignas, y el IIS se correlacionó positivamente con esos marcadores. La combinación de IIS+CEA+CA125+CA19-9 alcanzó un AUC de 0.877 para diagnóstico temprano y 0.923 para predecir mortalidad posoperatoria, superando a cada marcador por separado. Un IIS > 889.52 se asoció con mayor riesgo de muerte; además, un IIS elevado se relacionó con tamaño tumoral, grado de diferenciación, estadio TNM, metástasis ganglionares, invasión perineural, tipo de cirugía y con INL/IPL y niveles de marcadores séricos (151).

- **Parto pretérmino**

En un estudio en el que el IIS fue evaluado en mujeres con embarazo único sometidas a cerclaje cervical, se encontró que valores más altos se asociaron negativamente con la edad gestacional al parto y con las puntuaciones de Apgar, lo que sugiere un mayor riesgo de parto pretérmino y de desenlaces neonatales adversos. En términos de capacidad predictiva, el IIS alcanzó un AUC de 0.654 para nacimientos antes de las 37 semanas y mejoró para los partos antes de las 34 semanas (AUC: 0.673) (152).

Asimismo, al analizar las indicaciones del cerclaje, se observó que los niveles de IIS eran significativamente más elevados en las pacientes intervenidas por hallazgos en examen físico y ecografía, grupos que también presentaron peores resultados perinatales, incluyendo menor edad gestacional, bajo peso al nacer y Apgar más bajos. Estos hallazgos evidencian el potencial del IIS como un marcador hematológico accesible y económico que podría incorporarse como herramienta complementaria en la identificación de mujeres con mayor riesgo de parto pretérmino y complicaciones neonatales (152).

En contraste, otro estudio en el que se evaluó el IIS como biomarcador en mujeres con parto pretérmino y controles con parto a término, este no mostró diferencias significativas entre los grupos, al igual que otros índices derivados (INL, IPL y IML). Esto sugiere que, pese a la relación entre inflamación y parto pretérmino, el IIS por sí solo no parece ser suficiente para discriminar casos, lo que refleja la naturaleza

multifactorial y compleja de esta condición, en la que intervienen múltiples vías inmunológicas, infecciones intrauterinas y cambios inflamatorios en cérvix y miometrio (153).

- **Diabetes gestacional**

La diabetes gestacional (DG) se relaciona con un aumento de la inflamación sistémica y una disfunción inmunometabólica, procesos que favorecen la resistencia a la insulina y la alteración del metabolismo glucídico. Aunque antes se habían usado índices como el INL y el IPL, el IIS tiene la ventaja de integrar tres componentes celulares fundamentales (neutrófilos, plaquetas y linfocitos), brindando así una visión más global del estado inflamatorio. Por este motivo, en los últimos años se ha propuesto al IIS como un posible marcador temprano de riesgo para desarrollar DG, lo que permitiría identificar gestantes vulnerables incluso en el primer trimestre y mejorar la prevención (154). Un amplio estudio prospectivo de cohorte realizado en Beijing con 28,124 gestantes demostró que valores elevados del IIS y del SIRI medidos en el primer trimestre se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de desarrollar DG diagnosticada en la semana 24–28, observándose un incremento en la prevalencia desde 12.26% en los valores más bajos hasta 20.10% en los más altos; el análisis multivariado confirmó que ambos índices constituyen factores de riesgo independientes, lo que sugiere su potencial utilidad como herramientas tempranas, accesibles y predictivas para identificar gestantes con mayor susceptibilidad y mejorar la prevención (154).

- **Embarazo en cicatriz de cesárea**

El embarazo en cicatriz de cesárea es una complicación poco frecuente, que ocurre aproximadamente en 1 de cada 2000 embarazos, caracterizada por la implantación del saco gestacional directamente sobre la cicatriz de una cesárea previa. Esta condición es de alto riesgo, ya que puede provocar hemorragias masivas, ruptura uterina y la necesidad de histerectomía, además de considerarse un precursor del espectro de placenta acreta. En las últimas dos décadas, su incidencia ha aumentado paralelamente al incremento de las cesáreas, lo que lo convierte en un problema emergente en obstetricia que requiere diagnóstico temprano y abordajes menos invasivos para reducir complicaciones. Por lo tanto, se vienen estudiando diferentes biomarcadores derivados del hemograma porque permiten reflejar de manera sencilla y accesible el estado inflamatorio sistémico, aunque aún se debate su utilidad clínica, ya que el diagnóstico definitivo de algunas patologías sigue dependiendo de métodos de imagen, como la ecografía en el caso del embarazo en cicatriz de cesárea (155).

En un estudio prospectivo realizado en Turquía, se evaluaron los valores de INL, IIS y SIRI en 23 mujeres con embarazo en cicatriz de cesárea y 126 embarazos normales en el primer trimestre. Se encontró que las pacientes con embarazo en cicatriz de cesárea presentaban niveles significativamente más altos de estos índices, con puntos de corte de 3.79 para NLR, 1180.6 para IIS y 1.9 para SIRI, mostrando sensibilidades y especificidades aceptables. Incluso entre mujeres con

antecedente de cesárea, aquellas con embarazo en cicatriz de cesárea tuvieron IIS más elevados, con un umbral de 804.4. Los autores concluyen que estos biomarcadores pueden ser útiles como herramientas complementarias en la predicción de embarazo en cicatriz de cesárea, aunque la ecografía sigue siendo el método diagnóstico fundamental (155).

Índice de inmuno-inflamación sistémica en la preeclampsia

El índice IIS ha sido evaluado en la PE anteriormente, Cevher Akdulum et al. (2023, Turquía) realizaron una cohorte retrospectiva con el objetivo de analizar la utilidad del índice calculado en el primer trimestre del embarazo para predecir la PE. La población final del estudio incluyó 130 mujeres embarazadas, mostrando diferencia significativa ($p=0.03$), además, el valor de corte del IIS para predecir la PE se determinó en 836.83. El estudio concluyó que el IIS fue significativamente más alto en personas con PE (22).

Otro estudio realizado por Kapci et al. (2024, Turquía) tuvo como objetivo investigar si el índice IIS es un parámetro que facilita el diagnóstico de PE, por lo que realizó un estudio retrospectivo. Se incluyeron un total de 80 pacientes. Encontró que el Índice IIS fue significativamente más bajo en el grupo de PE ($944.23 \pm 861.12 \times 10^9/L$) que en el grupo control ($1600.37 \pm 1486.27 \times 10^9/L$) ($p = 0.018$). Para un valor de corte de IIS de $758.39 \times 10^9/L$, la sensibilidad fue del 77.5% y la especificidad del 67.5% en pacientes embarazadas con PE. El AUC fue de 0.705 (IC 95%: 0.587–0.823;

$p = 0.002$), indicando que el IIS fue un índice exitoso en la predicción del desarrollo de PE (137).

Además, el índice ha sido comparado con otros marcadores, otro estudio llevado a cabo por İpek et al. (2024, Turquía) realizó un estudio retrospectivo de casos y controles con el objetivo de evaluar el papel del SIRI, el IIS, la relación plaquetas/hemoglobina y otros índices inflamatorios de bajo grado definidos en la predicción de la PE. El estudio se realizó con 544 participantes. Al comparar los índices inflamatorios entre los grupos, se encontró que el IIS, SIRI, el radio AST/plaquetas, IML, INL, IPL y la relación creatinina/plaquetas fueron similares; únicamente resaltando el índice de plaquetas/hemoglobina ($p=0.025$). Específicamente, el IIS mostró un valor de p de 0.475, concluyendo que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de PE y el grupo de control y dejando en duda la utilidad de este índice (44).

Este índice, derivado de los parámetros del hemograma completo, es fácilmente disponible, reproducible y rentable en la mayoría de los entornos hospitalarios; por ello, se propone el uso de este índice para la predicción de PE severa, esencialmente al comprender el estado proinflamatorio y protrombótico que representa para la gestante y comprobar realmente su utilidad.

4. METODOLOGÍA

Diseño del Estudio.

Observacional, analítico, retrospectivo de pruebas diagnósticas.

Población Objetivo.

Gestantes con preeclampsia atendida en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital Ramiro Prialé Prialé 2022.

Esta institución es uno de los principales lugares de servicio médico en la región Junín, se ubica en el distrito de El Tambo en la provincia de Huancayo (156). Se trata de un hospital de la categoría III-1, y cuenta con más de 32 especialidades. Cuenta con más de 378 000 asegurados, que incluye a los departamentos de Pasco, Huánuco y Huancavelica (157). En un estudio realizado en el hospital, en primigestas de 35 años o más, la incidencia de preeclampsia fue 25,7% (158).

Marco Muestral.

Estuvo constituida por cada gestante con diagnóstico médico de preeclampsia atendidas en el Hospital Ramiro Prialé Prialé durante los meses de enero de 2020 a junio del 2022.

Unidad de Muestreo.

Cada gestante con preeclampsia atendida en dicho nosocomio.

Tamaño de Muestra.

Debido a que no se cuenta con un punto de corte establecido o probado, y ya que en la literatura actual aún no se ha probado la utilidad del IIS en gestantes

con preeclampsia como marcador de severidad, se optó por realizar un estudio piloto con 60 gestantes (30 con preeclampsia severa), en quienes se midió el IIS, se determinó el punto de corte óptimo en 828.45 y se estimó una sensibilidad de 86.7%.

Considerando una confiabilidad del 95% ($Z=1.96$), error del 5%, y tamaño de la población de 89 gestantes con preeclampsia atendidas de enero de 2020 a junio de 2022, se ingresó valor de la sensibilidad (P) en la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 P (1 - P) N}{e^2 (N - 1) + Z^2 P(1 - P)}$$

Finalmente, “n” indica el número total de la muestra a trabajar.

Reemplazando:

$$n = \frac{1.96^2 * 0.867 (0.133) 89}{e^2 (88) + 1.96^2 * 0.867(0.133)}$$

$$n = 60$$

El tamaño de la muestra fue de 60 gestantes, las cuales cumplen con con el criterio del tamaño poblacional, el cual fue 89. Las cuales fueron seleccionadas mediante un muestreo probabilístico aleatorio simple.

Criterios de Elegibilidad.

Criterios de Inclusión:

Gestantes entre 20 a 34 años, con edad gestacional de 32 semanas hacia adelante, que hayan sido diagnosticadas con preeclampsia y cuenten con el hemograma de ingreso completo.

Criterios de Exclusión:

Gestantes con hipertensión crónica, infecciones (sepsis, VIH/SIDA), enfermedades inmunológicas, hematológicas (discrasias sanguíneas o plaquetopenia previa), hepatopatía (cirrosis de cualquier causa), reumatológicas (lupus eritematoso, artritis reumatoide, entre otros), síndrome de HELLP, COVID-19 y aquellas que hayan necesitado de unidad de cuidados intensivos maternos desde el ingreso al hospital.

Variables

- **Variable independiente:** índice inmuno-inflamación sistémica
- **Variable dependiente:** preeclampsia severa
- **Variables confusoras:** índice neutrófilo/linfocito; índice plaqueta/linfocito; edad materna; edad gestacional

La operacionalización de variables se presenta en el Anexo 2.

Descripción de los Procedimientos a Realizar

El estudio se desarrolló posterior a la aprobación del proyecto por los comités de investigación y ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. La recolección de los datos se llevó a cabo luego de aceptada la solicitud de ejecución por parte del Directos del Hospital Ramiro Prialé Prialé, a quién también se le solicitó el acceso a la base de datos del archivo del hospital, en el cual se filtró las historias clínicas de las gestantes diagnosticadas con preeclampsia durante el periodo 2020 - 2022 (es decir, desde enero de 2020 a junio de 2022).

Siguiendo los criterios de inclusión se procedió a la selección de las pacientes con preeclampsia, y se procedió a la extracción los valores de neutrófilos,

linfocitos y plaquetas del hemograma de ingreso al servicio, los cuales fueron, posteriormente, registrados en la ficha de datos de propia elaboración (ANEXO 01).

Completada la muestra, se procesaron los datos en una base digital de Excel para después poder calcular el IIS en el mismo registro y finalmente pasar a ser analizados estadísticamente.

Se identificó a las pacientes con preeclampsia de la base de datos, se utilizó la función aleatoria de Excel, con lo cual se pudieron seleccionar de forma aleatoria las 60 historias, las cuales fueron revisadas una a una verificando que las pacientes cumplan con los criterios de inclusión. Se hizo uso de esta función hasta cumplir el tamaño propuesto de la muestra.

Los datos de las variables IIS, índice neutrófilo/linfocito, índice plaqueta/linfocito fueron obtenidas calculados a partir del hemograma de ingreso hospitalario; la edad materna fue la obtenida de la edad plasmada en la historia clínica al ingreso hospitalaria; la edad gestacional fue obtenida las a partir semanas de embarazo que tenía la madre al momento del diagnóstico de preeclampsia.

Aspectos Éticos

El estudio se condujo tras la aprobación del Comité de Ética y los comités de investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, así como la autorización institucional del Hospital Ramiro Prialé Prialé para el acceso a la base de datos. La investigación adoptó un diseño observacional, sin intervención sobre la atención clínica rutinaria de las pacientes. Para proteger

la privacidad, toda la información se recolectó mediante codificación, reemplazando los nombres por numeración secuencial, y se trabajó únicamente con identificadores indirectos. Los datos no se harán públicos ni permitirán la identificación de las participantes, y se emplearán exclusivamente para fines de investigación. Estas medidas responden a la Pauta 18 de las Guías CIOMS, que subraya la confidencialidad y el deber de resguardar los datos de salud de las personas (159).

Plan de análisis.

Se trabajó con 60 gestantes con PE (30 con criterios de severidad y 30 sin severidad). Las variables cuantitativas analizadas fueron: neutrófilos ($\times 10^3$ cél/mm³), linfocitos ($\times 10^3$ cél/mm³), plaquetas ($\times 10^3$ cél/mm³), INL, IPL y el IIS. Las variables cualitativas incluyeron la condición “preeclampsia severa: sí/no”. El procesamiento, limpieza y análisis se realizaron en el programa STATA 17 de libre descarga para los estudiantes de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Se planeó utilizar estadística descriptiva para caracterizar las variables de interés. En el análisis univariado, se describió las variables categóricas a través de tablas que muestran las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría, mientras que las variables numéricas se caracterizaron mediante parámetros estadísticos apropiados según la distribución de los datos, como la desviación estándar y la media.

Los datos de tipo cuantitativo fueron comparados entre ambos grupos usando la prueba de T Student para grupos independientes (diferencia significativa si

$p < 0.05$). El punto de corte óptimo del IIS se determinará mediante la curva ROC y el índice de Youden; además de determinarse los valores predictivos positivo y negativo, así como especificidad y sensibilidad como marcador predictor de preeclampsia severa.

5. RESULTADOS

La edad materna promedio fue de 27.7 ± 4.4 años y la edad gestacional fue de 36.2 ± 2.8 semanas. En cuanto a los parámetros hematológicos, se observó diferencia en el valor promedio de neutrófilos entre el grupo de gestantes con y sin preeclampsia severa (8.3 ± 1.9 vs $6.2 \pm 2.7 \times 10^3$ células/mm³, $p < 0.001$). De igual forma, el recuento de linfocitos fue significativamente menor en las gestantes con preeclampsia severa en comparación con el grupo sin severidad (2.3 ± 0.5 vs. $2.6 \pm 0.4 \times 10^3$ células/mm³, $p = 0.022$). Asimismo, el INL fue significativamente más elevado en el grupo de preeclampsia severa (3.70 ± 0.81 vs. 2.41 ± 0.98 , $p < 0.001$), al igual que el IIS (1013.30 ± 233.02 vs. 698.86 ± 269.13 , $p < 0.001$) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de las gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital Ramiro Prialé Prialé en el periodo 2020 – 2022

Variables	Preeclampsia no severa= 30	Preeclampsia severa = 30	Total = 60	Valor p
Edad materna	27.5 ± 4.2	27.8 ± 4.7	27.7 ± 4.4	0.752
Edad gestacional	36.6 ± 2.6	35.7 ± 3.0	36.2 ± 2.8	0.250
Neutrófilos ($\times 10^3$ cel/mm ³)	6.2 ± 2.7	8.3 ± 1.9	7.2 ± 2.6	0.001
Plaquetas ($\times 10^3$ cel/mm ³)	291.9 ± 30.1	277 ± 40.7	284.4 ± 36.3	0.113
Linfocitos ($\times 10^3$ cel/mm ³)	2.6 ± 0.4	2.3 ± 0.5	2.4 ± 0.5	0.022
Índice neutrófilo/linfocito	2.41 ± 0.98	3.70 ± 0.81	3.1 ± 1.1	<0.001
Índice plaqueta/linfocito	116.57 ± 23.22	127.10 ± 36.63	121.8 ± 30.9	0.189
IIS	698.86 ± 269.13	1013.30 ± 233.02	856.1 ± 295.7	<0.001

El análisis de precisión diagnóstica del IIS para predecir preeclampsia severa se evaluó mediante la curva ROC, cuya área bajo la curva fue de 0.856 (IC 95%: 0.756 – 0.955), indicando una buena capacidad discriminativa. El punto de corte óptimo identificado fue de 828.45, con un índice de Youden de 0.667 (Tabla 2, Figura 1).

Tabla 2. Análisis del área bajo la curva del IIS para predecir preeclampsia severa

	Área bajo la curva	IC 95%	Punto de corte	Índice de Youden
IIS	0.856	0.756 – 0.955	828.45	0.667

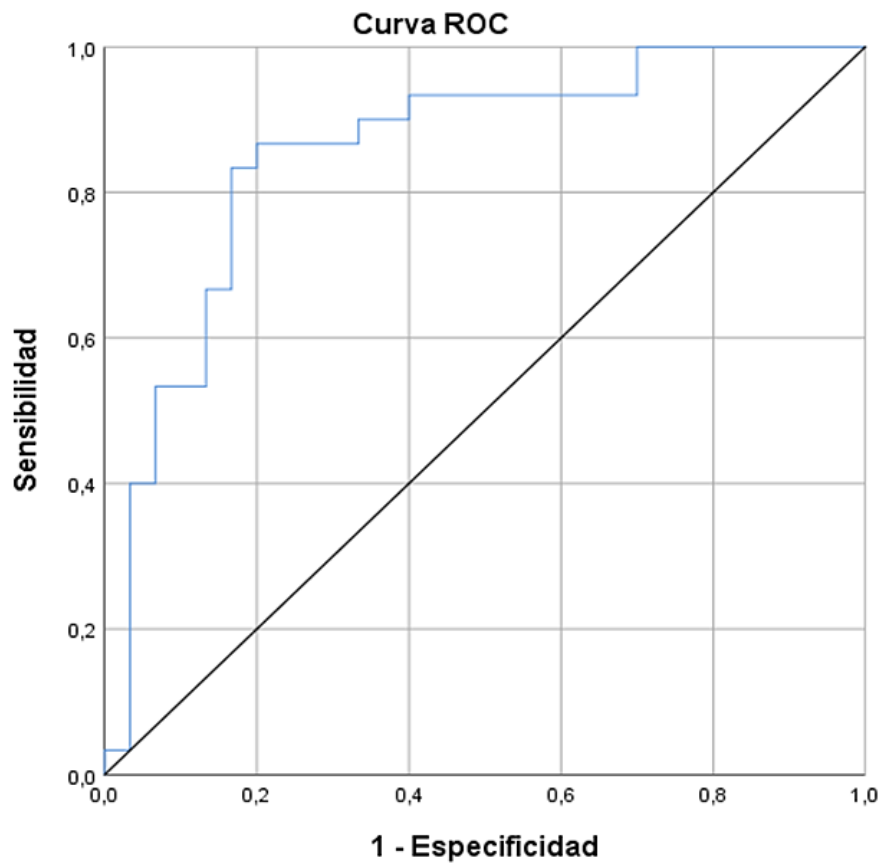


Figura 1. Evaluación del IIS para predecir preeclampsia severa con la curva ROC

En cuanto a la distribución de casos positivos y negativos según el punto de corte determinado. Se observó que el 86.7% de las gestantes con preeclampsia severa presentaron un IIS ≥ 828.45 , mientras que solo el 20% de las gestantes sin preeclampsia severa tuvieron un IIS por encima de este umbral. En contraste, el 80% de las gestantes sin preeclampsia severa presentaron un IIS < 828.45 , en comparación con el 13.3% de aquellas con preeclampsia severa (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de pruebas positivas y negativas según el diagnóstico de preeclampsia severa

	Preeclampsia severa		Total
	Sí	No	N (%)
IIS \geq 828.45	26 (86.7%)	6 (20%)	32 (53.3%)
IIS $<$ 828.45	4 (13.3%)	24 (80%)	28 (46.7%)

Finalmente, en el análisis de precisión diagnóstica, el IIS \geq 828.45 mostró una sensibilidad del 86.7% y una especificidad del 80%, lo que indica que es capaz de identificar correctamente la mayoría de los casos de preeclampsia severa. El VPP fue del 81.2%, lo que significa que la mayoría de las gestantes con un IIS elevado efectivamente presentaban preeclampsia severa. Por otro lado, el VPN fue del 85.7%, sugiriendo que un IIS por debajo del punto de corte es un buen indicador de la ausencia de preeclampsia severa (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis de precisión diagnóstica del IIC para predecir preeclampsia severa

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
IIS \geq 828.45	86.7%	80%	81.2%	85.7%

6. DISCUSIONES

El presente estudio evaluó la utilidad del índice de IIS como predictor de preeclampsia severa, hallando que dicho marcador muestra una buena capacidad discriminativa. La teoría sugiere que la preeclampsia está asociada con una disfunción inmunológica y una respuesta inflamatoria exacerbada, lo que se traduce en un aumento del INL y una disminución del recuento de linfocitos. Los resultados de este estudio respaldan esta hipótesis, ya que se observaron diferencias significativas en estos parámetros entre los grupos con y sin preeclampsia severa, lo que refuerza la relevancia del IIS como herramienta de estratificación del riesgo.

El análisis de la curva ROC mostró que el IIS presentó un AUC de 0.856, lo que indica una buena capacidad discriminativa para predecir preeclampsia severa. Este hallazgo es consistente con estudios previos que han evaluado otros índices inflamatorios, como el INL y el IPL, aunque en este estudio el IIS mostró una mayor capacidad predictiva. Investigaciones previas, como las de Wang et al. (30) y Elmaradny et al. (31), reportaron AUC de 0.77 y 0.86 para el INL e IPL respectivamente, valores cercanos a los obtenidos en este estudio. Aunque el recuento de plaquetas por sí solo no mostró diferencias significativas entre los grupos ($p = 0.113$), su incorporación en la fórmula del IIS (que integra plaquetas y la razón neutrófilos/linfocitos) parece mejorar la precisión diagnóstica, lo que refuerza su potencial utilidad clínica en la evaluación de gestantes con riesgo de preeclampsia severa. Además, el valor añadido de incluir plaquetas en el IIS es coherente con la fisiopatología de disfunción endotelial y activación plaquetaria.

Además, los resultados indicaron que el IIS con un punto de corte de 828.45 presenta una sensibilidad del 86.7% y una especificidad del 80%. Esto implica que el marcador es capaz de identificar correctamente la mayoría de los casos de preeclampsia severa, minimizando la tasa de falsos positivos y negativos. En comparación con otros índices previamente reportados en la literatura, el IIS supera al INL e IPL en términos de sensibilidad y especificidad. Por ejemplo, Bektaş et al. (29) reportaron una sensibilidad del 51.5% y especificidad del 50.8% para el INL, mientras que el IPL mostró valores aún menores. Estos resultados sugieren que el IIS podría ser un mejor predictor de la severidad de la preeclampsia en comparación con los marcadores individuales.

El punto de corte de 828.45 determinado en este estudio es similar a los valores reportados en estudios de enfermedades inflamatorias sistémicas (160), aunque aún no se han establecido rangos específicos para preeclampsia severa. En este sentido, investigaciones previas han utilizado puntos de corte variables según la población de estudio, lo que sugiere la necesidad de validaciones adicionales en distintos contextos clínicos. Por ejemplo, en oncología y enfermedades cardiovasculares, el IIS ha mostrado puntos de corte entre 600 y 1200, con valores más elevados asociados a peor pronóstico (136–138). La consistencia del IIS como marcador en diferentes enfermedades inflamatorias sugiere que su uso en preeclampsia podría ser una herramienta valiosa en la práctica clínica. Asimismo, el IIS mostró un VPP del 81.2% y un VPN del 85.7%, lo que indica una alta capacidad para confirmar y descartar preeclampsia severa. Comparado con otros estudios, estos valores superan los obtenidos para el INL y IPL, los

cuales presentaban VPP y VPN inferiores al 75% en estudios previos (29). Este hallazgo es relevante, ya que un VPP alto implica que un resultado positivo del IIS es altamente indicativo de preeclampsia severa, mientras que un VPN elevado sugiere que su ausencia descarta con confianza la enfermedad (161). Esto podría permitir una mejor estratificación del riesgo y una optimización en la toma de decisiones clínicas.

Otro aspecto a considerar es que, aunque el recuento plaquetario no mostró diferencias significativas entre los grupos en este estudio, la inclusión de las plaquetas en el IIS sigue siendo relevante. Estudios como los de Oğlak et al. (32) han señalado que el IPL, aunque menos preciso que el INL, puede complementar la evaluación del estado inflamatorio. En este contexto, el IIS, al combinar neutrófilos, linfocitos y plaquetas en un solo parámetro, proporciona una visión más integrada de la respuesta inflamatoria en la preeclampsia severa (162). Esta ventaja podría explicar su mayor precisión en comparación con otros índices inflamatorios utilizados previamente.

Es importante mencionar que, los marcadores inflamatorios han sido ampliamente estudiados en la preeclampsia severa debido a su papel en la respuesta inmune alterada que caracteriza esta patología. La literatura ha señalado que la disfunción endotelial en la preeclampsia está mediada por un proceso inflamatorio exacerbado, con un incremento de neutrófilos y una disminución de linfocitos, lo que refleja una activación del sistema inmune innato y una atenuación del sistema adaptativo (163). En este estudio, se observó que las gestantes con preeclampsia severa presentaron niveles significativamente más altos del INL y del IIS en comparación con aquellas

con preeclampsia no severa. Estos hallazgos respaldan la teoría de que la inflamación sistémica juega un papel clave en la progresión de la enfermedad (27), lo que sugiere que estos marcadores pueden ser útiles en la predicción temprana de la severidad de la preeclampsia.

El aumento del INL en la preeclampsia severa, como se evidenció en este estudio, coincide con estudios previos que han demostrado que este índice refleja la desregulación inflamatoria en gestantes con esta condición. Investigaciones como las de Wang et al. (12) y Oğlak et al. (32) han reportado valores elevados del INL en mujeres con preeclampsia severa, sugiriendo su utilidad como biomarcador diagnóstico. En este estudio, el INL fue significativamente mayor en el grupo con preeclampsia severa (3.70 ± 0.81 vs. 2.41 ± 0.98 , $p < 0.001$), lo que indica un mayor estado proinflamatorio en estas pacientes. Este resultado refuerza la hipótesis de que los neutrófilos desempeñan un papel central en la disfunción endotelial y el daño vascular que caracteriza a la preeclampsia severa (164).

Asimismo, el IIS mostró valores significativamente más elevados en el grupo con preeclampsia severa en comparación con el grupo sin severidad (1013.30 ± 233.02 vs. 698.86 ± 269.13 , $p < 0.001$), lo que sugiere que este índice podría ser un predictor más robusto de inflamación sistémica. Estudios previos han evaluado el IIS en diversas patologías inflamatorias y su uso ha sido propuesto en enfermedades cardiovasculares, oncológicas (30,33) y recientemente en trastornos hipertensivos del embarazo (32). Los hallazgos de este estudio coinciden con los reportados por Elmaradny et al. (31), quienes observaron que

la combinación de índices inflamatorios, incluido el IIS, mejoraba la capacidad predictiva de la preeclampsia severa.

Por lo antes mencionado, se resalta que el IIS incorpora el papel de las plaquetas en la respuesta inflamatoria, lo cual es relevante en la preeclampsia, donde se ha descrito una activación plaquetaria anómala que contribuye a la trombocitopenia y a un estado protrombótico. Aunque en este estudio no se observaron diferencias significativas en el recuento plaquetario entre los grupos ($p=0.113$), el IIS se mostró significativamente elevado, lo que indica que la combinación de estos marcadores puede mejorar la capacidad de detección de preeclampsia severa. Por lo tanto, la inclusión del IIS en la evaluación de estas pacientes podría optimizar la identificación de casos con mayor riesgo de complicaciones, facilitando la implementación de estrategias de manejo más oportunas y efectivas.

A pesar de los resultados favorables, el presente estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral de 60 gestantes podría restringir la generalización de los hallazgos. Si bien se logró obtener diferencias significativas en los parámetros hematológicos, estudios con poblaciones más amplias podrían proporcionar estimaciones más precisas y mejorar la confiabilidad de los resultados. Adicionalmente, la inclusión de un solo centro hospitalario limita la aplicabilidad de los hallazgos a otras instituciones con características epidemiológicas distintas. Otra limitación es la ausencia de análisis complementarios que evalúen otros biomarcadores inflamatorios y angiogénicos en combinación con el IIS. La literatura sugiere

que la integración de múltiples marcadores puede mejorar la capacidad predictiva para la preeclampsia severa.

No obstante, a pesar de estas limitaciones, se resalta que el IIS es un biomarcador accesible y de bajo costo, lo que representa una ventaja significativa en comparación con otras pruebas diagnósticas más complejas o costosas. La posibilidad de calcular el IIS a partir de un hemograma rutinario facilita su aplicación en entornos clínicos con recursos limitados. Este aspecto es particularmente relevante en países en vías de desarrollo, donde la preeclampsia sigue siendo una de las principales causas de morbilidad materna y neonatal. Por lo tanto, los hallazgos de este estudio tienen implicancias clínicas importantes, ya que sugieren que el IIS podría ser incorporado en los protocolos de manejo de la preeclampsia, favoreciendo la toma de decisiones oportunas y mejorando el pronóstico materno y perinatal.

7. CONCLUSIONES

- En el contexto institucional estudiado, el índice de inmuno-inflamación sistémica se consolidó como un marcador útil para predecir preeclampsia severa, al contribuir a una mejor estratificación del riesgo y a decisiones clínicas más oportunas en gestantes con sospecha o diagnóstico de preeclampsia.
- De acuerdo con el análisis de desempeño diagnóstico, el punto de corte óptimo identificado para el índice de inmuno-inflamación sistémica fue 828.45.
- El área bajo la curva del índice de inmuno-inflamación sistémica alcanzó 0.856, lo que indica una buena capacidad discriminativa del índice para diferenciar entre casos con y sin criterios de severidad de la preeclampsia en esta muestra.
- Empleando el punto de corte de 828.45, el índice de inmuno-inflamación sistémica mostró una sensibilidad de 86.7% y una especificidad de 80%, reflejando una alta capacidad para identificar correctamente los casos de preeclampsia severa y, al mismo tiempo, minimizar falsos positivos en el contexto analizado.
- El valor predictivo positivo del índice de inmuno-inflamación sistémica fue de 81.2% y el valor predictivo negativo de 85.7%, lo que respalda la utilidad clínica del índice de inmuno-inflamación sistémica tanto para confirmar como para descartar la presencia de preeclampsia severa en gestantes evaluadas bajo estas condiciones.

8. RECOMENDACIONES

- Se recomienda considerar el índice de inmuno-inflamación sistémica como un marcador adicional en la evaluación de gestantes con diagnóstico de preeclampsia, especialmente para la identificación temprana de casos con mayor riesgo de severidad.
- El punto de corte de 828.45 podría utilizarse como referencia en el seguimiento de gestantes con preeclampsia, permitiendo una mejor estratificación del riesgo y optimización de los recursos médicos.
- Dado su capacidad predictiva, se sugiere evaluar la inclusión del índice de inmuno-inflamación sistémica en los protocolos institucionales para la vigilancia y manejo de la preeclampsia, complementando las herramientas clínicas y laboratoriales actuales.
- Debido a que este es el primer estudio realizado que evaluó el uso del índice de inmuno-inflamación sistémica para predecir preeclampsia severa, se sugiere realizar estudios con poblaciones más amplias y en diferentes contextos hospitalarios para validar la utilidad del índice de inmuno-inflamación sistémica en la predicción de preeclampsia severa y evaluar su impacto en la reducción de complicaciones materno-fetales.
- Futuros estudios podrían evaluar la utilidad del índice de inmuno-inflamación sistémica en conjunto con otros índices o biomarcadores séricos, permitiendo una mejor estratificación del riesgo y una mayor precisión diagnóstica.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conde-Rico ET, Naves-Sánchez J, González AP, Luna-Anguiano JLF, Paque-Bautista C, Sosa-Bustamante GP. Índices inflamatorios y su asociación con la severidad de la preeclampsia. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(Suppl 2):S178–84.
2. Stevens W, Shih T, Incerti D, Ton TGN, Lee HC, Peneva D, et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *Am J Obstet Gynecol.* septiembre de 2017;217(3):237-248.e16.
3. Celiz EC, Julcamoro MMV, Hilario SDV. Preeclampsia: Major Complications and the Role of Nursing in Reducing Maternal Mortality. *SCT Proc Interdiscip Insights Innov.* el 1 de enero de 2025;3:391–391.
4. Williams A, Naert M, Berhie S. Preeclampsia in Pregnancy: Diagnosis, Management, and Future Implications for Maternal Health. En: Sharma G, Scott NS, Davis MB, Economy KE, editores. *Contemporary Topics in Cardio-Obstetrics* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [citado el 11 de septiembre de 2025]. p. 139–55. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-031-34103-8_9
5. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* junio de 2020;135(6):e237–60.
6. Boletín epidemiológico del Perú. Situación epidemiológica de la mortalidad materna en el Perú. *Inst Nac Materno Perinat.* 2018;27(1):42.
7. Ministerio de Salud. Boletín epidemiológico del Perú 2016. *Dir Gen Epidemiol.* 24(1):43.

8. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):2994.
9. Vargas H VM, Acosta A G, Moreno E MA. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2012;77(6):471–6.
10. Facca TA, Famá EAB, Mastroianni-Kirsztajn G, Sass N. Why Is Preeclampsia still an Important Cause of Maternal Mortality Worldwide? *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia*. el 23 de octubre de 2020;42(9):586–7.
11. Li R, Tsigas EZ, Callaghan WM. Health and Economic Burden of Preeclampsia: No Time for Complacency. *Obstet Anesth Dig*. junio de 2018;38(2):67.
12. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol*. junio de 2020;135(6):1492.
13. Romero JP, Villacorta A, Lucy Del Carpio^{1 3}, Velásquez É, Acosta O. Repercusión de la preeclampsia/ eclampsia en la mujer peruana y su perinato , 2000-2006. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2014;60(4):279–89.
14. Seminario-Gallosa FM, Bardales-Zuta VH, Carruitero-Honores MJ. Prevención de la preeclampsia y su relevancia en el contexto latinoamericano: una revisión narrativa. *Rev Chil Obstet Ginecol*. el 24 de mayo de 2024;89(2):116–23.
15. Baca CL, Juárez TZ. Impact of Preeclampsia on Public Health and Its Comprehensive Management. *SCT Proc Interdiscip Insights Innov*. el 1 de enero de 2025;3:349–349.

16. Perez-Cuevas R, Fraser W, Reyes H, Reinharz D, Daftari A, Heinz CS, et al. Critical pathways for the management of preeclampsia and severe preeclampsia in institutionalised health care settings. *BMC Pregnancy Childbirth*. el 3 de octubre de 2003;3(1):6.
17. Dickerson AG, Joseph CA, Kashfi K. Current Approaches and Innovations in Managing Preeclampsia: Highlighting Maternal Health Disparities. *J Clin Med*. enero de 2025;14(4):1190.
18. de Lima C. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.
19. Jido TA, Yakasai IA. Preeclampsia: A review of the evidence. *Ann Afr Med*. junio de 2013;12(2):75.
20. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra PV. Preeclampsia: Pathophysiology and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. febrero de 2021;50(2):101975.
21. Calvo JP, Rodríguez YP, Figueroa LQ. Actualización en preeclampsia. *Rev Medica Sinerg*. el 1 de enero de 2020;5(1):e340–e340.
22. Cevher Akdulum MF, Demirdağ E, Arik Sİ, Safarova S, Erdem M, Bozkurt N, et al. Is the First-Trimester Systemic Immune-Inflammation Index Associated With Preeclampsia? *Cureus*. 2023;15(8):e44063.
23. Dymara-Konopka W, Laskowska M, Oleszczuk J. Preeclampsia - Current Management and Future Approach. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(10):786–96.
24. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz DA. Biomarkers for Early Prediction and Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2024;30:e944104.

25. Al-Nuaimi AMA. Role of hematological indices in predicting preeclampsia and its severity: retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(25):e38557.
26. Lolli C, Basso U, Derosa L, Scarpi E, Sava T, Santoni M, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget*. el 9 de julio de 2016;7(34):54564–71.
27. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dall'Agata M, Tassinari D, Leo S, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. el 21 de abril de 2016;7(22):33210–9.
28. Çintesun E, Incesu Çintesun FN, Ezveci H, Akyürek F, Çelik Ç. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia. *J Lab Physicians*. 2018;10(3):316–9.
29. Bektaş O, Bektaş K, Taşın C. The role of systemic inflammatory indexes in predicting preeclampsia and its severity. *Perinat J*. el 1 de agosto de 2019;27(2):62–7.
30. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Liu JY, Zhang LL, Tao YM, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. abril de 2019;132:29–34.
31. Elmaradny E, Alneel G, Alkhattaf N, AlGadri T, Albriakan N. Predictive values of combined platelet count, neutrophil-lymphocyte ratio, and

- platelet-lymphocyte ratio in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. julio de 2022;42(5):1011–7.
32. Oğlak SC, Tunç Ş, Ölmez F. First Trimester Mean Platelet Volume, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, and Platelet to Lymphocyte Ratio Values Are Useful Markers for Predicting Preeclampsia. *Ochsner J*. 2021;21(4):364–70.
 33. Kapci M, Sener K, Cakir A, Altug E, Guven R, Avcı A. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in the diagnosis of preeclampsia. *Heliyon*. 2024;10(6):e28181.
 34. Li Q, Li M, Zhao C, Chen X, Zhang C, Li Y, et al. Association Between Systemic Immune-Inflammation Index in Early Pregnancy and Preeclampsia: A Multicenter Cohort Study. *J Inflamm Res*. 2025;18:8107–18.
 35. Küçükıldız İ. Preeklampsi Hastalarında Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Önemi. *Jinekoloji-Obstet Ve Neonatoloji Tıp Derg*. el 31 de diciembre de 2021;18(4):1004–9.
 36. Gezer C, Ekin A, Ertas IE, Ozeren M, Solmaz U, Mat E, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2016;87(6):431–5.
 37. Luna SD, Martinovic TC. Hipertensión y embarazo: revisión de la literatura. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2023;34(1):33–43.
 38. Yuan A, Huang H. Epidemiological analysis of maternal hypertensive disorders of pregnancy. *Front Med*. 2025;12:1498694.

39. Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* el 1 de junio de 2024;94:102480.
40. EREZ O, ROMERO R, JUNG E, CHAEMSAITHONG P, BOSCO M, SUKSAI M, et al. Preeclampsia/eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2 Suppl):S786–803.
41. Hospital Cayetano Heredia. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo. 2022.
42. Novoa RH, Pérez-Aliaga C, Castañeda-Apolinario JE, Ramírez-Moreno AI, Meza-Santibañez L. Tamizaje, prevención y diagnóstico temprano de preeclampsia: necesidad de un protocolo actualizado en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2024;41:321–3.
43. Instituto Nacional de Salud. Guía de Práctica Clínica para la prevención y manejo del Trastorno Hipertensivo del Embarazo en el Primer Nivel de Atención Guía en Versión Extensa. Lima: Subdirección de Guías de Práctica Clínica; 2025.
44. İpek G, Tanaçan A, Görmüşer N, Ağaoğlu Z, Peker A, Kara Ö, et al. The role of inflammatory indices for the prediction of preeclampsia in the first trimester: a case-control study from a tertiary center. *Rev Assoc Medica Bras 1992.* 2025;71(3):e20241231.
45. Rosenberg EA, Seely EW. Update on Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* el 1 de septiembre de 2024;53(3):377–89.

46. Wang Y, Li B, Zhao Y. Inflammation in Preeclampsia: Genetic Biomarkers, Mechanisms, and Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* el 8 de julio de 2022;13:883404.
47. Tiruneh SA, Vu TTT, Moran LJ, Callander EJ, Allotey J, Thangaratinam S, et al. Externally validated prediction models for pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;63(5):592–604.
48. Guevara Ríos E. La preeclampsia, problema de salud pública. *Rev Peru Investig Materno Perinat.* 2019;8(2):7–8.
49. Kerber G de F, Melere C. Prevalência de síndromes hipertensivas gestacionais em usuárias de um hospital no sul do Brasil. *Rev Cuid.* el 1 de septiembre de 2017;8(3):1899–906.
50. Hurrell A, Duhig K, Vandermolen B, Shennan AH. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *Fac Rev.* 2020;9:10.
51. HAUSPURG A, JEYABALAN A. Postpartum preeclampsia/eclampsia: Defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* febrero de 2022;226(2 Suppl):S1211–21.
52. JUNG E, ROMERO R, YEO L, GOMEZ-LOPEZ N, CHAEMSAITHONG P, JAOVISIDHA A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* febrero de 2022;226(2 Suppl):S844–66.
53. Olaniyan MF, Akpoyovwere OJ, Kanikwu NP, Olaniyan TB, Adeniran MT, Muhibi MA, et al. Genetic polymorphisms associated with

- preeclampsia risk in Nigerian women. *Egypt J Med Hum Genet.* el 29 de septiembre de 2024;25(1):109.
54. Jahantigh D, Ghazaey Zidanloo S, Forghani F, Doroudian M. IL-27 variants might be genetic risk factors for preeclampsia: based on genetic polymorphisms, haplotypes and in silico approach. *Mol Biol Rep.* el 1 de octubre de 2020;47(10):7929–40.
55. Saito S, Shima T, Nakashima A. Immunological Maladaptation. En: Saito S, editor. *Preeclampsia: Basic, Genomic, and Clinical* [Internet]. Singapore: Springer; 2018 [citado el 11 de septiembre de 2025]. p. 65–84. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-10-5891-2_4
56. Boulanger H, Bounan S, Mahdhi A, Drouin D, Ahriz-Saksi S, Guimiot F, et al. Immunologic aspects of preeclampsia. *AJOG Glob Rep.* el 1 de febrero de 2024;4(1):100321.
57. Cheng SB, Sharma S. Preeclampsia and health risks later in life: an immunological link. *Semin Immunopathol.* el 1 de noviembre de 2016;38(6):699–708.
58. Checya-Segura J, Moquillaza-Alcántara VH, Checya-Segura J, Moquillaza-Alcántara VH. Factores asociados con preeclampsia severa en pacientes atendidas en dos hospitales de Huánuco, Perú. *Ginecol Obstet México.* 2019;87(5):295–301.
59. Barr LC, Pudwell J, Smith GN. Postpartum microvascular functional alterations following severe preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* el 1 de abril de 2021;320(4):H1393–402.

60. Kornacki J, Olejniczak O, Sibiak R, Gutaj P, Wender-Ożegowska E. Pathophysiology of Pre-Eclampsia—Two Theories of the Development of the Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):307.
61. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. SUBTYPES OF PREECLAMPSIA: RECOGNITION AND DETERMINING CLINICAL USEFULNESS. *Hypertens Dallas Tex* 1979. el 5 de mayo de 2021;77(5):1430–41.
62. Sugulle M, Fiskå BS, Jacobsen DP, Fjeldstad HE, Staff AC. Placental Senescence and the Two-Stage Model of Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2024;92(1):e13904.
63. Helmo FR, Lopes AMM, Carneiro ACDM, Campos CG, Silva PB, Dos Reis Monteiro MLG, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol Res Pract.* enero de 2018;214(1):7–14.
64. Wójtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Kołodziejczyk-Pietruszka M, Lewaczyńska O, Huras H. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria. *Int J Hypertens.* 2019;2019:4108271.
65. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, Cavalli R de C, Costa SH de AM, Oliveira LG de, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* mayo de 2019;41(5):318–32.
66. Afrose D, Alfonso-Sánchez S, McClements L. Targeting oxidative stress in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* el 31 de diciembre de 2025;44(1):2445556.

67. Kostadinova-Slavova D. ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN PREECLAMPSIA AND NORMOTENSIVE PREGNANCIES. *TRAKIA J Sci.* el 6 de junio de 2024;22(1):10–10.
68. San Juan-Reyes S, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H, Dublán-García O. Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. *Arch Biochem Biophys.* el 15 de marzo de 2020;681:108255.
69. Taysi S, Tascan AS, Ugur MG, Demir M. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. <http://www.eurekaselect.com> [Internet]. [citado el 11 de septiembre de 2025]; Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/article/93692>
70. Shi P, Zhao L, Yu S, Zhou J, Li J, Zhang N, et al. Differences in epidemiology of patients with preeclampsia between China and the US (Review). *Exp Ther Med.* septiembre de 2021;22(3):1012.
71. Artemieva KA, Nizyaeva NV, Baev OR, Romanov AY, Khlestova GV, Boltovskaya MN, et al. Regulation of the Placental Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Dokl Biochem Biophys.* el 1 de diciembre de 2022;507(1):256–63.
72. Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, Danser AHJ. The renin–angiotensin–aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad. *Clin Sci.* el 17 de diciembre de 2013;126(8):537–44.
73. Lumbers ER, Delforce SJ, Arthurs AL, Pringle KG. Causes and Consequences of the Dysregulated Maternal Renin-Angiotensin System in Preeclampsia. *Front Endocrinol* [Internet]. el 10 de septiembre de 2019

- [citado el 11 de septiembre de 2025];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00563/full>
74. Karumanchi SA, Rana S, Taylor RN. Chapter 9 - Angiogenesis and Preeclampsia. En: Taylor RN, Conrad KP, Davidge ST, Staff AC, Roberts JM, editores. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy (Fifth Edition) [Internet]. Academic Press; 2022 [citado el 11 de septiembre de 2025]. p. 165–85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128184172000051>
75. The Role of Factor Angiogenic (VEGF) in The Development of Preeclampsia: A Literature Review [Internet]. [citado el 11 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ijscia.com/the-role-of-factor-angiogenic-vegf-in-the-development-of-preeclampsia-a-literature-review/>
76. Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front Immunol.* 2020;11:575197.
77. Méhats C, Miralles F, Vaiman D. [New perspectives on preeclampsia]. *Med Sci MS.* diciembre de 2017;33(12):1079–88.
78. Taylor RN. Review: Immunobiology of Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37(1):79–86.
79. Han C, Han L, Huang P, Chen Y, Wang Y, Xue F. Syncytiotrophoblast-Derived Extracellular Vesicles in Pathophysiology of Preeclampsia. *Front Physiol.* el 1 de octubre de 2019;10:1236.

80. Feldstein O, Kovo M, Tal O, Braunstein M, Grinstein E, Schreiber L, et al. The association between abnormal coagulation testing in preeclampsia, adverse pregnancy outcomes, and placental histopathology. *Hypertens Pregnancy*. agosto de 2019;38(3):176–83.
81. Levine LD, Nkonde-Price C, Limaye M, Srinivas SK. Factors associated with postpartum follow-up and persistent hypertension among women with severe preeclampsia. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. diciembre de 2016;36(12):1079–82.
82. Dasgupta DP, Suman SM, Sultana N, Sujon MdSH, Fatema K, Toma MJ, et al. Comparative study on the factors influencing pre-eclampsia symptoms at different pregnancy stages in Bangladeshi women: urban vs. rural perspectives. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25:450.
83. Li P, Jiang Y, You Y. Predictors of adverse pregnancy outcomes in severe preeclampsia: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(17):e42258.
84. Abbas RA, Ghulmiyyah L, Hobeika E, Usta IM, Mirza F, Nassar AH. Preeclampsia: A Review of Early Predictors. *Matern-Fetal Med*. 2021;3(3):197.
85. Bergman L, Cluver C, Carlberg N, Belfort M, Tolcher MC, Panerai RB, et al. Cerebral perfusion pressure and autoregulation in eclampsia—a case control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(2):185.e1-185.e9.
86. Palmiero P, Caretto P, Ciccone MM, Maiello M, on behalf of the I. C.I.S.C.U. (Italian Chapter of International Society Cardiovascular

Ultrasound). Long-Term Cardiovascular Risk and Maternal History of Pre-Eclampsia. *J Clin Med*. 2025;14(9):3121.

87. Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado el 2 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560615/>
88. Haudiquet M, D’Incau M, Letouzey V, Moranne O. A systematic review on the determinants of long-term kidney sequelae after hypertensive diseases of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2025;104(7):1254–73.
89. Woldeamanuel GG, Tlaye KG, Wang X, Nguyen-Hoang L, Zhou Q, Wang Y, et al. Platelets in preeclampsia: an observational study of indices associated with aspirin nonresponsiveness, activation and transcriptional landscape. *BMC Med*. 2025;23:346.
90. Tokgöz Çakır B, Aktemur G, Karabay G, Şeyhanlı Z, Çetin S, Filiz AA, et al. Evaluation of Platelet Indices and Inflammation Markers in Preeclampsia. *J Clin Med*. 2025;14(5):1406.
91. Walle M, Gelaw Y, Getu F, Asrie F, Getaneh Z. Preeclampsia has an association with both platelet count and mean platelet volume: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2022;17(9):e0274398.
92. Sun S, Urbanus RT, ten Cate H, de Groot PG, de Laat B, Heemskerk JWM, et al. Platelet Activation Mechanisms and Consequences of Immune Thrombocytopenia. *Cells*. 2021;10(12):3386.

93. Frey C, Yeh PC, Jayaram P. Effects of Antiplatelet and Nonsteroidal Anti-inflammatory Medications on Platelet-Rich Plasma: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med.* 2020;8(4):2325967120912841.
94. Nührenberg TG, Stöckle J, Marini F, Zurek M, Grüning BA, Benes V, et al. Impact of high platelet turnover on the platelet transcriptome: Results from platelet RNA-sequencing in patients with sepsis. *PloS One.* 2022;17(1):e0260222.
95. Forstner D, Guettler J, Gauster M. Changes in Maternal Platelet Physiology during Gestation and Their Interaction with Trophoblasts. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10732.
96. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2020;22(5):826–34.
97. Alban JJZ, Navarrete YDM, Choez BGT. Hiperuricemia y perfil lipídico durante el embarazo como predictores de preeclampsia. *Rev Científica Higía Salud [Internet].* 2021 [citado el 1 de octubre de 2025];4(1). Disponible en: <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/496>
98. Samaha II, Donayeva A, Abdelazim IA. The relation between serum uric acid and severity of preeclampsia in pregnant women: a cross-sectional study. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 2023;22(3):130–4.
99. Corominas AI, Medina Y, Balconi S, Casale R, Farina M, Martínez N, et al. Assessing the Role of Uric Acid as a Predictor of Preeclampsia. *Front Physiol [Internet].* 2022 [citado el 2 de octubre de 2025];12. Disponible

en:

<https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2021.785219/full>

100. Arias-Sánchez C, Pérez-Olmos A, Reverte V, Hernández I, Cuevas S, Llinás MT. Uric Acid and Preeclampsia: Pathophysiological Interactions and the Emerging Role of Inflammasome Activation. *Antioxidants*. 2025;14(8):928.
101. Qin X, Ai F, Zhou Q, Zhang Y, Yan X. Pre-eclampsia, gestational hypertension, and lipid levels during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2025;312(2):385–402.
102. Stadler JT, Scharnagl H, Wadsack C, Marsche G. Preeclampsia Affects Lipid Metabolism and HDL Function in Mothers and Their Offspring. *Antioxidants*. 2023;12(4):795.
103. Naruse K. Liver biomarkers and preeclampsia: an easy-accessible prediction method of the disease. *Hypertens Res*. 2024;47(9):2610–1.
104. Greiner KS, Rincón M, Derrah KL, Burwick RM. Elevated liver enzymes and adverse outcomes among patients with preeclampsia with severe features. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2160627.
105. Popovski N, Nikolov A. Practice Bulletin of the American College of Obstetrics and Gynaecologists 2019 on Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy- A Short Review of the Current Recommendations. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019;23(2):17198–201.
106. Oladipo AF, Jayade M. Review of Laboratory Testing and Biomarker Screening for Preeclampsia. *BioMed*. 2024;4(2):122–35.

107. Jiménez AGE, Trujillo ZPM, Pirrón T de los AJ, Martínez RMV, Ochoa SRR, Medina MFM. Actualidades en el abordaje diagnóstico y tratamiento de preeclampsia. *LUMEN VIRTUS*. 2024;15(39):2569–80.
108. Velegrakis A, Kouvidi E, Fragkiadaki P, Sifakis S. Predictive value of the sFlt-1/PIGF ratio in women with suspected preeclampsia: An update (Review). *Int J Mol Med*. 2023;52(4):1–18.
109. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148–69.
110. Sharma DD, Chandresh NR, Javed A, Girgis P, Zeeshan M, Fatima SS, et al. The Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review of Current Practices and Future Directions. *Cureus*. 16(1):e51512.
111. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primer*. 2023;9(1):8.
112. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. *JACC*. 2020;76(14):1690–702.
113. Daehn IS, Duffield JS. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(10):770–88.
114. Bucher V, Herroek OT, Schell S, Visser J, Imberg H, Burke J, et al. Blood-brain barrier injury and neuroinflammation in pre-eclampsia and eclampsia. *eBioMedicine*. 2025;116:105742.

- 115.Chen Y, Huang M, Shi D, Lin J, Guo J, Yang Y, et al. Correlation between fetal-placental doppler indices and maternal cardiac function in pregnant women with late-Onset preeclampsia or fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):740.
- 116.MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *eBioMedicine* [Internet]. 2022 [citado el 2 de octubre de 2025];75. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964%2821%2900574-0/fulltext?utm_source=chatgpt.com
- 117.Guy G, Leslie K, Diaz Gomez D, Forenc K, Buck E, Khalil A, et al. Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2021;128(2):149–56.
- 118.Ergun MC, Aktas E, Sahin AT, İyisoy MS, Alsancak Y, Tunc R. Systemic Immune-Inflammation Index as a Potential Biomarker for Assessing Disease Activity and Predicting Proteinuria Development in Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2024;16(6):e63401.
- 119.Emeruwa UN, Gyamfi-Bannerman C, Laurent LC. Biomarkers and the Risk of Preeclampsia. *JAMA*. 2023;329(7):539–41.
- 120.Benny PA, Alakwaa FM, Schlueter RJ, Lassiter CB, Garmire LX. A review of omics approaches to study preeclampsia. *Placenta*. 2020;92:17–27.

- 121.Sovio U, McBride N, Wood AM, Masconi KL, Cook E, Gaccioli F, et al. 4-Hydroxyglutamate is a novel predictor of pre-eclampsia. *Int J Epidemiol.* 2020;49(1):301–11.
- 122.Rybak-Krzyszowska M, Staniczek J, Kondracka A, Bogusławska J, Kwiatkowski S, Góra T, et al. From Biomarkers to the Molecular Mechanism of Preeclampsia—A Comprehensive Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13252.
- 123.Tzanaki I, Makrigiannakis A, Lymperopoulou C, Al-Jazrawi Z, Agouridis AP. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as a first trimester serum biomarker for preeclampsia screening: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2025;38(1):2448502.
- 124.Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020;10(6):953.
- 125.Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094–112.
- 126.Ssengonzi R, Wang Y, Maeda-Smithies N, Li F. Endothelial Nitric Oxide synthase (eNOS) in Preeclampsia: An Update. *J Pregnancy Child Health.* 2024;6:121.
- 127.Vasilache IA, Carauleanu A, Socolov D, Matasariu R, Pavaleanu I, Nemescu D. Predictive performance of first trimester serum galectin-13/PP-13 in preeclampsia screening: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2022;23(6):1–12.

128. Cruickshank T, MacDonald TM, Walker SP, Keenan E, Dane K, Middleton A, et al. Circulating Growth Differentiation Factor 15 Is Increased Preceding Preeclampsia Diagnosis: Implications as a Disease Biomarker. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2021;10(16):e020302.
129. Wertaschnigg D, Rolnik DL, Nie G, Teoh SSY, Syngelaki A, da Silva Costa F, et al. Second- and third-trimester serum levels of growth-differentiation factor-15 in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(6):879–84.
130. Andres F, Wong GP, Walker SP, MacDonald TM, Keenan E, Cannon P, et al. A disintegrin and metalloproteinase 12 (ADAM12) is reduced at 36 weeks' gestation in pregnancies destined to deliver small for gestational age infants. *Placenta.* 2022;117:1–4.
131. Skogler J, Moberg T, Tancredi L, Styrnisdóttir L, Hedayati E, Alarcon-Ruiz CA, et al. Association between human chorionic gonadotropin (hCG) levels and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens.* 2023;34:124–37.
132. Yue CY, Zhang CY, Ni YH, Ying CM. Are serum levels of inhibin A in second trimester predictors of adverse pregnancy outcome? *PLOS ONE.* 2020;15(5):e0232634.
133. Margioulas-Siarkou G, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Margaritis K, Alexandratou M, Dinas K, et al. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;258:366–81.
- 134.Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* enero de 2019;144(1):16–20.
- 135.Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* el 1 de diciembre de 2014;20(23):6212–22.
- 136.Fu H, Zheng J, Cai J, Zeng K, Yao J, Chen L, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2018;47(1):293–301.
- 137.Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer.* 2018;9(18):3295–302.
- 138.Agus HZ, Kahraman S, Arslan C, Yildirim C, Erturk M, Kalkan AK, et al. Systemic immune-inflammation index predicts mortality in infective endocarditis. *J Saudi Heart Assoc.* el 17 de abril de 2020;32(1):58–64.
- 139.Islam MM, Satici MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic

- inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turk J Emerg Med.* el 8 de enero de 2024;24(1):8–19.
140. Organización Panamericana de la Salud. Guías para la atención de las principales emergencias obstétricas. 2° Ed Wash DC OPS [Internet]. 2019; Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51029/9789275320884-spa.pdf>
141. León N. Dr. Víctor Manuel Sánchez Nava. Dr. Carlos Eduardo Chávez Pérez. 2021;(2).
142. Qin P, Ho FK, Celis-Morales CA, Pell JP. Association between systemic inflammation biomarkers and incident cardiovascular disease in 423,701 individuals: evidence from the UK biobank cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):162.
143. Cosma-Lăzuran R, Leucuta DC, Popoviciu MS. Systemic Immune-Inflammation Index and Related Hematologic Markers as Prognostic Tools in Type 2 Diabetes. *Medicina (Mex).* 2025;61(8):1433.
144. Nie Y, Zhou H, Wang J, Kan H. Association between systemic immune-inflammation index and diabetes: a population-based study from the NHANES. *Front Endocrinol.* 2023;14:1245199.
145. Wu Y, Huang Y, Wu Y, Sun J, Xie Q, Yin G. Systemic immune-inflammation index as a versatile biomarker in autoimmune disorders: insights from rheumatoid arthritis, lupus, and spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2025;16:1621209.

146. Yin X, Zhang Y, Zou J, Yang J. Association of the systemic immune-inflammation index with all-cause and cardiovascular mortality in individuals with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2024;14(1):15129.
147. Zhang S, Ni W. High systemic immune-inflammation index is relevant to osteoporosis among middle-aged and older people: A cross-sectional study. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11(8):e992.
148. Ucar MA, Tombak A, Akdeniz A, Dinçyürek HD, Şener M, Koyuncu MB, et al. Immune and Inflammation Markers as a Predictor of Overall Survival in Patients with Hematologic Malignancies: A Retrospective Cohort Study. *Medicina (Mex).* 2025;61(6):1019.
149. Ozdemir A, Yucel Kocak S, Nur Karabela S, Yılmaz M. Can systemic immune inflammation index at admission predict in-hospital mortality in chronic kidney disease patients with SARS-CoV-2 infection? *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol.* 2022;42(5):549–58.
150. Yan Q, Ertao Z, Zhimei Z, Weigang D, Jianjun P, Jianhui C, et al. Systemic immune-inflammation index (SII): A More Promising Inflammation-Based Prognostic Marker for Patients with synchronic colorectal peritoneal carcinomatosis. *J Cancer.* 2020;11(18):5264–72.
151. Liu F, Yin P, Jiao B, Shi Z, Qiao F, Xu J. Detecting the preoperative peripheral blood systemic immune-inflammation index (SII) as a tool for early diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *BMC Immunol.* 2025;26(1):7.

- 152.Sağlam E, Özler MR, Yılmaz BS. Predictive value of systemic inflammatory indices for perinatal outcomes following cervical cerclage: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):750.
- 153.Özkan S, Üstün Y, Özkan S, Üstün Y. Exploring the Predictive Potential of Systemic Immune Inflammation Index and Hematologic Markers in Preterm Labor Risk Assessment. *Gazi Med J*. 2025;36(2):199–203.
- 154.Xie S, Zhang E, Gao S, Su S, Liu J, Zhang Y, et al. Associations of systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index with maternal gestational diabetes mellitus: Evidence from a prospective birth cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2025;138(06):729–37.
- 155.Sahin R, Tanacan A, Serbetci H, Agaoglu Z, Haksever M, Kara O, et al. The Association of Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Systemic Immune-Response Index (SIRI), and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) with Cesarean Scar Pregnancy (CSP). *J Reprod Immunol*. 2024;164:104275.
- 156.Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé EsSalud [Internet]. [citado el 10 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.dehuancayo.com/hospital-ramiro-priale-priale-essalud>
- 157.EsSalud Junín categorizó a los 22 establecimientos de salud de su red | EsSalud [Internet]. [citado el 10 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.essalud.gob.pe/essalud-junin-categorizo-a-los-22-establecimientos-de-salud-de-su-red/>

158. Renee CCH. Incidencia de preeclampsia en primigestas mayores de 35 años en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé en el periodo de enero a diciembre de 2018. Univ Peru Los Andes [Internet]. el 25 de mayo de 2021 [citado el 11 de septiembre de 2025]; Disponible en: <http://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/2460>
159. Council for International Organizations of Medical Sciences, World Health Organization, editores. International ethical guidelines for health-related research involving humans. 4th edition. Geneva, Switzerland: CIOMS; 2016. 1 p.
160. (PDF) Systemic immune inflammatory index in sepsis. ResearchGate [Internet]. el 10 de agosto de 2025 [citado el 10 de agosto de 2025]; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/319479989_Systemic_immune_inflammatory_index_in_sepsis
161. Shreffler J, Huecker MR. Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado el 10 de agosto de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557491/>
162. Michalczyk M, Celewicz A, Celewicz M, Woźniakowska-Gondek P, Rzepka R. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:3864941.
163. Stanhewicz AE, Dillon GA, Serviente C, Alexander LM. Acute systemic inhibition of inflammation augments endothelium-dependent dilation in

women with a history of preeclamptic pregnancy. *Pregnancy Hypertens.*
marzo de 2022;27:81–6.

164.Liu M, Lin P, Qu M, Zhai R, Zhang L, Zhang L, et al. Neutrophil count is
a useful marker to predict the severity of preeclampsia. *Clin Exp*
Hypertens N Y N 1993. el 19 de mayo de 2022;44(4):334–40.

10. ANEXOS

CÓDIGO	
--------	--

ANEXO 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“UTILIDAD DEL ÍNDICE DE INMUNO-INFLAMACIÓN SISTÉMICA
COMO MARCADOR PREDICTOR DE PREECLAMPSIA SEVERA”**

Preeclampsia severa	SI ()	NO ()
Neutrófilos	_____	x10 ³ cel/mm ³
Plaquetas	_____	x10 ³ cel/mm ³
Linfocitos	_____	x10 ³ cel/mm ³
Índice inmuno-inflamatorio sistémico	_____	
INL	_____	
IPL	_____	
Edad de la madre	_____	años
Edad gestacional	_____	semanas

ANEXO 02

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO Y ESCALA	INDICADOR
✓ VARIABLE DEPENDIENTE			
Preeclampsia severa	Patología de embarazo diagnosticada por la presencia de presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 110 mm, además de proteinuria y manifestación clínica o laboratorio de daño orgánico (2).	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
✓ VARIABLE INDEPENDIENTE			
Índice inmuno-inflamación sistémica (IIS)	Cálculo obtenido del hemograma de ingreso según la siguiente fórmula (29): $IIS = (P \times N) / L$	Cuantitativa de razón	Cociente

	Dónde: P: plaquetas, N: neutrófilos y L: linfocitos		
✓ COVARIABLES			
Índice neutrófilo/linfocito	Cociente resultante de la división del total de neutrófilos por el total de linfocitos, consignados en el hemograma al ingreso hospitalario.	Cuantitativa de razón	Cociente
Índice plaqueta/linfocito	Cociente resultante de la división del total de plaquetas por el total de linfocitos, consignados en el hemograma al ingreso hospitalario	Cuantitativa de razón	Cociente
Edad materna	Edad que ostenta la gestante al momento del ingreso al servicio	Cuantitativa de razón	Años
Edad gestacional	Semanas de embarazo que presenta la madre al momento del diagnóstico de preeclampsia	Cuantitativa de razón	Semanas