

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**UPAO**

**Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano**

**Índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes  
con preeclampsia atendidas en el Hospital Belén de Trujillo**

**AUTOR:**

**Edward Andres Vertiz Barrantes**

**ASESOR:**

**Dr. Hashimoto Pacheco Humberto Victor**

**Trujillo – Perú**

**2016**

# **MIEMBROS DEL JURADO**

---

**Dr. CESAR HERRERA GUTIERREZ**  
**PRESIDENTE**

---

**Dra. ADELA ESCOBEDO MEDINA**  
**SECRETARIO**

---

**Dr. JUAN ROJAS RUIZ**  
**VOCAL**

**ASESOR:**

**DR. HASHIMOTO PACHECO HUMBERTO**

**DEDICATORIA:**

A Dios por ser mi luz, mi guía y mi fortaleza en cada faceta de mi vida.

A mi padres, Andrés y Adela, que han estado conmigo incondicionalmente,  
a mis dos hermanos por su paciencia en mis días de exámenes. Los amo

## **AGRADECIMIENTO:**

A mi asesor Dr. Hashimoto Pacheco Humberto Victor por su tiempo invertido y su valioso apoyo en la realización de la investigación.

A mis padres por su esfuerzo y paciencia en todo momento hacia mí. Gracias a ellos estoy ahora aquí.

A mis hermanos por recibir de ellos el ejemplo de responsabilidad, de empeño, de superación y sobre todo, el amor hacia lo que haces.

A mis abuelos por darme siempre la motivación para seguir adelante.

## RESUMEN

**Objetivo:** Demostrar que el índice neutrófilo linfocito tiene exactitud como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital Belén de Trujillo.

**Material y métodos:** Estudio de pruebas diagnósticas, retrospectivo y observacional aplicado en 96 gestantes con preeclampsia. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Se aplicó el test de Fisher y área bajo la curva.

**Resultados:** La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo linfocito fue 84%; 78%; 49% y 95% respectivamente como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia. El mejor punto de corte fue de 4. La exactitud pronóstica fue de 81%. El promedio de índice neutrofilo linfocito fue significativamente superior en los pacientes con preeclampsia severa en comparacion con preeclampsia leve ( $p < 0.01$ ).

**Conclusiones:** El índice neutrófilo linfocito tiene exactitud como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital Belén de Trujillo.

**Palabras Claves:** Índice neutrófilo linfocito, severidad, preeclampsia.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study was show that the neutrophil lymphocyte ratio has accuracy as a predictor of severity in pregnant with preeclampsia treated in the Belen Hospital of Trujillo.

**Material and methods:** A study of diagnostic test, retrospective and observational applied in 96 pregnant with preeclampsia. The Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value was calculated with Fischer test and area under the curve was applied.

**Results:** The average neutrophil lymphocyte ratio was significantly higher in patients with severe preeclampsia compared with mild preeclampsia ( $p < 0.01$ ). The neutrophil lymphocyte ratio predicted the severity in pregnant with preeclampsia with 84% sensitivity, 78% specificity, 49% positive predictive value and 95% negative predictive value respectively. The best cutoff point was 4 and the prognostic accuracy was 81%.

**Conclusions:** The neutrophil lymphocyte ratio has accuracy as a predictor of severity in pregnant with preeclampsia treated in the Belen Hospital of Trujillo.

**Keywords:** Neutrophil lymphocyte ratio, severity, preeclampsia.

## INDICE GENERAL

PORTADA

HOJA DE MIEMBROS DE JURADO

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

INDICE GENERAL

I	INTRODUCCIÓN .....	7
	1.1 Marco teórico .....	7
	1.2 Antecedentes .....	10
	1.3 Justificación .....	12
	1.4 Formulación del problema científico.....	12
	1.5 Hipótesis .....	12
	1.6 Objetivos.....	13
II	MATERIALES Y MÉTODOS .....	14
	2.1 Material.....	14
	2.2 criterios de selección .....	14
	2.3 Muestra .....	15
	2.4 Diseño de investigación .....	17
	2.5 Descripción de variables y escalas de medición .....	18
	2.6 Proceso de captación de información .....	20
	2.7 Procesamiento y análisis de información .....	21

2.8 Aspectos éticos ..... 22

III RESULTADOS ..... 23

IV DISCUSIÓN ..... 30

V CONCLUSIONES ..... 33

VI RECOMENDACIONES ..... 34

VII BIBLIOGRAFÍAS ..... 35

ANEXO ..... 39

## I. INTRODUCCION

### 1.1 Marco teórico:

La preeclampsia, definida como hipertensión arterial que debuta a partir de las 20 semanas de embarazo, es un síndrome inducido por la gestación, siendo típico de la segunda mitad del embarazo y caracterizado por hipertensión arterial y proteinuria o disfunción de algún órgano (1,2)

La preeclampsia ocurre en 2 a 12% de los embarazos, 25% de ellos con elementos de severidad. En el mundo, la preeclampsia es la causa directa de aproximadamente 15% de las muertes maternas. En el 2014 en los Estados Unidos, la preeclampsia fue la cuarta causa de mortalidad materna (1 muerte por cada 100 000 partos vivos). En ese mismo año se evidencio que en América Latina, la preeclampsia-eclampsia fue la primera causa de muerte materna en 25,7% de casos, mientras que en Perú, en cambio, la preeclampsia fue considerada la segunda causa de mortalidad materna, representado 23,3% del total de las muertes maternas (3,4).

La preeclampsia usualmente es más frecuente en primigrávidas, siendo probable que se deba a un mecanismo inmune y por ende en los siguientes embarazos la futura madre ‘aprenda’ a tolerar los antígenos paternos presentes en el líquido seminal. La preeclampsia se puede presentar en grupos familiares, lo cual sugiere un componente genético (5,6).

Se postula que la preeclampsia se desarrolla en dos estadios. El primero involucra una pobre invasión placentaria en el miometrio y la vasculatura uterina; en este no hay manifestaciones clínicas. El segundo, se manifiesta por las consecuencias de la pobre placentación, provocado por la relativa hipoxia placentaria y la hipoxia de reperusión, lo cual resulta en daño al sincitiotrofoblasto y restricción del crecimiento fetal. El eslabón entre ambos estadios incluye una cascada de mecanismos secundarios incluyendo el

desbalance entre factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos, estrés oxidativo materno, y disfunción endotelial e inmunológica (7,8).

La lesión y la disfunción endotelial pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la preeclampsia, no está claro qué es lo que desencadena la alteración del endotelio en la preeclampsia, pero la actividad de los neutrófilos puede desempeñar algún papel en la lesión endotelial típica de este trastorno (9,10).

La activación de los neutrófilos puede producir lesión vascular por su capacidad para generar sustancias oxigenadas reactivas. Los neutrófilos activados se adhieren al endotelio y posteriormente liberan contenidos de sus gránulos, como elastasa y otras proteasas, que son capaces de destruir la integridad de las células endoteliales (11,12).

Los radicales oxigenados generados por los neutrófilos activados pueden producir peroxidación de los lípidos de la membrana y posteriores aumentos de la permeabilidad y de la reactividad vascular (13,14)

La adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular depende de la asociación entre las moléculas de adhesión presentes en la superficie de las células endoteliales. En la preeclampsia se produce un aumento de la expresión de dichas moléculas de adhesión como la endotelina-1, además de un aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos componentes granulares, como mieloperoxidasa, elastasa. (15, 16,17)

La activación de leucocitos juega un importante papel durante el proceso de la enfermedad en la preeclampsia. Hallazgos significativos de la activación de leucocitos se han hecho, incluyendo el aumento de la generación de superóxido y el aumento de la integrina CD11b y expresiones de la integrina CD64 en monocitos y en los neutrófilos en mujeres con preeclampsia (18, 19,20)

La activación de neutrófilos constituye un componente importante de las respuestas inflamatorias exageradas en el sistema vascular materno durante la preeclampsia (21, 22,23)

El recuento diferencial de leucocitos realizado por los aparatos automatizados, especialmente los de las últimas generaciones, determina cinco poblaciones celulares: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos; y reporta alarmas cuando las células nucleadas, como otras células blancas o los eritroblastos, no son clasificables dentro de los cinco grupos antes citados (24,25)

La causa más importante de la neutrofilia es la infección aguda, otras causas son: infección crónica, procesos mieloproliferativos, glucocorticoides, liberación de adrenalina. La linfocitopenia, sola o asociada con alteraciones en los recuentos de los neutrófilos, es un hallazgo frecuente en pacientes críticos y la pueden ocasionar patologías como: infecciones, neoplasias, inmunodeficiencias y radioterapia (26)

Se ha propuesto al índice neutrófilos / linfocitos (INL) como un nuevo indicador de inflamación sistémica. Su valor predictivo y pronóstico se ha demostrado en enfermedades cardiovasculares. En estos estudios ha demostrado que se asocia con la hipertensión, la severidad de la enfermedad coronaria, la mortalidad a largo plazo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria (27,28)

El índice neutrófilo/linfocito (INL) refleja el grado de activación de la cascada inflamatoria en el paciente. En ese sentido la evaluación de la respuesta inflamatoria del paciente a través de la biometría hemática por medio del conteo diferencial de los elementos celulares de la serie blanca puede ser más práctica y fácil de medir en el quehacer clínico (29,30)

El aumento del número de neutrófilos y / o disminución del número de linfocitos pueden suprimir las células “killer” activadas por linfocinas, con lo que aumenta la propensión a la progresión del daño tisular (31,32)

## **1.2. Antecedentes:**

**Canzoneri B, et al** (Norteamérica, 2011); desarrollaron una investigación con el objeto de precisar la asociación entre los niveles de neutrófilos y el grado de severidad en gestantes con diagnóstico de preeclampsia, por medio de un estudio de pruebas diagnósticas retrospectivo en el que se incluyeron a 240 gestantes las cuales fueron divididas en 3 grupos: sin preeclampsia, con preeclampsia leve y con preeclampsia severa, observando que el promedio de neutrófilos fue significativamente superior en el grupo con preeclampsia severa ; y el conteo fue progresivamente inferior en los grupos con preeclampsia leve y sin ella:  $8.05 \pm 4.01$ ;  $6.69 \pm 2.23$  y  $5.90 \pm 1.79$ ; respectivamente ( $p < 0.05$ ) (33).

**Kirbas A, et al** (Turquía, 2012); llevaron un estudio con el objeto de precisar la utilidad del índice neutrófilo linfocito para precisar la severidad de pacientes con preeclampsia por medio de un estudio de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 584 gestantes con preeclampsia; observando que los promedios del índice fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes con las formas severas de la enfermedad, en comparación con el grupo que presentó las formas leves de preeclampsia ( $p < 0.05$ ); siendo la sensibilidad de este marcador de 70% y una especificidad de 26%; siendo el mejor punto de corte un valor del índice de 3 (34).

**Yabuzcan A, et al** (Polonia, 2014); desarrollaron un estudio con el objeto de precisar la utilidad del índice neutrófilo en relación a la capacidad de predecir la severidad de preeclampsia por medio de un estudio de pruebas diagnósticas retrospectivo en el que se incluyeron a 66 pacientes con preeclampsia; observando que el promedio del índice fue significativamente superior en el grupo con las formas severas de la enfermedad ( $p < 0.05$ ); la sensibilidad y la especificidad de este marcador fue de 77% y 70% respectivamente (35).

**Kurtoglu E, et al** (Reino Unido, 2015); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de precisar la utilidad del índice neutrófilo linfocito en cuanto a la determinación de la severidad de preeclampsia por medio de un diseño de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 203 gestantes las cuales 73 no presentaron preeclampsia, 23 presentaron preeclampsia severa y 107 preeclampsia leve; observando una diferencia significativa entre los valores del índice entre el grupo con preeclampsia severa respecto a la leve ( $p < 0.05$ ); el área bajo la curva del índice en relación a la exactitud para predecir severidad fue de 0.84 (36).

**Oylumlu M, et al** (Arabia, 2015); llevaron a cabo un estudio con el objeto de precisar la utilidad del índice neutrófilo linfocito en la determinación del grado de severidad de preeclampsia, por medio de un diseño de pruebas diagnósticas retrospectivas en el que se incluyeron a 148 pacientes los cuales se dividieron en 2 grupos según la presencia o ausencia de preeclampsia; observando que los promedios del índice fueron significativamente distintos entre ambos grupos ( $7.3 \pm 3.5$  versus  $3.1 \pm 1.1$ ;  $p < 0.001$ ); siendo el mejor punto de corte del índice el de 4.1, con una sensibilidad y especificidad de 80% y 82% respectivamente (37).

### **1.3. Justificación:**

Tomando en consideración que la preeclampsia es un trastorno obstétrico observado aun con frecuencia en nuestra población; motivo frecuente de hospitalización y de ingreso a unidades de cuidados intensivos maternos y por lo mismo responsable de un importante costo social y sanitario; en particular para las formas severas de esta enfermedad que por otra parte aún se mantiene como un determinante importante de mortalidad materna en nuestra región; resulta de suma utilidad identificar aquellas variables que permitan de una manera rápida y sencilla precisar desde el ingreso hospitalario la posibilidad de que el médico tratante conozca qué forma agresivas de preeclampsia está enfrentando; en este sentido la valoración de parámetros analíticos como el índice neutrófilo linfocito resulta conveniente debido a la utilidad que ha demostrado en este contexto en poblaciones distintas a la nuestra y dada la escasez de investigaciones similares en nuestra región es que se plantea la siguiente hipótesis:

### **1.4. Formulación del problema científico:**

¿Tiene el índice neutrófilo linfocito exactitud como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital Belén de Trujillo?

### **1.5. Hipótesis:**

#### **Hipótesis nula:**

El índice neutrófilo linfocito no tiene exactitud como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital Belén de Trujillo.

#### **Hipótesis alternativa:**

El índice neutrófilo linfocito tiene exactitud como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital Belén de Trujillo.

## **1.6. Objetivos:**

### **OBJETIVO GENERAL**

Demostrar que el índice neutrófilo linfocito tiene exactitud como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital Belén de Trujillo.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia.

Determinar el mejor punto de corte del índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia.

Determinar la exactitud pronostica del índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia.

Comparar los promedios del índice neutrófilo linfocito entre gestantes con preeclampsia severa y leve.

## **II. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1. MATERIAL:**

#### **2.1.1. Población diana:**

El presente estudio tuvo como población diana al total de gestantes con preeclampsia atendidas en el Servicio de Gineco Obstetricia en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2010 – 2015.

#### **2.1.2. Población de estudio:**

Es aquella parte de la población diana que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

### **2.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### **2.2.1 Criterios de inclusión:**

- Gestantes con preeclampsia.
- Gestantes con edades entre 20 a 35 años.
- Gestantes con control prenatal adecuado
- Gestantes en cuyas historias se encuentren los datos necesarios para precisar las variables en estudio.

### **2.2.2. Criterios de exclusión:**

- Gestantes con enfermedades crónicas que alteren previamente los parámetros leucocitarios: leucemia, aplasia medular, neutropenia, linfoma; con infecciones crónicas: tuberculosis, infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis crónica.
- Gestantes con sepsis concomitante.
- Gestantes que hayan sido transferidos hacia otros nosocomios y en quienes no se haya podido hacer el seguimiento respectivo.
- Gestantes con síndrome hellp.

## **2.3. MUESTRA:**

### **2.3.1. Unidad de Análisis:**

Es cada una de las gestantes con preeclampsia atendidas en el Servicio de Gineco Obstetricia en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2010 – 2015 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión respectivos.

### **2.3.2. Unidad de Muestreo:**

Es la historia clínica de cada una de las gestantes con preeclampsia atendidas en el Servicio de Gineco Obstetricia en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2010 – 2015 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión respectivos.

### 2.3.3. Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la siguiente formula (38):

$$n_0 = \frac{Z^2 \alpha pe qe}{E^2}$$

Donde:

$n_0$ : Tamaño inicial de muestra.

$Z\alpha$ : Coeficiente de confiabilidad; el cual es de 1.96 para un nivel de confianza de 95% para la estimación.

$pe$ : Incidencia estimada según revisión bibliográfica de la variable en estudio (preeclampsia severa): 0.07 (7%) (34)

$qe = 1 - pe$

$peqe$ : Variabilidad estimada.

$E$ : Error absoluto o precisión. En este caso se expresará en fracción de uno y será de 0.05 (5%).

OBTENEMOS:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 (pe) (qe)}{(0.05)^2}$$

$n = 96$  gestantes con preeclampsia

Los cuales se dividirán en 2 grupos:

**Grupo 1:** Gestantes con preeclampsia leve.

**Grupo 2:** Gestantes con preeclampsia severa

## 2.4. DISEÑO DE INVESTIGACION:

### Tipo de estudio

El presente estudio correspondió a un diseño observacional, analítico, retrospectivo, de pruebas diagnósticas

### Diseño específico

		PREECLAMPSIA	
		SEVERA	LEVE
ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO	Elevado	a	B
	No elevado	c	D

**Sensibilidad:**  $a / a+c$

**Especificidad:**  $d / b+d$

**VPP:**  $a / a+b$

**VPN:**  $d / c+d$

## 2.5. Descripción de variables y escalas de medición:

VARIABLE DEPENDIENTE	DIMENSION	DEF. OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADORES	CRITERIO
<b>Índice neutrófilo linfocito</b>	Elevado No elevado	Marcador leucocitario que expresa la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica. Se obtiene del cociente entre el número de neutrófilos y el número de linfocitos en un determinado momento de la evolución del paciente.	Cualitativa	Nominal	> 3 <=3	Si - No
<b>INDEPENDIENTE: Preeclampsia</b>	Leve  Severa	Corresponde al hallazgo después de la semana 20 de embarazo, de hipertensión, acompañada de proteinuria o acompañada de criterios de severidad en su forma severa.	Cualitativa	Ordinal	PAS $\geq$ 140 mmhg PAD $\geq$ 90 mmhg Proteinuria $\geq$ 300mg/24 horas  PAS $\geq$ 160 mmhg PAD $\geq$ 110 mmhg Acompañado de uno de los	Si - No

					<p>siguientes hallazgos :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Trombocitopenia &lt;100 000</li> <li>-dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho que no responde a tratamiento y/o no explicable por diagnósticos alternativos</li> <li>-Incremento de enzimas hepáticas al doble del límite de lo normal.</li> <li>-Creatinina: &gt;1.1mg/dl.</li> <li>-Trastornos cerebrales o visuales de reciente aparición</li> <li>-Edema pulmonar</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--

### **2.5.1 DEFINICIONES OPERACIONALES:**

**Preeclampsia:** La preeclampsia se define como el hallazgo después de la semana 20 de embarazo de hipertensión, acompañada de proteinuria o en su forma severa acompañada de criterios de severidad.

**Índice neutrófilo/linfocito elevado:** Marcador leucocitario que toma en cuenta elementos celulares de la línea blanca y que expresa la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica. Se obtiene por medio del cociente entre el número de neutrófilos y el número de linfocitos en un determinado momento de la evolución del paciente.

### **2.6. PROCESO DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN:**

1. Se realizó la captación de información del archivo de historias clínicas de las gestantes con preeclampsia atendidas en el Servicio de Gineco Obstetricia en el Hospital Belén de Trujillo durante el período 2010 – 2015 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión hasta completar el tamaño muestral requerido.
2. Se identificaron a los pacientes a través del muestreo aleatorio simple.
3. Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio; las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos. (Ver Anexo 1).
4. Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar el tamaño de la muestra de estudio.

5. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos y proceder a realizar el análisis respectivo.

## **2.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN:**

El procesamiento de la información fue automático y se utilizó una laptop Samsung Intel core i5 con Windows 10 y el Paquete estadístico SPSS-22.0 esta información fue presentada luego en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

### **Estadística Descriptiva:**

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media, mediana y en las medidas de dispersión la desviación estándar, esto para las variables cuantitativas. También se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas.

### **Estadística analítica:**

Se aplicó el test de Fischer para establecer la relación entre las variables cualitativas y el test de student para la asociación entre las variables cuantitativas. Si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ) se asumieron resultados significativos.

### **Estadígrafo de estudio:**

Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para diferentes valores del índice neutrófilo linfocito para encontrar la de mayor validez predictiva de severidad en preeclampsia severa.

Para determinar el punto de corte se utilizara las curvas de características operativas para el receptor (ROC), se seleccionan varios puntos de corte y se estima la sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos.

Se realizara la determinación del área bajo la curva a partir de valores de sensibilidad y complemento de especificidad, con la finalidad de precisar el mejor punto de corte del índice neutrófilo linfocito.

Se realizara la comparación de los promedio del índice neutrófilo linfocito entre los pacientes con preeclampsia leve y severa.

## **2.8. ASPECTOS ÉTICOS:**

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de pruebas diagnósticas en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (39) (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).(40)

### III.- RESULTADOS

**Tabla N° 01. Características de las gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2015:**

<b>Características</b>	<b>Preeclampsia severa (n=19)</b>	<b>Preeclampsia leve (n=77)</b>	<b>Significancia</b>
<b>Sociodemográficas</b>			
<b>Edad materna:</b> - Promedio - D. estándar	25.2 7.2	26.4 6.5	T student: 1.12 p>0.05
<b>Paridad:</b> - Promedio - D. estándar	1.2 0.9	1.7 1.1	T student: 0.92 p>0.05
<b>Procedencia</b> -Urbano -Rural	17(89%) 2(11%)	64(83%) 13(17%)	Chi cuadrado: 2.44 p>0.05

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo historias clínicas: 2016

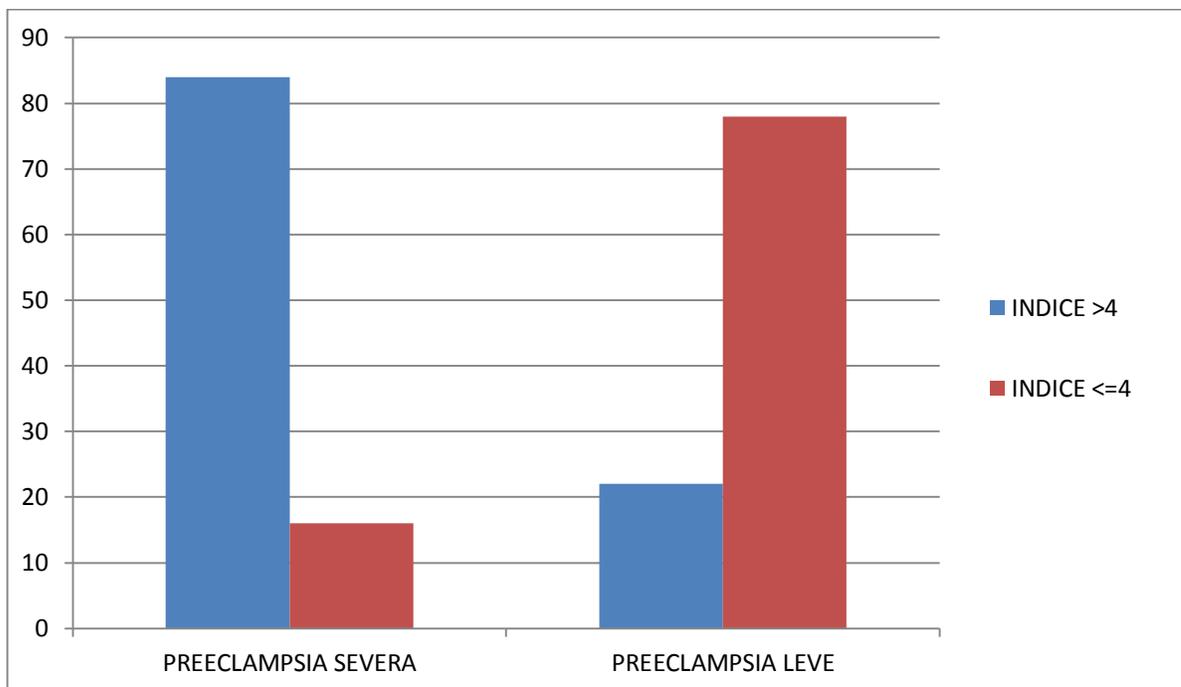
**Tabla N° 02: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2015:**

Índice linfocito	Neutrófilo	Preeclampsia		Total
		Severa	Leve	
	>4	16	17	33
	< = 4	3	60	63
Total		19	77	96

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo historias clínicas: 2016

- Sensibilidad: 84%
- Especificidad: 78%
- Valor predictivo positivo: 49%
- Valor predictivo negativo: 95%
- Test de Fischer: 24.6
- $p < 0.01$

**Grafico N° 01: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2015:**



La frecuencia de pacientes con índice >4 en el grupo con preeclampsia severa (sensibilidad) fue 84% mientras que la frecuencia de pacientes con índice <=4 en el grupo sin preeclampsia severa (especificidad) fue de 78%

**Tabla N° 03: Calculo del mejor punto de corte del índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2015:**

<b>INDICE</b>				
	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>3</b>	92%	61%	74%	88%
<b>4</b>	84%	78%	49%	95%
<b>5</b>	51%	89%	60%	76%

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo historias clínicas: 2016

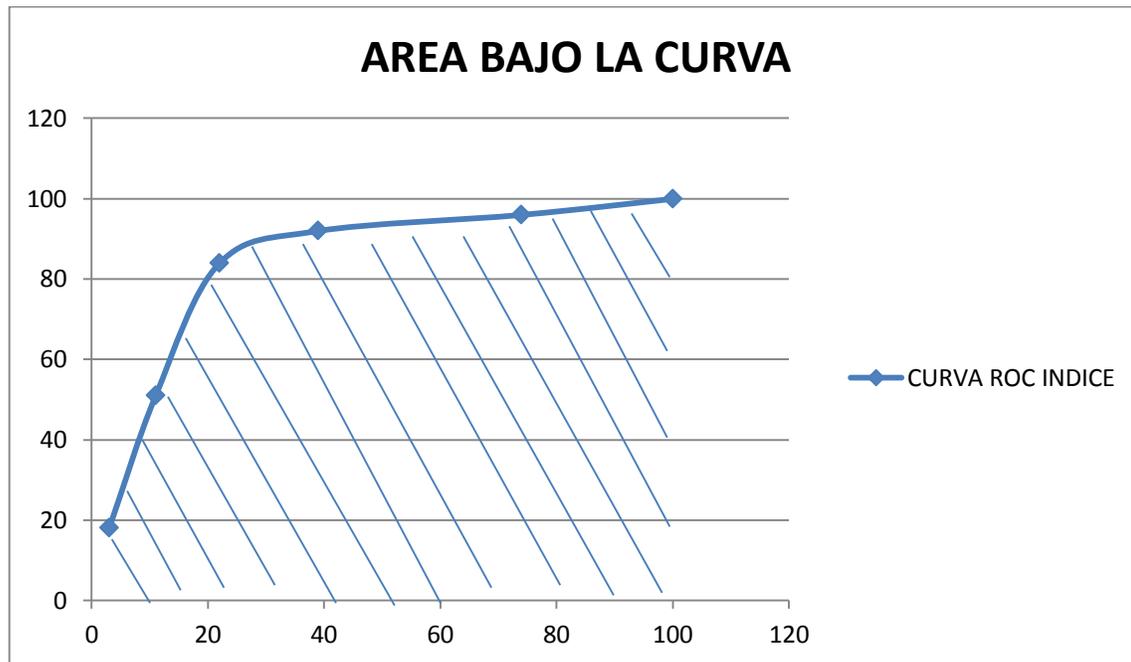
En el análisis se valoran los puntos de corte más centrales para el índice en estudio; identificando como mejor punto de corte al valor de 4 por corresponderle un perfil de valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo más uniforme.

**Tabla 4: Valores de sensibilidad y del complemento de la especificidad según los diferentes puntos de corte del índice:**

Punto de corte	COMPLEMENTO DE LA ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD
1	100	100
2	74	96
3	39	92
4	22	84
5	11	51
6	3	18
7	0	0

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo historias clínicas: 2016

**Grafico 2: Curva trazada utilizando valores de sensibilidad y del complemento de la especificidad según los diferentes puntos de corte del índice:**



**AREA BAJO LA CURVA: 0.81**

Significa que un paciente seleccionado aleatoriamente del grupo con preeclampsia severa tendrá en el 81% de las veces un índice más elevado respecto a un paciente elegido al azar del grupo sin preeclampsia severa.

Valores entre 0,5 y 0,69: exactitud baja para la prueba en estudio.

Valores entre 0,7 y 0,89: exactitud intermedia para la prueba en estudio.

Valores mayores de 0,9: exactitud alta para la prueba en estudio.

**Tabla N° 05: Comparación de promedios de índice neutrófilo linfocito entre pacientes con preeclampsia severa y leve Hospital Belén de Trujillo período 2010 – 2015:**

Índice neutrófilo linfocito	Preeclampsia		T de student	P
	Severa (n=19)	Leve (n=77)		
<b>Promedio</b>	4.7	2.9	<b>2.12</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Desviación estándar</b>	1.9	1.6		

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo historias clínicas: 2016

En este análisis se comparan los promedios de índice neutrófilo linfocito; observando la tendencia muestral de que el grupo con preeclampsia severa tiene un promedio significativamente mayor que el grupo con preeclampsia leve y a través de la prueba t de student se verifica que esta tendencia se proyectara a nivel poblacional.

#### **IV. DISCUSION:**

La preeclampsia, definida como hipertensión arterial que debuta a partir de las 20 semanas de embarazo, es un síndrome inducido por la gestación, siendo típico de la segunda mitad del embarazo y caracterizado por hipertensión arterial y proteinuria o disfunción de algún órgano. La activación de neutrófilos constituye un componente importante de las respuestas inflamatorias exageradas en el sistema vascular materno durante la preeclampsia<sup>21, 22, 23</sup>. Se ha propuesto al índice neutrófilo / linfocito (INL) como un nuevo indicador de inflamación sistémica. El índice neutrófilo/linfocito (INL) refleja el grado de activación de la cascada inflamatoria en el paciente. En ese sentido la evaluación de la respuesta inflamatoria del paciente a través de la biometría hemática por medio del conteo diferencial de los elementos celulares de la serie blanca puede ser más práctica y fácil de valorar<sup>29, 30</sup>.

En la tabla N° 1 se consideraron como variables intervinientes de interés como la edad materna, grado de paridad y procedencia ; observando que la distribución de las mismas es idéntica en el grupo de pacientes con y sin severidad de preeclampsia; con diferencias no significativas; esto caracteriza una condición de uniformidad y representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos y es coincidente con los hallazgos de **Yabuzcan A, et al** en Polonia en el 2014; **Kurtoglu E, et al** en Reino Unido en el 2015 y **Canzoneri B, et al** en Norteamérica en el 2011 ;quienes tampoco encuentran diferencias en relación a estas variables intervinientes entre las gestantes con preeclampsia severa y leve.

En la tabla N° 2 se valora al índice neutrófilo linfocito encontrando los valores más elevados para la sensibilidad y valor predictivo negativo con cifras de 84% y 95% respectivamente siendo los valores de especificidad y valor predictivo positivo los más bajos con 78% y 49%; alcanzando significancia estadística respecto al pronóstico de severidad en este grupo específico de pacientes.

En relación a los referentes bibliográficos identificados podemos observar la serie de **Kirbas A, et al** en Turquía en el 2012 quienes precisaron la utilidad del índice neutrófilo linfocito para severidad en preeclampsia en un estudio de pruebas diagnósticas en 584 gestantes; observando que la sensibilidad de este marcador de 70% y una especificidad de 26% ( $p < 0.05$ )<sup>34</sup>.

Interesa hacer referencia a las conclusiones que muestran **Yabuzcan A, et al** en Polonia en el 2014 quienes precisaron la utilidad del índice neutrófilo para predecir severidad de preeclampsia en un estudio de pruebas diagnósticas retrospectivo en 66 pacientes, observando que la sensibilidad y la especificidad fue de 77% y 70% respectivamente<sup>35</sup>.

En la Tabla 3 precisamos la selección del mejor punto de corte para lo cual se muestra el perfil de valores y la intensidad de la asociación de los 3 puntos de corte centrales del índice neutrófilo linfocito; verificando que aquel al que le corresponde el perfil de valores más homogéneo fue al corte de 4; el cual se identifica como el mejor corte en nuestro análisis.

Resultan también de utilidad las conclusiones a las que llega **Oylumlu M, et al** en Arabia en el 2015 quienes precisaron la utilidad del índice neutrófilo linfocito en determinación de severidad de preeclampsia en un diseño de pruebas diagnósticas retrospectivas en 148 gestantes; siendo el mejor punto de corte del índice el de 4.1, con una sensibilidad y especificidad de 80% y 82% respectivamente<sup>37</sup>.

En la Tabla N° 4 se precisa el área bajo la curva del índice; plasmando los diferentes puntos de corte en el eje de ordenadas y abscisas; formando una curva que delimita un área que señala la posibilidad de que un paciente con formas severas tenga un valor más elevado del marcador que un paciente con formas leves de preeclampsia; siendo esta de 81% correspondiendo a una exactitud intermedia.

Mostramos también las tendencias expresadas por **Kurtoglu E, et al** en Reino Unido en el 2015 quienes precisaron la utilidad del índice neutrófilo linfocito para determinación de severidad en preeclampsia en un diseño de pruebas diagnósticas en 203 gestantes siendo el área bajo la curva del índice en relación a la exactitud para predecir severidad fue de 0.84 ( $p < 0.05$ )<sup>36</sup>.

En la Tabla N°5 se comparan los promedios de índice neutrófilo linfocito entre las formas de severidad de preeclampsia; a través del test estadístico t de student, el cual verifica que los promedios de este marcador son significativamente distintas ( $p < 0.01$ ); con tendencia a ser mayores en el grupo de las formas severas; con lo cual podemos afirmar que ya sea a través de un análisis cualitativo o cuantitativo se evidencia asociación entre las variables.

Por otra parte reconocemos las tendencias descritas por **Canzoneri B, et al** en Norteamérica en el 2011 quienes precisaron la asociación entre niveles de neutrófilos y grado de severidad en preeclampsia, en un estudio de pruebas diagnósticas en 240 gestantes observando que el promedio de neutrófilos fue significativamente superior en el grupo con preeclampsia severa respecto a preeclampsia leve y sin ella ( $p < 0.05$ )<sup>33</sup>.

## **V. CONCLUSIONES**

- No se apreciaron diferencias significativas en relación a edad materna, paridad y procedencia entre pacientes con preeclampsia severa y leve.
- La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo linfocito fue 84%; 78%; 49% y 95% respectivamente como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia.
- El mejor punto de corte del índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia fue de 4.
- La exactitud pronóstica del índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia fue de 81%.
- El promedio de índice neutrofilo linfocito fue significativamente superior en los pacientes con preeclampsia severa en comparacion con preeclampsia leve ( $p < 0.01$ ).

## **VI. RECOMENDACIONES**

- 1.** Nuevos estudios multicéntricos, prospectivos y con mayor tamaño muestral en posteriores series debieran llevarse a cabo para corroborar la asociación predictiva de significancia observada para este marcador analítico en el contexto patológico correspondiente.
- 2.** Considerando que la determinación del índice neutrófilo linfocito se constituye en una valoración factible de realizar de manera sencilla y económica en nuestro medio sanitario sería conveniente protocolizar su aplicación en pacientes con preeclampsia como elemento inicial de valoración de severidad.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1.-Hutcheon J, Lisonkova S, Joseph K. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):391-403.
- 2.-Gonzales P, Genaro G, Garcia O, Sandoval O. Preclampsia, eclampsia y HELLP. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2015;38(1):118-127.
- 3.-La Rosa M, Ludmir J. Manejo de la preeclampsia con elementos de severidad antes de las 34 semanas de gestación: nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia.* 2014;60(4), 373-378.
- 4.-. Kumar M, Meena J. management of early onset severe preeclampsia in a tertiary hospital in india: does expectant management alter perinatal outcome? *Indian journal of medical sciences.*2011; 65.
- 5.- Dekker G, Robillard P, Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol.* 2011;89(2):126-32.
- 6.- Kenny L, English F, McCarthy F. Risk factor and effective management of preeclampsia. *Integrated blood pressure control.* 2015 ;8 :7-12.
- 7.- Ramma W, Ahmed A. Is inflammation the cause of preeclampsia? *Biochem Soc Trans.* 2011;39:1619–27.
- 8.- Rodriguez M, Egaña G, Marquez R. Preeclampsia: mediadores del daño placentario. *Revista chilena Obstetricia ginecologia.* 2012;77(1): 72-78.
- 9.-Chen X, Scholl T. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery. *Plos one.* 2014;9(1).
- 10.- Briones J, Diaz M, Briones C. Dipyridamol en preeclampsia. *Revista de la asociacion Mexicana de medicina critica y terapia intensive.* 2011;25(3): 150-156.
- 11.- Catarino C. Santos A. Inflammatory disturbances in preeclampsia relationship between maternal and umbilical cord blood. *Journal of pregnancy.*2012.
- 12.- Yam J, Garcia L, Sanchez L. Trampas extracelulares de neutrofilos consecuencia de un suicidio celular. *Gaceta medica de mexico.*2012;148:68-75.

- 13.- Matsubara K, Higaki T. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *International journal of molecular sciences*. 2015;16
- 14.- Ashmed A, Ramma W. Unravelling the theories of pre-eclampsia: are the protective pathways the new paradigm?. *British journal of pharmacology*. 2015;172(6) :1574-1586
- 15.- Shukla J, Walsh S. Neutrophil release of myeloperoxidase in systemic vasculature of obese women may put them a risk for preeclampsia. *Reproductive sciences* 2014.
- 16.- Kill A et al. Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptor in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(1).
- 17.- Hahn S, Giaglis S, Hoesli I , Hasler P. Neutrophil nets in reproduction: from infertility to preeclampsia and the possibility of fetal loss. *Frontiers in immunology* 2012;3:362.
- 18.- Sahin S, Bingol O, Eroglu M, Tetik S. Platelets in preeclampsia: function and role in the inflammation. *Journal of marmara university institute of health sciences*. 2014;4(2):111-116
- 19.- Medeiros L, Peracoli J. Monocytes from pregnant women with pre-eclampsia are polarized to a m1 phenotype. *American journal of reproductive immunology*. 2014;72:5-13.
- 20.- Bannwart C, Peracoli J. Silibinin modulates monocytes m1/m2 profile in women with preeclampsia. *Pregnancy hypertension: An international Journal of womens cardiovascular health*. 2015;5(1):81-82
- 21.- Yilmaz Z , Ceyhan M. An inflammation marker in preeclampsia: neutrophil to lymphocyte ratio. 14<sup>th</sup> world congress in fetal medicine. 2014
- 22.- Tanuja L, chikkala R. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women. *The indian journal of medical research*. 2013;138:60-7.
- 23.- Lampe R, Kover A, Szucs S. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *Journal of reproductive immunology*. 2015;107:26-30.
- 24.- Lour M, Luo P, Tang R. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC endocrine disorders*. 2015;15:9

- 25.- Oncel R, Ucar M, Karakas M. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with GRACE risk score to in-hospital cardiac events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction. *Clin Appl Thomb Hemost*. 2015;21(4):383-8.
- 26.-Loonen A, de Jager C, Tosserams J, Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014; 9(1): 87-93.
- 27.-Ergelen M, Uyarel H.. Predictive value of elevated neutrophil–lymphocyte ratio in patients undergoing primary angioplasty for stemi. *JACC*. 2013; 61
- 28.-Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2011;102:5–14.
- 29.-Ozturk S, Erdem A, Ozlu M. Assessment of the neutrophil to lymphocyte ratio in young patients with acute coronary syndromes. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013; 41:284–9.
- 30.-Demir M. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and coronary chronic total occlusions. *Bmc cardiovascular disorders*. 2014;14:130.
- 31.- Sahin S, Sarikaya S, Alcelik A. Neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Acta medica mediterranea*.2013;29:847.
- 32.- kirbas A, Ozgur A. Prediction of preeclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. *Journal of clinical and diagnostic research*.2015;9(11):20-23
- 33.-Canzoneri B, Lewis D, Groome L. Increased Neutrophil Numbers Account for Leukocytosis in Women with Preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2011;; 26(10): 729–732.
- 34.-Kirbas A, Ersoy A, Uygur D. First trimester prediction of pre-eclampsia using the neutrophil/lymphocyte ratio and the platelet/lymphocyte ratio. *World Congress Fetal Medicine*. 2012; 3 (2): 2-9.
- 35.-Yabuzcan A. Mean Platelet Volume, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Severe Preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2014; 85, 197-203.
- 36.-Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(1):97-9.

37.-Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A. New inflammatory markers . in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. Clin Exp Hypertens. 2015;36(7):503-7.

38.-Kleinbaun. D. Statistics in the health sciences : Survival analysis. New York: Springer – Verlag publishers; 2012 p. 78.

39.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.

40.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2012.

**ANEXO**

Índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia atendidas en el Hospital Belén de Trujillo

**ANEXO N° 01**

**PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS**

Fecha..... N°.....

**I. DATOS GENERALES:**

- 1.1. Número de historia clínica: \_\_\_\_\_
- 1.2. Edad materna: \_\_\_\_\_ años
- 1.3. Paridad: \_\_\_\_\_
- 1.4. Procedencia: \_\_\_\_\_

**II: VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Índice neutrófilo linfocito: \_\_\_\_\_  
Índice neutrófilo linfocito elevado: Si ( ) No ( )

**III: VARIABLE DEPENDIENTE:**

Preeclampsia: Si ( ) : Leve ( ) Severa ( )  
No ( )