

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



**VALOR PREDICTIVO DEL ÍNDICE POLIMORFONUCLEAR/LINFOCITO Y
VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO DEL HEMOGRAMA AUTOMATIZADO
PARA PREDECIR FORMAS SEVERAS DE PREECLAMPSIA.**

Tesis para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Beatriz Lisette Ruiz Bautista

ASESOR

Ravelo Peláez Rodríguez

Trujillo – Perú

2018

MIEMBROS DEL JURADO

Dr. PEDRO DEZA HUANES
PRESIDENTE

Dr. JOSE CHAMAN CASTILLO
SECRETARIO

Dr. YUL BRAVO BURGOS
VOCAL

ASESOR:

DR. RAVELO PELAEZ RODRIGUEZ

DEDICATORIA

A Dios por guiarme en cada paso que doy y darme la fortaleza para cumplir mis objetivos.

A mis padres y a mis hermanas, por su sacrificio y por acompañarme en este arduo camino, sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mis esposo por ser mi compañero, por brindarme su apoyo, su amor y su paciencia.

A Mis Hijos, Mateo y Flavia por ser mi principal motivación para ser cada día mejor. Los amo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar un agradecimiento especial a mi Madre Beatriz Bautista por creer en mí y por el apoyo que siempre me brindo, sin su esfuerzo no habría logrado ninguna de mis metas. Gracias por darme una carrera para mi futuro, todo esto te lo debo a ti.

A mi asesor Dr. Ravelo Peláez Rodríguez por su tiempo invertido y su valioso apoyo en la realización de la investigación

RESUMEN

Objetivo: Determinar el valor predictivo del Índice neutrófilo linfocito (INL) y el Volumen plaquetario medio (VPM) para predecir preeclampsia severa en gestantes del Hospital Belén de Trujillo entre Enero - Diciembre del 2016.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas en gestantes que atendieron su parto en el Hospital Belén de Trujillo entre Enero - Diciembre del 2016. Se evaluaron 240 gestantes, las cuales fueron distribuidas en 120 gestantes normales, 60 gestantes con preeclampsia leve y 60 gestantes con preeclampsia severa. Se evaluó el hemograma automatizado para determinar si el INL > de 6.5 y el VPM > de 10.5 son de utilidad para predecir las formas severas de preeclampsia. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de estos dos marcadores.

Resultados: Se encontró que el INL > de 6.5 tiene una sensibilidad de 65.3 %, especificidad de 46.6% con un VPP de 54.9 % y un VPN 57.14% ($P > 0.05$), para predecir preeclampsia severa. El VPM >10.5 fl tiene una sensibilidad de 71.6 % con una especificidad de 41.6 % con un VPP de 55.12 y un VPN de 59.5 % ($P > 0.05$), para predecir preeclampsia severa.

Conclusiones: El INL > de 6.5 y el VPM > de 10.5: son pruebas útiles para predecir preeclampsia severa, pero de menor rendimiento que el Gold standard.

Palabras clave: Embarazo, índice polimorfo/linfocito, Volumen plaquetario medio, preeclampsia.

ABSTRACT

Objective: To determine the predictive value of the neutrophil lymphocyte index (INL) and the mean platelet volume (VPM) to predict severe preeclampsia in pregnant women of the Belén de Trujillo Hospital between January - December 2016.

Material and Methods: A retrospective study of diagnostic tests was performed in pregnant women who attended their delivery in the Bethlehem Hospital of Trujillo between January - December 2016. 240 pregnant women were evaluated, which were distributed in 120 normal pregnant women, 60 pregnant women with mild preeclampsia and 60 pregnant women with severe preeclampsia. The automated blood count was evaluated to determine if the INL $>$ of 6.5 and the MPV $>$ of 10.5 are useful for predicting severe forms of preeclampsia. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of these two markers were calculated.

Results: It was found that the INL $>$ of 6.5 has a sensitivity of 65.3%, specificity of 46.6% with a PPV of 54.9% and a VPM of 57.14% ($P > 0.05$), to predict severe preeclampsia. The VPM $>$ 10.5 fl has a sensitivity of 71.6% with a specificity of 41.6% with a PPV of 55.12 and a NPV of 59.5% ($P > 0.05$), to predict severe preeclampsia.

Conclusions: The INL $>$ of 6.5 and the VPM $>$ of 10.5: are useful tests to predict severe preeclampsia, but of lower performance than the Gold standard.

Key words: Pregnancy, polymorph / lymphocyte index, mean platelet volume, preeclampsia.

INDICE GENERAL

PORTADA

HOJA DE MIEMBROS DE JURADO

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

INDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
III. RESULTADOS.....	19
IV. DISCUSIÓN.....	28
V. CONCLUSIONES.....	33
VI. RECOMENDACIONES.....	34
VI.I BIBLIOGRAFÍAS.....	35
ANEXO 1.....	41
ANEXO 2.....	42

I.INTRODUCCIÓN

1.1 Marco teórico

La preeclampsia, definida por la OMS como hipertensión y proteinuria en gestaciones mayores de 22 semanas, es una complicación frecuente del embarazo con una prevalencia del 8 a 16 %, la cual varía en razón a la población en estudio encontrándose una mayor incidencia en países subdesarrollados . En la actualidad sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal , representando la segunda causa de muerte materna en el mundo (1). En países subdesarrollados, una mujer tiene siete veces más probabilidad de desarrollar preeclampsia que una mujer que vive en un país desarrollado. (2) De los cuales el 10 al 25% culminará en muerte materna (1) . En América Latina, la preeclampsia es la causa número uno de muerte materna (3). En el Perú con una incidencia que fluctúa entre 10 y 15% en la población hospitalaria, representa la segunda causa de muerte, 32% del total de muertes maternas. Es la primera causa de muerte materna intrahospitalaria de los niveles III y IV con predominio en hospitales Limeños (4)

En La Libertad- 2015, se reporta que el 31.5% de muertes maternas son causadas por trastornos hipertensivos en el embarazo parto y puerperio, ocupando el segundo lugar como causa de muerte materna, teniendo la preeclampsia severa el mayor número de casos (5).

La mortalidad materna como indicador de desarrollo no solo refleja la calidad de atención de salud, sino también las políticas sociales y el desarrollo económico de una determinada población, razón por la cual el reducir la mortalidad materna en un 75% entre 1990 y el 2015 , fue uno de los objetivos de desarrollo del milenio planteado como un desafío para la humanidad por la OMS (6) (7).

La preeclampsia o enfermedad de las teorías, fue descrita en 1846 por Vaquez y Nobecourt, quienes observaron que las mujeres con eclampsia, previamente al episodio convulsivo presentaban hipertensión y proteinuria (8)

Con este paradigma de hipertensión y proteinuria se diseñaron programas de atención y políticas públicas para buscar activamente hipertensión y proteinuria los cuales articulados al control prenatal, permitió el diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia reduciendo la mortalidad por esta causa (9) (10).

La etiología de la preeclampsia es multifactorial y compleja. Se han publicado estudios donde se plantea que la preeclampsia se desarrollaría a partir de una inadecuada adaptación inmunológica a los antígenos paternos, cuyo origen se centra en la presencia del citotrofoblasto intrauterino como componente del proceso de reproducción de la especie de los vivíparos (11) (12).

El embarazo es el proceso fisiológico por el cual el organismo de la mujer se adapta a las necesidades de un embrión en crecimiento para garantizar la reproducción de la especie (13). En los vivíparos el embarazo es un aloinjerto pues el producto de la gestación posee el 50 % de antígenos procedentes del padre y por lo tanto son extraños al aparato inmunológico materno (14). Gracias a una serie de mecanismos se produce una tolerancia inmunológica hacia el

aloinjerto permitiendo el desarrollo de un embarazo normal a diferencia de lo que ocurre en la preeclampsia donde la tolerancia falla. (15)

Con respecto a la fisiopatología se ha planteado que el fracaso de la 2^o oleada migratoria de las células EVT del citotrofoblasto para invadir la túnica media y reemplazar al musculo de las arteriolas espirales, que ocurre alrededor de las 14 semanas en un embarazo normal, no se produce en la preeclampsia; condición que produce una hipoxia crónica el cual inicia una cascada de activación endotelial con liberación de mediadores inflamatorias sistémicos inducidos por el citotrofoblasto (16).

La preeclampsia puede presentarse de forma leve, definida por la ACOG como hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg) y proteinuria significativa (concentración de proteínas de 300 mg/L en 24 horas) que aparece después de las 22 semanas de gestación, o en su forma severa, caracterizada por PA $\geq 160/110$ mmHg y/o por disfunción de órgano blanco, siendo esta una potencial amenaza para la vida.(17)

El tratamiento definitivo para ambas es terminar el embarazo; en la forma severa está en riesgo la vida de la madre, el producto o de ambos y por tanto urge terminar con el embarazo en el momento más adecuado, en la forma leve se puede contemporizar el parto hasta las 37 semanas , pero en este proceso hasta un 30% de las formas leves podrían presentar complicaciones severas (18).

El Gold estándar para el diagnóstico de la preeclampsia es clínico, basado en hipertensión y proteinuria en gestantes mayores de 22 semanas, lo cual se presenta en el 98% de las pacientes, pero existe un 2 % de pacientes que tienen formas atípicas en las que solo presentan hipertensión y que según el CIE-10

se conoce como hipertensión transitoria del embarazo (19),o presentan solo proteinuria (20) . Existen casos descritos desde 1987 por Sibai como casos atípicos de preeclampsia; para los cuales el paradigma de hipertensión y proteinuria no es útil, de modo que su uso retrasa el diagnóstico y tratamiento, incrementando el riesgo de muerte materna por esta causa (21) (22) (23).

Existen diversos estudios que pretenden predecir las formas severas de preeclampsia (24) (25), pruebas aisladas como el nivel de Sflt-1/PGEF, fibronectinas, selectinas, índice hematocrito/ albumina (26), índice neutrófilo/linfocito (27) , volumen plaquetario medio (28) y ecografía doppler de arterias uterinas, con diferentes niveles de éxito, además de escalas predictivas de severidad como la FULLPIERS (29) y la de Orbegoso a nivel local (30). Varios de los estudios reconocen que la fisiopatología de la preeclampsia es una respuesta inflamatoria sistémica, inducida por el citotrofoblasto. Sin embargo en nuestro medio, no contamos con todos los marcadores séricos o existen dificultades para su realización debido a su alto costo económico o su uso limitado en las consultas prenatales, reduciendo así las posibilidades de detección de la enfermedad.

El proceso de tolerancia inmunológica durante el embarazo es dinámico e implica un conjunto de cambios en el sistema inmunológico materno que permiten la sobrevivencia del producto hasta el parto (31) (32). Así se ha descrito un incremento en el recuento total de leucocitos con predominio de polimorfo nucleares, el cual aumenta conforme avanza la gestación para luego regresar hasta su valor normal después del parto además existe una disminución de linfocitos en el 1º y 2º trimestre para recuperar los valores previos al embarazo en el 3º trimestre (33)

(34). La presencia de granulaciones tóxicas en PMN y el incremento de formas inmaduras en sangre periférica sugieren que el embarazo preeclámpsico es una condición de agresión al sistema inmunológico (35)

Existen estudios donde se demuestra que el incremento de neutrófilos es mucho mayor en las pacientes con preeclampsia, esto debido a la activación de neutrófilos como parte de la respuesta inflamatoria sistémica exagerada que ocurre en la preeclampsia. (36)

El INL se deriva del recuento de neutrófilos y linfocitos circulantes. Este índice demuestra el balance entre los neutrófilos (el componente activo de la respuesta inflamatoria) y los linfocitos por lo tanto un índice neutrófilo/linfocito elevado representa un proceso inflamatorio subyacente. (37). Recientemente la relación de neutrófilos/linfocitos ha sido de mucho interés en enfermedades donde ocurren respuestas inflamatorias como Diabetes mellitus, colitis ulcerosa y artritis inflamatoria además se describe como un factor pronóstico y predictivo en enfermedades como el cáncer y enfermedades cardíacas. (37) (38)

Las plaquetas sufren una ligera disminución en el 1º y 2º trimestre para aumentar y recuperar sus valores basales en el 3º trimestre, a diferencia de la preeclampsia donde la trombocitopenia se considera un marcador diagnóstico que precede a la aparición de los síntomas clínicos. (39). El volumen plaquetario medio (VPM), es un marcador directo de la síntesis de plaquetas, durante el embarazo normal es < de 8.5 y valores superiores indican una mayor producción de plaquetas en la médula ósea, asociadas a un mayor consumo periférico (40). Se ha demostrado que en el preeclámpsico se produce un daño endotelial que

provoca un incremento de tromboxanos A2 y de mediadores vasoconstrictores SFLt1, que promueven la activación y agregación plaquetaria incrementado su consumo; la médula ósea en respuesta al mayor consumo periférico libera formas inmaduras con mayor VPM (41), luego a mayor VPM, mayor agresión al endotelio.

Dado que los cambios en el VPM son más sensibles y ocurren antes de que aparezcan cambios en los recuentos de plaquetas se considera como un marcador de disfunción endotelial subclínica (42). Se ha publicado estudios en los que el incremento del VPM con valores superiores a 10.6 aumenta especificidad a 93% pero para predecir formas severas de preeclampsia (43) (44).

La respuesta inflamatoria sistémica es una capacidad inespecífica que nos indica una reacción de defensa del organismo ante un antígeno extraño. Y se han publicado marcadores de respuesta inflamatoria sistémica asociados a cáncer de ovario, y a otros procesos inflamatorios. Se describe que el índice neutrófilo/linfocito (INL), el volumen plaquetario medio (VPM), el recuento de eosinófilos, el índice plaqueta/Linfocito (IPL), el índice hematocrito/albumina (IHA) y otro como el de amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), son marcadores de severidad de respuesta inflamatoria sistémica (45).

El hemograma automatizado es una prueba de bajo costo, cuya adecuada valoración podría ser de utilidad para identificar respuesta inflamatoria sistémica.

Varis estudios reportan que el índice neutrófilo /linfocito es un marcador inflamatorio de activación celular el cual se eleva en las gestantes con preeclampsia (46) (47). Mannaerts realizó un estudio donde concluye que un INL >

de 3.92, tiene una sensibilidad de 84.4% (48) para predecir preeclampsia, pero es de baja especificidad. Yabuzcan 2014 (49) estudio una cohorte de 340 gestante normales y 80 gestantes con preeclampsia para demostrar el valor predictivo del índice PMN/linfocito. Reporta que el índice PMN/linfocito > de 6.4 tiene un valor predictivo de 76% de sensibilidad y especificidad de 69% para predecir preeclampsia severa; resultados que han sido confirmados por otros autores (50) (51).

El polimorfismo genético de los homínidos y algunas razas como la mestiza, hacen de la preeclampsia una enfermedad compleja y apasionante (52) (53) . En el periodo 2010-2017 en el Hospital Belén de Trujillo (HBT), se registraron 8 muertes maternas por síndrome de HELLP y 1 por eclampsia de las cuales ninguna curso con hipertensión y solo una presentó proteinuria leve. Demostrando la existencia de formas atípicas cuya pesquisa es imposible con el paradigma de hipertensión y proteinuria. Se requiere un nuevo paradigma que basado en la disfunción endotelial, permita una mayor posibilidad de pesquisar y tratar oportunamente estos casos (54), coherente con la disfunción endotelial sistémica inducida por el citotrofoblasto aceptada como el mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia (55) (56)

En el marco de la fisiopatología de la preeclampsia, queda claro que el embarazo en los vivíparos es una condición perse disfuncionante, y que para reducir la mortalidad materna por preeclampsia es necesario utilizar herramientas que puedan predecir las formas severas. Por tanto es necesario complementar el paradigma de hipertensión más proteinuria para posicionarse en el paradigma de

disfunción inducida por el citotrofoblasto, el cual sustentado en una alteración de la interfaz inmunológica materno fetal que induce la activación del endotelio y células inflamatorias como parte de un proceso sistémico, que produce alteración de la función orgánica, el cual se altera antes de las 20 semanas y que precede al cuadro clínico (57).

1.2 JUSTIFICACIÓN

En el marco de disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto, los cambios biomoleculares inician antes de las 20 semanas, antes que el cuadro clínico (57). Con una gama de posibilidades en relación al antígeno del feto en desarrollo y la reactividad materna del aparato inmunológico (58).

Los antecedentes previamente abordados muestran que actualmente no existe un marcador específico para predecir severidad en preeclampsia, además existen formas atípicas dominados por estigmas de disfunción orgánica sin hipertensión o en los que la hipertensión se presenta tardía e inoportunamente retrasando el tratamiento, siendo causa de muerte en el hospital Belén de Trujillo (59), por lo que esta investigación se justifica ya que el hemograma automatizado es un examen de bajo costo, que se realiza de forma rutinaria en las gestantes con sospecha de preeclampsia y en el marco de la inflamación sistémica es admisible pensar que tanto el INL como el VPM, que se pueden obtener de un hemograma automatizado, puedan predecir preeclampsia severa.

En el presente estudio se pretende determinar el valor predictivo de los signos inflamatorios (índice neutrófilo linfocito >6.5 y Volumen plaquetario medio $>$ de

10.5) obtenidos en un hemograma automatizado para predecir severidad de preeclampsia.

1.3 PROBLEMA

¿El índice polimorfonuclear/linfocito y volumen plaquetario medio del hemograma automatizado pueden predecir formas severas de preeclampsia?

1.4 HIPÓTESIS

H1. El índice polimorfonuclear/linfocito y volumen plaquetario medio del hemograma automatizado si pueden predecir formas severas de preeclampsia.

H0. El índice polimorfonuclear/linfocito y volumen plaquetario medio del hemograma automatizado no pueden predecir formas severas de preeclampsia.

1.5 OBJETIVOS:

1.5.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar el valor predictivo del índice polimorfonuclear/linfocito y volumen plaquetario medio del hemograma automatizado para predecir formas severas de preeclampsia en gestantes del Hospital Belén de Trujillo entre Enero – Diciembre del 2016.

1.6.2 OBEJTIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la proporción de gestantes normales y con preeclampsia con índice polimorfonuclear/linfocito $>$ de 6.5 del hemograma automatizado atendidas en el Hospital Belén de Trujillo entre Enero- Diciembre del 2016.
- Determinar la proporción de gestantes normales y con preeclampsia con volumen plaquetario medio $>$ de 10.5 del hemograma automatizado atendidas en el Hospital Belén de Trujillo entre Enero- Diciembre del 2016.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo linfocito $>$ de 6.5 para predecir severidad en gestantes con preeclampsia.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del volumen plaquetario medio $>$ 10.5 para predecir severidad en gestantes con preeclampsia.
- Determinar la exactitud diagnóstica del índice neutrófilo/linfocito $>$ de 6.5 y el volumen plaquetario medio $>$ 10.5 para predecir preeclampsia severa.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 MATERIAL

2.1.1 Población diana:

Estuvo constituida por todas las gestantes que atendieron su parto en el Servicio de Gineco Obstetricia en el Hospital Belén de Trujillo entre Enero a Diciembre del 2016

2.1.2 Población Objetivo

Gestantes normales y con diagnóstico de preeclampsia que fueron atendidas en el Hospital Belén de Trujillo entre Enero a Diciembre del 2016 y que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión

2.2 CRITERIOS DE SELECCION

2.2.1 Criterios de inclusión casos

Gestantes con diagnóstico de preeclampsia

Gestantes que cuenten con hemograma automatizado.

2.2.2 Criterios de exclusión:

- Gestantes con embarazo múltiple
- Gestantes con diagnóstico de Pielonefritis
- Gestantes con diagnóstico de Rotura prematura de membranas.
- Gestantes con Diagnostico de Sepsis concomitante
- Gestantes con Infección crónica como Tuberculosis, Hepatitis crónica, Virus de inmunodeficiencia humana.
- Gestantes con enfermedades crónicas: Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial.
- Gestantes con control prenatal inadecuado
-

2.2.3 Criterios de inclusión control

- Gestantes normales sin complicaciones que cuenten con hemograma automatizado

2.3 MUESTRA

2.3.1 Unidad de Análisis:

Es cada una de las gestantes normales y con diagnóstico de preeclampsia atendidas en el Servicio de Gineco Obstetricia en el Hospital Belén de Trujillo durante el período Enero - Diciembre del 2016 y que cumplieron los criterios de selección

2.3.2 Unidad de muestreo:

Es la historia clínica de cada una de las gestantes normales y con preeclampsia atendidas en el Hospital Belén de Trujillo entre Enero - Diciembre del 2016 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión respectivos.

2.3.3 TAMAÑO MUESTRAL

Constituida por 240 gestantes las cuales fueron divididas en 120 gestantes normales, 60 gestantes con preeclampsia severa, 60 gestantes sin preeclampsia severa

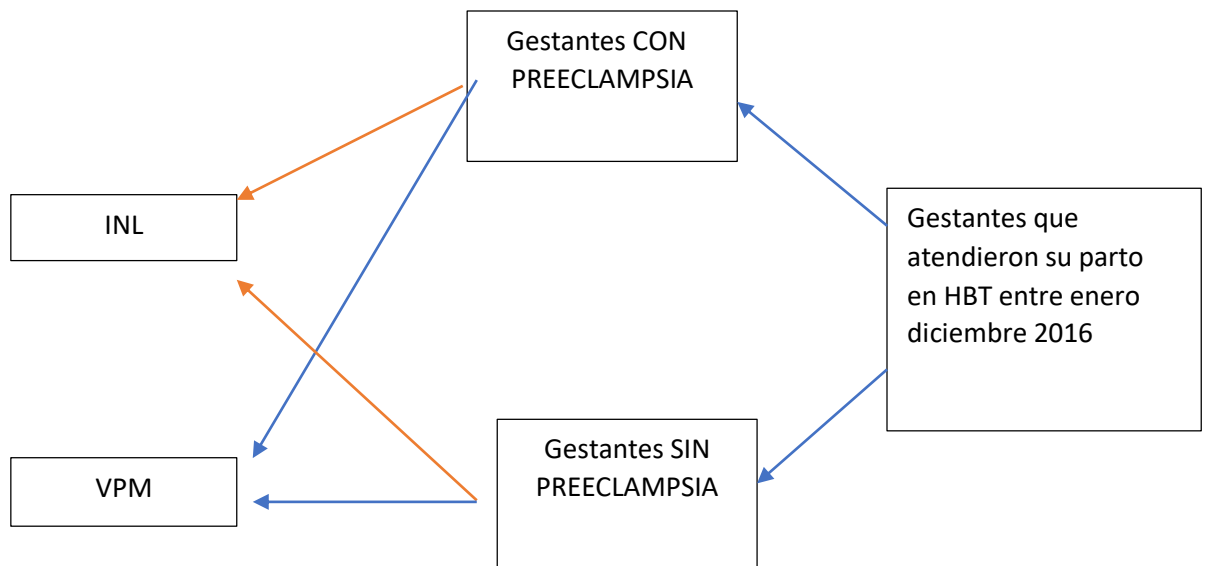
Lo que resulta de trabajar con un valor predictivo de prueba de 67 % reportado por (57). Y considerando como Gold estándar para el diagnóstico de preeclampsia el criterio clínico de hipertensión más proteinuria que está presente en el 87 % de casos citada por ACOG-2013 (71) .

$$N = \frac{\{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{[\pi_1(1-\pi_1)]} + Z_{1-\beta} \sqrt{[\pi_2(1-\pi_2)]}\}^2}{\delta^2}$$

2.4 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Tipo de estudio

El presente estudio correspondió a un diseño retrospectivo de pruebas diagnosticas



Estadígrafo de la prueba

		PREECLAMPSIA SEVERA		Acumulado
		Si	No	
Índice PMN/linfocito	ELEVADO	VP	FP	
	NO ELEVADO	FN	VN	
Acumulado				

Verdadero positivo: Pacientes con preeclampsia severa con el índice polimorfonuclear/linfocito > de 6.5 y volumen plaquetario medio >de 10.5 del hemograma automatizado.

Verdadero negativo: Pacientes sin preeclampsia severa con el índice polimorfonuclear/linfocito < de 6.5 y volumen plaquetario medio < de 10.5 del hemograma automatizado.

Sensibilidad: $a / a + c$

Especificidad: $d / b + d$

VPP: $a / a + b$

VPN: $d / c + d$

2.5 Operacionalización de variables

Caracterización de la Variable	Dimensiones	Definición Operacional	Indicador	Criterio Observable
Preeclampsia, Variable cualitativa nominal.	Leve	PA > 140/90 y < de 160/110 más proteinuria	HTA mas proteinuria	(Si) (No)
	Severa	PA>160/110, mas disfunción de órgano blanco.	Disfunción severa de órgano blanco o PA > 160/110,	(Si) (No)
Índice PMN/ Linfocito Variable cualitativa nominal	Normal	Relación PMN/L < de 6.5	< de 6.5	(Si) (No)
	Elevado	Relación PMN/L > de 6.5	> de 6.5	(Si) (No)
VPM	Normal	VPM < de 10.5	<de 10.5	(Si) (No)

Variable	Elevado	VPM > de 10.5	>de 10.5	(Si) (No)
cualitativa				
nominal				

2.6 Definiciones operacionales:

Preeclampsia: Se define como la hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg) que aparece después de las 22 semanas de gestación y que se acompaña de proteinuria significativa (concentración de proteínas de 300 mg/L en 24 horas). Su forma severa se caracteriza por PA $\geq 160/110$ mmHg o por disfunción de órgano blanco.

Índice neutrófilo/linfocito (INL) : proporción del % total de neutrófilos sobre el % total de linfocitos que en presente estudio se **considera elevado si es mayor de 6.5** (60)

Volumen plaquetario medio (VPM): tamaño promedio de las plaquetas que es entregado por el hemograma automatizado. Que en el trabajo se **considera elevado si es mayor de 10.5** (61)

2.7 Procedimiento para obtención de datos.

1. Luego de obtener los permisos y autorizaciones correspondientes de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Belén de Trujillo se utilizó el sistema informático perinatal (SIP) para realizar una búsqueda de gestantes normales que se atendieron en el Hospital Belén de Trujillo entre Enero a Diciembre del 2016. De igual modo se realizará una búsqueda con filtro para preeclampsia leve y para preeclampsia severa.

2. Se buscaron y analizaron las historias clínicas para excluir aquellas que no cumplían con los criterios de selección, que no contaban con el hemograma automatizado o con el valor del volumen plaquetario medio. Del listado de gestantes normales se seleccionaron las historias dejando 1, el primer número fue elegido al azar con una tabla de número aleatorios de Excel hasta completar las 120 pacientes. De igual modo se procedió a seleccionar las 60 historias con preeclampsia leve y las 60 historias con preeclampsia severa.
3. De cada historia clínica se recogieron los datos pertinentes para el estudio.
4. Se calculó el índice neutrófilo/linfocito con los valores del hemograma de cada paciente y posteriormente los datos fueron ordenados en una hoja de recolección de datos diseñado para este fin (anexo 1)
5. Se recogió la información de las hojas de recolección con la finalidad de elaborar la base de datos y proceder al análisis respectivo

3.2.2 Procesamiento y Análisis estadístico

3.2.2.1 Estadística Descriptiva

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media y en las medidas de dispersión la desviación estándar, esto para las variables cuantitativas.

3.2.2.2 Estadígrafo de estudio:

Para 2 grupos en un diseño de 4 casillas en donde un grupo es control del otro, en 2 etapas, la primera incluye verdaderos negativos (gestantes normales) y la segunda etapa incluirá un ajuste solo para las pacientes con preeclampsia (leve y severa). Se utilizara las tablas de contingencia con chi cuadrado en el programa

SPSS 21.3. Nivel de significancia estadística 95% con un valor $<$ de 0.05. Se utilizará el estadígrafo para estimar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

3.3 Principios éticos

De acuerdo con los principios establecidos por instituciones y organizaciones a nivel mundial, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) tomados del documento internacional *Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies*, publicado en 1991, se tendrá en cuenta el siguiente principio ético; el respeto a las personas, ya que se manejará información confidencial y esta debe tomarse con la debida consideración para no mancillar el nombre del paciente. También se tomó en cuenta la Declaración de Helsinki II y la Ley General de Salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).

Para este estudio se contó la aprobación del comité de investigación y ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Belén de Trujillo.

El desarrollo de la investigación se realizó, en todas sus fases, según lo principios éticos antes mencionados, con el fin de poder obtener resultados favorables y a la vez manteniendo y respetando la ética de investigación propuesta por las diferentes organizaciones.

Asimismo, nos basaremos en los valores éticos universalmente aceptados, como la obligación de actuar en beneficio de otros promoviendo sus legítimos intereses y suprimiendo perjuicios (principio de Beneficencia). También el hecho de

abstenerse intencionalmente de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a otros (principio de No Maleficencia)

III. RESULTADOS

De una población de 3660 gestantes que tuvieron su parto en el Hospital Belén de Trujillo entre Enero a Diciembre del 2016, 3111 fueron gestantes sin preeclampsia y 549 gestantes presentaron preeclampsia; de estas, 384 gestantes presentaron preeclampsia severa y 165 fueron consideradas como preeclampsia leve. Se estudiaron 240 gestantes, las cuales 120 eran gestantes normales, 60 gestantes con preeclampsia severa y 60 con preeclampsia leve.

Cuadro 1. Distribución de gestantes según diagnóstico de alta. Hospital Belén de Trujillo Enero a diciembre 2016.

Diagnóstico	casos	%
No preeclampsia	120	50%
Preeclampsia leve	60	25%
Preeclampsia severa	60	25%
Total	240	100%

La edad promedio del grupo con preeclampsia fue de 22.05 y la del grupo control fue 24.3 ($p > 0.05$); la edad gestacional en las pacientes con preeclampsia fue 34.85 y 38.6 respectivamente ($p > 0.05$).

En relación con el IMC el promedio fue 27,6 y 26.2 para preeclampsia y gestantes normales.

Las otras características sociodemográficas se muestran en la Tabla 2.

Cuadro 2. Características demográficas de las gestantes con y sin preeclampsia que asistieron su parto en el HBT enero -diciembre 2016.

Variable Gestante	Normal	Preeclampsia	Valor p
edad promedio	24.3 + 4.9	22.05 6.5	0.6772
IMC	26.62 + 3.2	27.6 +4.1	0.5678
edad gestacional	38.6 + 1.9	34.85 +2.1	0.45676
PAM	102.4	109.35	0.0568
procedencia costa	120 (100%)	101 (84.16%)	0.00473

procedencia sierra	0	19 (15.84%)	0.00014
---------------------------	---	-------------	---------

Cuadro 3. Distribución del índice neutrófilo linfocito en gestantes con y sin preeclampsia según. HBT enero - diciembre 2016.

		Diagnóstico		Total	
		preeclampsia	no preeclampsia		
		Recuento	78	18	96
	>	%	65.0%	15.0%	40.0%
Índice	6.5				
neutrófilo	<	Recuento	42	102	144
linfocito	6.5	%	35.0%	85.0%	60.0%
Total		Recuento	120	120	240

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

Sensibilidad “ $a/(a+c)$ ” = 0.653, **Especificidad** “ $d/(b+d)$ ” = 0.85 ,

OR de 10.52 intervalo (5.62 a 19.67), P <0.001

Cuadro N° 4 Distribución de gestantes, normales y con preeclampsia, según Volumen Plaquetario Medio. HBT enero-diciembre 2016.

		Diagnóstico		
		preeclampsia	no preeclampsia	Total
	Recuento	82	13	95
	> 10.5 %	68.3%	10.8%	39.6%
Volumen plaquetario medio	< 10.5 Recuento	38	107	145
	%	31.7%	89.2%	60.4%
Total	Recuento	120	120	240

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

Sensibilidad $a/(a+c) = 0.683$, **Especificidad** $d/(b+d) = 0.892$,

OR de 17.76 intervalo (8.88 a 35.49), $P < 0.001$

Cuadro 5: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad en gestantes con

	Preeclampsia		Total
	severa	leve	
Recuento	39	32	71

preeclampsia Hospital Belén de Trujillo período Enero – Diciembre 2016

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

Índice	> 6.5 %	65.0%	53.3%	59.2%
neutrófilo	Recuento	21	28	49
linfocito	< 6.5 %	35.0%	46.7%	40.8%
Total	Recuento	60	60	120
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Sensibilidad: 0.65

Exactitud: 9.1

Especificidad: 0.46666667

OR dx: 1.625

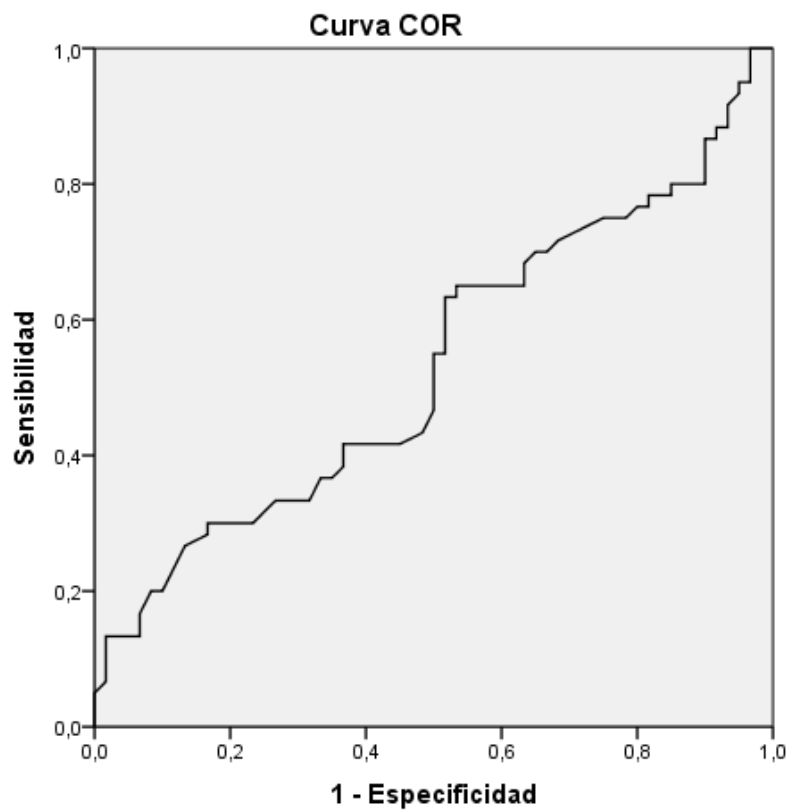
VPP: 0.54929577

VPN: 0.57142857

LKR(+): 1.21875

LKR(-): 0.75

Figura 1. Distribución de la sensibilidad y especificad del Índice Neutrófilo Linfocito en pacientes con preeclampsia severa .Hospital Belén de Trujillo 2016



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

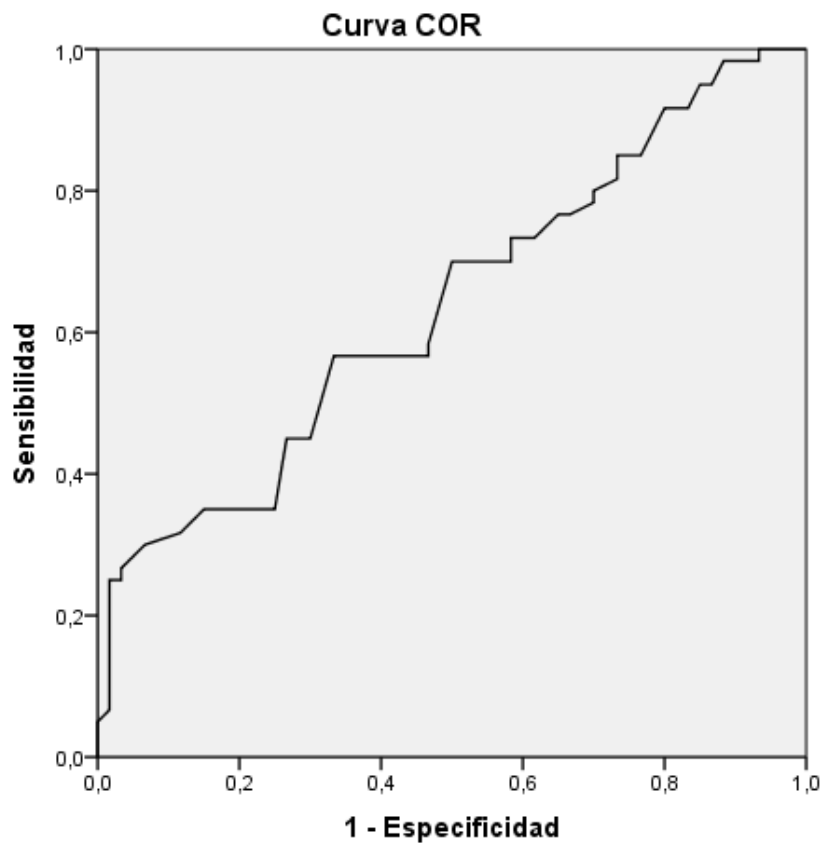
Cuadro N° 6: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del Volumen plaquetario medio como predictor de severidad en gestantes con preeclampsia Hospital Belén de Trujillo período Enero – Diciembre 2016

		Preeclampsia		Total
		Severa	Leve	
Volumen Plaquetario medio	Recuento >10.5	43	35	78
	%	71.7%	58.3%	65.0%
	Recuento <10.5	17	25	42
	%	28.3%	41.7%	35.0%
Total	Recuento	60	60	120
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Sensibilidad	0.71666667	OR dx 1.80672269
especificidad	0.41666667	
VPP	0.55128205	
VPN	0.5952381	
LKR(+)	1.22857143	
LKR(-)	0.68	
exactitud	5.6666667	

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

Figura 2. Distribución de la sensibilidad y especificad del Volumen Plaquetario Medio en pacientes con preeclampsia severa .Hospital Belén de Trujillo 2016.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Cuadro N° 7 Distribución del índice neutrófilo linfocito en gestantes, con preeclampsia severa según complicación. HBT enero-diciembre 2016.

	Preec severa	ARDS, IRA	Sind HELLP	Eclampsia	Total
INL >6.5	8	11	9	6	34
INL <6.5	18	5	2	1	26
Total	24	16	11	7	60

P <0.01

IV. DISCUSIÓN

El embarazo es un aloinjerto, luego la presencia de un antígeno diferente dentro del organismo vivo del huésped (gestante), es una condición potencialmente disfuncionante, que induce al organismo de la gestante a un proceso de tolerancia inmunológica, el cual es conducido por el linfocito T regulador. En este contexto el polimorfismo genético del homínido gestante, otorga ciertas competencias antigénicas y de especie a su sistema inmunológico, para reaccionar frente a un antígeno particular del producto de la concepción y adaptarse a él, en función a una serie de condicionantes epigenéticos. Cuyo resultado final es la reproducción de la especie (62).

El fracaso de esta interfaz inmunológica materno fetal inicia la activación de las células endoteliales de la placenta que inicia una cascada inflamatoria sistémica, con disfunción y daño de órgano blanco según su particular carga antigénica (15). El cual precede al cuadro clínico que en su mayoría de veces es la hipertensión arterial acompañada de pérdida de proteínas en orina que es reconocida como preeclampsia (10)

El cuadro 2 muestra las características demográficas de la población en estudio, y como podemos observar se trata de muestras homogéneas en relación a la edad y al IMC, variables que tienen cierta influencia en la preeclampsia, pero el $P > 0.05$ nos describe una muestra homogénea.

El cuadro 3 muestra la distribución de pacientes que ingresaron al estudio, mostrando que de 120 gestantes con preeclampsia, 78 tuvieron un INL > de 6.5, representando el 65% de las preeclámpticas a diferencia de las gestantes normales donde solo el 15% presento un INL mayor de 6.5. lo que da una sensibilidad de 65 % para identificar a las pacientes con preeclampsia y una especificidad de 85 % con un OR de 10.52 intervalo (5.62 a 19.67), $P < 0.001$. Como marcador de preeclampsia el INL en este estudio tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de preeclampsia y las gestantes normales.

Mannaerts en un estudio en Inglaterra que incorpora 2045 gestantes, de las cuales 118 son gestantes con preeclampsia y 1495 controles reporta una sensibilidad de 84.4 %, especificidad 69,4% (48). Como vemos valores diferentes a los nuestros. Estas diferencias son explicadas porque en nuestro trabajo utilizamos un punto de corte para INL mayor de 6.5 superior a 3.92 que utiliza Mannaerts, que responde a lo que sería en nuestro estudio mantener una sensibilidad por arriba del 50% pero mejorar la especificidad de prueba que como vemos es de 85 %. Otra razón es que Mannaerts realiza su estudio en una población de gestantes diferente a la nuestra no solo por la variabilidad étnica (34), sino que su estudio incluye exámenes de sangre del 1 trimestre cuando las gestantes tenían menos 20 semanas y los cuales fueron realizados en diferentes laboratorios; diferente a nuestro estudio en el que el hemograma se realizó en el 3 trimestre de gestación y en el laboratorio del Hospital Belén de Trujillo.

Kirbas et al (63) encontró que los valores de NLR fueron significativamente más altos en el grupo de preeclampsia en comparación con el grupo control ($p < 0,01$)

Usando un punto de corte 4.01 encontró una sensibilidad de 79% y especificidad de 38%, esta discrepancia puede deberse a que este estudio se realizó en el primer trimestre de gestación

La tabla 4 muestra la distribución del Volumen plaquetario medio según diagnóstico de alta mostrando que de las 120 gestantes con preeclampsia que ingresaron al estudio 82 presentaron un VPM mayor de 10.5 y 38 corresponde a pacientes con preeclampsia con INL menor de 6.5. Así mismo se observa que 107 de las gestantes normales presentan un INL menor de 6.5 lo que muestra una sensibilidad de 68.13 % y una especificidad de 89.12%, un OR de prueba de 17.76 cuyo intervalo es de (8.88 a 35.49). Los resultados demuestran que el VPM mayor de 10.5 tiene un alto valor predictivo para identificar la preeclampsia; que corresponde con la disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto que como fisiopatología sustenta la preeclampsia. Se ha demostrado que la activación de células endoteliales y células inflamatorias en la preeclampsia libera selectinas, y tromboxanos estos últimos activan las plaquetas las cuales se agregan, induciendo un mayor consumo de plaquetas (53), el que su vez induce como respuesta compensatoria en la médula ósea de la gestante un incremento en la producción de plaquetas el cual una vez superado libera al torrente circulatorio plaquetas inmaduras las cuales tienen un mayor volumen que las plaquetas normales, en este marco teórico el aumento del volumen plaquetario medio es un buen marcador de disfunción endotelial en preeclampsia (52).

Kanat- Pektas (64) y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en 200 mujeres 11- 14 semanas de gestación con el objetivo de determinar si el VPM

puede predecir preeclampsia. El estudio concluyo que valores de MPV de 10.5 fl o más pueden predecir preeclampsia con 66.7% de sensibilidad y 63.8% de especificidad. A pesar de usar el mismo punto de corte, presentan valores diferentes a los nuestros tal vez por las diferencias metodológicas por el tipo de estudio empleado y la diferencia de poblaciones ya que su estudio lo realiza en gestantes menores de 20 semanas. Diferente a la población utilizada en nuestro estudio que se realiza en gestantes que ya tuvieron su parto en quien ya termino el embarazo.

En nuestro estudio al categorizar el índice neutrófilo/linfocito en dos categorías con un punto de corte de 6.5 y relacionarlos en función a la presencia de Preeclampsia severa, Se encontró una sensibilidad de 65% y una especificidad del 46,6%. Así la prueba fue positiva en un 65% de los casos con preeclampsia y negativo en un 46,6 de pacientes sin preeclampsia.

Yabuzcan (49) con el objeto de determinar el punto de corte del INL para predecir preeclampsia severa, realiza un estudio en 136 mujeres caucásicas, de las cuales 30 presentaron preeclampsia severa y 36 fueron gestantes normales y 35 mujeres sanas no embarazadas reportando que los valores INL no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos. Los valores del INL en pacientes con preeclampsia grave fueron más altos en comparación con los embarazos sanos sin embargo no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,721$) como vemos Yabuzcan en su diseño no incluye gestantes con preeclampsia leve, y además es un estudio realizado en una población caucásica con parto abdominal, que es diferente al trabajo nuestro

que estudia una población mestiza que incluye 50% de gestantes con preclamsia leve.

Kurtoglu y colaboradores (65) realiza un estudio para evaluar la relación entre INL y preeclampsia en 203 mujeres embarazadas las cuales fueron estratificados en 3 grupos: 73 gestantes normotensas, 23 gestantes con preeclampsia leve y 107 con preeclampsia grave. El INL en el grupo de preeclampsia fue significativamente mayor que la del grupo normal ($p = 0.023$) Sin embargo en el grupo de preeclampsia, no hubo relación estadísticamente significativa entre INL y severidad.

El cuadro 6 muestra la distribución del Volumen plaquetario medio, mostrando que de las 120 gestantes que ingresaron al estudio 78 presentaron un VPM mayor de 10.5 y de estas 43 corresponden a pacientes con preeclampsia severa con una sensibilidad de 71.6 % y una especificidad de 41.12%, un VPP de 55,5% y un VPN de 59.5%. Los resultados demuestran que el VPM mayor supera el 50% y tiene cierto valor predictivo para identificar preeclampsia severa.

Vílchez-2017 (61) realiza un estudio en 447 gestantes de las cuales 297 son gestantes normales y 150 preeclampsia, de las cuales 60 tienen preeclampsia leve. Utilizando como punto de corte un VPM mayor de 10.5 reporta un OR de 4.5 (95% , CI 1.5 -13.7), para predecir preeclampsia, y un OR de 6.2 (95%, CI 1.6 a 24.6) para predecir preeclampsia severa con una sensibilidad de 85.5% y una especificidad del 28.3%. Resultados diferentes a los encontrados en el presente estudio con un VPM > de 10.5. . Las diferencias con el trabajo de Vílchez estarían determinadas por la mayor capacidad de discriminar el VPM del citómetro de flujo

utilizado por Vélchez, comparado con los reportes hemograma automatizado comercial utilizado en el presente estudio. Además en el diseño Vélchez el análisis de sensibilidad se realiza comparando el MPV en gestantes con preeclampsia severa y los controles sanos.

Burak Yucel et al (66), toma como punto de corte un VPM mayor de 8.4 para predecir preeclampsia severa, ambos con resultados similares como observamos ambos estudios tiene diseños similares, salvo las diferencias poblacionales, y compara preeclampsia leve y severa para el análisis de sensibilidad.

El cuadro 6 nos muestra la distribución de complicaciones en el grupo de pacientes con preeclampsia severa, que como podemos notar no se trata solo de síndrome de HELLP y Eclampsia, otras complicaciones como Edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), insuficiencia renal aguda, son las complicaciones que en el día a día amenazan la vida de las gestantes con preeclampsia severa. Por lo que predecir preeclampsia severa es y será una buena práctica que favorece el éxito del tratamiento en la preeclampsia.

CONCLUSIONES

- El INL mayor de 6.5 se presentó en el 65% de la pacientes con preeclampsia y en el 15% de las gestantes normales
- El VPM mayor de 10.5 se presentó en el 68.3% de la pacientes con preeclampsia y en el 10.8 % de las gestantes normales

- La sensibilidad del INL > de 6.5 y el VPM >10.5 fueron de 65% y 71.6 % y la especificidad de 46.6% y 41.6% respectivamente como predictores de severidad en gestantes con preeclampsia.
- El INL > de 6.5 puede contribuir a la detección de la preeclampsia severa con un VPP de 54.92% y VPN de 57.14%
- El volumen plaquetario medio (VPM) mayor de 10.5 fl. puede contribuir a la detección de la preeclampsia severa con un VPP de 55.12% y VPN de 59.52 %
- La exactitud diagnóstica del índice neutrófilo linfocito > de 6.5 para predecir preeclampsia severa fue 91%
- La exactitud diagnóstica del VPM > de 10.5 para predecir preeclampsia severa fue 56%

V. RECOMENDACIONES

- Es conveniente llevar a cabo nuevas investigaciones que tomen en cuenta un tamaño muestral más numeroso, que impliquen un diseño prospectivo desde el primer trimestre a través del cual se pueda disminuir los sesgos,
- Utilizar el enfoque de análisis de minería de datos, para evaluar el valor predictivo de los marcadores inflamatorios en las formas atípicas de preeclampsia. Lo que permitirá tomar decisiones, mejorando la asertividad y oportunidad en el tratamiento de esta patología que aún se mantiene como la primera causa de muerte materna en La Libertad.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS | Prevención y tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia [Internet] WHO. [Citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/rhr_11_30/es/
2. Vargas H V, Acosta A. G, Moreno E. M. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2012; 77(6)
3. OMS | Mortalidad materna [Internet]. WHO. [Citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/>
4. Guevara Ríos E, Meza Santibáñez L. Manejo de la preeclampsia/eclampsia en el Perú. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2014 Octubre; 60(4).
5. Situación Epidemiológica de la Muerte Materna en el Perú 2015 Volumen 24 – Semana Epidemiológica Nº 4; 25 (4). Pág. 66 – 74. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2016/04.pdf>
6. Indicadores: Objetivos del Milenio [Internet]. [Citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1151/pdf/cap013.pdf
7. OMS | Objetivo de Desarrollo del Milenio 5: Mejorar la salud materna [Internet]. WHO. [Citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/mdg/es/
8. Website. la preeclampsia: una historia de 2,400 años [Internet]. Preeclampsia Foundation Official Site. [citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.preeclampsia.org/es/informacion-de-salud/53-informacion-de-salud/257-history-of-preeclampsia>
9. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J-M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag. 2011; 7:467-74.
10. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. Lancet Lond Engl. 5 de marzo de 2016;387(10022):999-1011.
11. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. Cardiovasc J Afr. 2016;27(2):71-8.
12. Hill CC, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. Surg Clin North Am. abril de 2008;88(2):391-401, vii.
13. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. Cardiol Clin. Agosto de 2012;30(3):317-29.

14. Spina V, Aleandri V, Pacchiarotti A, Salvi M. [Immune tolerance in pregnancy. Maternal-fetal interactions]. *Minerva Ginecol.* diciembre de 1998;50(12):533-7.
15. Alijotas-Reig J, Llubra E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta.* abril de 2014;35(4):241-8.
16. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014;5:372.
17. Pacheco-Romero J. Introduction to the Preeclampsia Symposium. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2017;63(2):199-206
18. Paulino Vigil-De Gracia MD, FACOG, MSPOG, APMC 1, Manejo expectante o conservador de preeclampsia grave lejos del término *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2017 379-384
19. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud [Internet]. [citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume2.pdf>
20. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician.* 1 de julio de 2008;78(1):93-100.
21. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* mayo de 2009;200(5):481.e1-7.
22. Stella CL, Sibai BM. Preeclampsia: Diagnosis and management of the atypical presentation. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* julio de 2006;19(7):381-6.
23. Niroomanesh S, Mirzaie F. Atypical postpartum eclampsia: status epilepticus without preeclamptic prodromi. *Women Birth J Aust Coll Midwives.* diciembre de 2008;21(4):171-3.
24. Es Posible Predecir la Preeclampsia? [Internet]. [citado 16 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a12v60n4.pdf>
25. Aplicación de la escala de factores de riesgo para complicaciones de preeclampsia. [Internet]. [citado 16 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v82n4/0717-7526-rchog-82-04-0438.pdf>
26. Dai D-M, Cao J, Yang H-M, Sun H-M, Su Y, Chen Y-Y, et al. Hematocrit and plasma albumin levels difference may be a potential biomarker to discriminate preeclampsia and eclampsia in patients with hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* enero de 2017;464:218-22.

27. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Åkerström B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta*. febrero de 2012;33 Suppl:S42-47.
28. Akil MA. Mean Platelet Volume and Neutrophil Lymphocyte Ratio as New Markers of Preeclampsia Severity. *Kosuyolu Heart J*. 3 de agosto de 2015;18(2):84-8.
29. Muñoz E. E, V E, Manuel V, B T, Efraín G, Muñoz E. E, et al. Aplicación de la escala de factores de riesgo para complicaciones de preeclampsia. *Rev Chil Obstet Ginecol*. octubre de 2017;82(4):438-46.
30. Orbegoso S, Emanuel O. Construcción de una escala para predecir preeclampsia severa. *Univ Nac Trujillo [Internet]*. 2017 [citado 18 de enero de 2018]; Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/8490>
31. Leber A, Zenclussen ML, Teles A, Brachwitz N, Casalis P, El-Mousleh T, et al. Pregnancy: tolerance and suppression of immune responses. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2011;677:397-417.
32. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update*. 2009;15(5):517-35.
33. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological Changes in Hematological Parameters During Pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. septiembre de 2012;28(3):144-6.
34. Bonelli F, Rota A, Corazza M, Serio D, Sgorbini M. Hematological and biochemical findings in pregnant, postfoaling, and lactating jennies. *Theriogenology*. 15 de abril de 2016;85(7):1233-8.
35. Kanellopoulos-Langevin C, Caucheteux SM, Verbeke P, Ojcius DM. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the feto-maternal interface. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2 de diciembre de 2003;1:121.
36. Ramma W, Buhimschi IA, Zhao G, [et al.]. The elevation in circulating anti-angiogenic factors is independent of markers of neutrophil activation in preeclampsia. *Angiogenesis*. 2012, 15 (3), 333-340.
37. Fowler A, Agha R. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography – The growing versatility of NLR. *Atherosclerosis*, 2013; 228(1): 44-45

38. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, [et al.]. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012, 5 (1), 2
39. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, [et al.]. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer.* 2011, 47 (17), 2633–2641.
40. Variacion del Volumen Plaquetario Medio y el Ancho de Distribucion de Plaquetas Como Marcador Clinico Temprano de Preeclampsia [Internet]. [citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v68n2/v68n2a04.pdf>
41. Heras E, Herrera R, Narváez J. Aumento del Volumen Medio Plaquetario como marcador para Pre-eclampsia. *Rev Médica HJCA.* 14 de noviembre de 2016;5(1):65-8.
42. Özdemirci Ş, Başer E, Kasapoğlu T, Karahanoğlu E, Kahyaoglu I, Yalvaç S, et al. Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women. *Hypertens Pregnancy.* noviembre de 2016;35(4):474-82.
43. Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, Arioz DT, Nadirgil-Koken G, Yilmazer M. Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res.* julio de 2014;40(7):1840-5.
44. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* marzo de 2014;85(3):197-203.
45. Zhang W, Liu K, Hu G, Liang W. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* noviembre de 2015;36(11):8831-7.
46. Delić R, Stefanović M. Optimal laboratory panel for predicting preeclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* enero de 2010;23(1):96-102.
47. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens.* enero de 2016;6(1):22-5.
48. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 11 de diciembre de 2017;1-8

49. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* marzo de 2014;85(3):197-203.
50. Björkstén B, Söderström T, Damber M-G, Von Schoultz B, Stigbrand T. Polymorphonuclear Leucocyte Function during Pregnancy. *Scand J Immunol.* 1 de septiembre de 1978;8(3):257-62.
51. Furness DLF, Dekker GA, Hague WM, Khong TY, Fenech MF. Increased lymphocyte micronucleus frequency in early pregnancy is associated prospectively with pre-eclampsia and/or intrauterine growth restriction. *Mutagenesis.* septiembre de 2010;25(5):489-98.
52. Zdoukopoulos N, Doxani C, Messinis IE, Stefanidis I, Zintzaras E. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene in preeclampsia: a candidate-gene association study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 3 de noviembre de 2011;11:89.
53. Xie F, Hu Y, Speert DP, Turvey SE, Peng G, Money DM, et al. Toll-like receptor gene polymorphisms and preeclampsia risk: a case-control study and data synthesis. *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(4):390-8.
54. Barboza MHR, Bautista MRS, Rodríguez MHL. Incidencia de Disfuncion Organica inducida por el citotrofoblasto. *Alternativa Clinica Para Evaluar la Preeclampsia Atipica. Rev Médica Trujillo [Internet].* 1 de septiembre de 2014 [citado 16 de enero de 2018];10(1). Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/607>
55. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol [Internet].* 10 de octubre de 2014 [citado 16 de enero de 2018];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193194/>
56. Preeclampsia y disfunción endotelial. Bases fisiopatológicas [Internet]. [citado 16 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2006/mim063j.pdf>
57. Sarwar MS, Sarkar RC, Bhowmick R, Dewan SMR, Ahmed MU, Hasnat A, et al. Effect of socio-economic status and estimation of lipid peroxidation and antioxidant in preeclamptic pregnant women: a case–control study. *Hypertens Pregnancy.* 2 de enero de 2015;34(1):125-35.
58. Disfunción endotelial en la preeclampsia [Internet]. [citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v64n1/a07v64n>
59. Barboza MHR, Bautista MRS, Rodríguez MHL. Incidencia de Disfuncion Organica Inducida por el Citotrofoblasto. *Alternativa clinica para Evaluar Preeclampsia Atipica. Rev Médica Trujillo [Internet].* 1 de septiembre de 2014

[citado 18 de enero de 2018];10(1). Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/607>

60. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens.* enero de 2016;6(1):22-5.
61. Vilchez G, Lagos M, Kumar K, Argoti P. Is mean platelet volume a better biomarker in pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res.* junio de 2017;43(6):982-90.
62. Charles J. Lockwood MD. ACOG task force on hypertension in pregnancy--A step forward in management [Internet]. *Contemporary OB/GYN.* 2013 [citado 18 de enero de 2018]. Disponible en: <http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/content/tags/acog/acog-task-force-hypertension-pregnancy-step-forward-management>
63. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K, Dikici T, Biberoglu EH, Kirbas O, et al. Prediction of Preeclampsia by First Trimester Combined Test and Simple Complete Blood Count Parameters. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(11): 20-3
64. Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, Arioz DT, Nadirgil-Koken G, Yilmazer M. Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res.* julio de 2014;40(7):1840-5.
65. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(1): 97-9
66. BurakYücel, BatuhanUstun, Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia, *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* El Sevier Volume 7, January 2017, Pages 29-32

ANEXOS

ANEXO 1: SOLICITUD DE PERMISO PARA EJECUTAR UN PROYECTO DE INVESTIGACION EN EL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO

Dr. Juan Valladolid Alzamora

Director del Hospital Belén de Trujillo

Yo, **Lisette Ruiz Bautista**, identificado con DNI 47132015 alumna de la facultad de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, solicita respetuosamente autorización para poder tener acceso a las historias clínicas del distinguido hospital que usted muy bien dirige.

El trabajo de investigación titulado “**Valor predictivo del índice polimorfonuclear/linfocito y volumen plaquetario medio del hemograma automatizado para predecir formas severas de preeclampsia**”, es un trabajo de investigación de tipo pruebas diagnósticas, y deseo utilizar para recolección de datos, la observación directa de las historias clínicas del servicio de Gineco-Obstetricia del hospital Belén de Trujillo

Este proyecto se realizará bajo la asesoría del Dr. Ravelo Peláez, docente de la facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Desde ya agradezco su disposición, solicitando su autorización para poder llevar a cabo el proyecto.

Anexo copia del trabajo de investigación.

Me despido respetuosamente,

.....
Lisette Ruiz Bautista

DNI.47132015

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS DEL PROYECTO DE INVESTIGACION

No

Edad: años Procedencia

Cuadro clínico: Edad gestacional () sem,

Presión arterial (normal), hipertensión (Sí) (No), PAM ()

Proteinuria: (si) (no)

Hemograma automatizado (si) (no),

Índice PMN/L > 6.5 (Si) (No)

VPM > de 10.5 (Si) (No)

No

Diagnóstico de alta:

Gestante normal sin complicaciones ()

Preeclampsia leve: ()

Preeclampsia severa: ()

Complicaciones: (Eclampsia) , Sind de HELLP () Otro:

