

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**



**ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO PREDICTOR DE  
PREECLAMPSIA**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR:**

JOSSEPH ANDERSON ESCOBAR LUCHO

**ASESOR:**

DR. HERNAN ANTONIO RAMAL AGUILAR

**TRUJILLO- PERÚ**

**2016**

## **DEDICATORIA**

*Quiero dedicar este trabajo a mi Madre Carmen por apoyarme y estar conmigo siempre en la lucha para lograr mis objetivos y ser motivo de emprender nuevos retos.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar agradecimiento a mi Madre Carmen por el apoyo que siempre me brindo, sin su esfuerzo no habría logrado ninguna de mis metas.

Al Dr. Hernan Ramal Aguilar por permitirme disponibilidad de su tiempo y asesoría de esta tesis.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar si el índice neutrófilo/linfocito es un predictor de preeclampsia en el Hospital Victor Lazarte Echegaray en el periodo Enero - Diciembre 2015.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se realizó un estudio observacional, analítico, de pruebas diagnósticas, que evaluó 111 gestantes, 28 con diagnóstico de Preeclampsia y 83 gestantes normales, se evaluó el valor del índice neutrófilo/linfocito en ambos grupos. Para medir la capacidad predictora del índice neutrófilo/linfocito se utilizó la el análisis de curvas ROC.

**RESULTADOS:** La media del índice neutrófilo/linfocito en pacientes con Preeclampsia fue significativamente mayor que el grupo control ( $5.39 \pm 1.75$  vs  $2.82 \pm 0.80$ ;  $p < 0,001$ ). Al categorizar el índice neutrófilo/linfocito en dos categorías con un punto de corte de 4 y relacionarlos en función a la presencia de Preeclampsia, se observó que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron 82.1%, 90.4%, 74,2% y 93.8% respectivamente; Así mismo al análisis con la curva ROC un valor de  $\geq 4.05$  predijo la presencia de preeclampsia con una sensibilidad y especificidad de 85.7% y 89.2% ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONES:** El índice neutrófilo/linfocito es útil para predecir la presencia de Preeclampsia en gestantes.

**PALABRAS CLAVES:** Índice neutrófilo/linfocito, Preeclampsia, Prueba diagnóstica.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determinate whether the neutrophil to lymphocyte ratio predict the diagnosis of Preeclampsia at Victor Lazarte Echegaray Hospital between January to December 2015.

**MATERIAL AND METHODS:** We conducted an observational, analytical, diagnostic test study, which evaluated 111 patients, 28 with preeclampsia and 83 uncomplicated pregnant women. Neutrophil to lymphocyte ratios were compared between study groups. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the optimal cut-off level for the Neutrophil to lymphocyte ratio that best predicted Preeclampsia.

**RESULTS:** The mean neutrophil to lymphocyte ratio of the preeclamptic group was significantly higher than the control group control ( $5.39 \pm 1.75$  Vs  $2.82 \pm 0.80$ ;  $p < 0,001$ ). By categorizing the neutrophil to lymphocyte ratio into two categories with a cutoff of 4 and relate them according to the presence of Preeclampsia, we found that the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 82.1%, 90.4%, 74,2% and 93.8% respectively. In the ROC curve analysis a level of neutrophil to lymphocyte ratio  $\geq 4.05$  predicted the presence of Preeclampsia with 85.7% sensitivity and 89.2% specificity.

**CONCLUSIONS:** The neutrophil to lymphocyte ratio is useful to predict the presence of Preeclampsia.

**KEYWORDS:** Neutrophil to lymphocyte ratio, Preeclampsia, Diagnostic test

## ÍNDICE

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
TABLA DE CONTENIDOS	
INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	28
RECOMENDACIONES.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXO.....	37

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Marco Teórico

Las enfermedades hipertensivas del embarazo están asociadas a altas tasas de morbimortalidad materna y perinatal, especialmente en los casos de Preeclampsia severa, eclampsia y Síndrome de HELLP (1). La Preeclampsia afecta cerca del 3 a 5% de gestaciones a nivel mundial, y las enfermedades hipertensivas del embarazo en general afectan del 5 a 10% de gestaciones (2). A nivel mundial las enfermedades hipertensivas del embarazo constituyen la segunda causa directa de mortalidad materna, representando el 14% de muertes maternas; en Latinoamérica, es una causa importante de mortalidad materna, representando el 20.1% de muertes maternas (3). En el Perú la prevalencia de preeclampsia oscila entre un 4 y 10%, representando el 17 a 21% de muertes maternas y el 17 a 25% de muertes perinatales, constituyendo la segunda causa de muerte materna en los hospitales del país (4).

Las enfermedades hipertensivas del embarazo se dividen en hipertensión gestacional, preeclampsia, hipertensión crónica e hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada (5).

La preeclampsia, es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida. Se define como la hipertensión ( $\geq 140/90$  mmHg) que aparece después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa y que se acompaña de proteinuria significativa o disfunción de órgano blanco (6).

En el caso de preeclampsia la hipertensión se define como la evidencia de presión arterial de por lo menos 140 mmHg (sistólica) o por lo menos 90 mmHg (diastólica), medida al menos en dos ocasiones, con un mínimo de 15 minutos de separación, a partir de la semana 20 de gestación (6,7).

En preeclampsia, proteinuria significativa se define como la excreción urinaria de 300 mg o más de proteínas en 24 h, o un Índice albumina/creatinina  $>0.3$  Si estos estudios

no están disponibles, la proteinuria se puede comprobar con la prueba de tira reactiva ( $\geq 1 +$  en tira reactiva) (6,7).

Se considera como preeclampsia severa cuando presenta uno o más de los siguientes: Presión arterial de por lo menos 160 mmHg (sistólica ) o por lo menos 110 mmHg (diastólica), trombocitopenia ( $< 100,000$ ), alteración de la función hepática (elevación de las transaminasas al doble de su valor normal, dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho persistente y severo, refractario al tratamiento médico, y descartada otra patología), desarrollo de insuficiencia renal (elevación de la creatinina sérica  $> 1.1$  o elevación del doble del valor normal en pacientes sin patología renal), edema pulmonar o desarrollo de alteraciones visuales o cefalea intensa y persistente (6).

Sin embargo la preeclampsia puede presentarse de forma atípica, puede ocurrir antes de las 20 semanas de gestación, o manifestarse después de las 48h después del parto o presentar hipertensión o proteinuria (pero no ambos) con o sin signos y síntomas característicos de preeclampsia severa (8).

La patogenia de la preeclampsia probablemente se debe a factores maternos y feto-placentarios (9). Anormalidades en el desarrollo de la vasculatura placentaria durante las primeras semanas de gestación, semanas o meses antes del desarrollo de las manifestaciones de la enfermedad, han sido demostradas en diversos estudios (10, 11). Estudios observacionales apoyan la hipótesis de que la hipoperfusión placentaria, hipoxia y/o isquemia pueden producir la liberación de factores antiangiogénicos como la tirosina quinasa-1 similar al fms soluble (sFlt-1), la endoglina soluble (sEng) y otras sustancias que pueden causar disfunción endotelial sistémica (aumento de la permeabilidad vascular, vasoconstricción, activación de la cascada de coagulación, hemólisis microangiopática), resultando en hipertensión, proteinuria y otras manifestaciones clínicas de Preeclampsia (12). Muchas de estas pacientes presentan evidencia de disfunción endotelial subclínica y por lo tanto presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares posteriormente (13).



En el embarazo se presenta leucocitosis, principalmente por un incremento de los neutrófilos circulantes (14). El recuento de neutrófilos comienza a incrementar en el segundo mes de gestación y alcanza una meseta en el segundo o tercer trimestre, momento en que el recuento de leucocitos oscila entre 9000 a 15000 células/ $\mu$ l, luego disminuye hasta su rango normal después del sexto día postparto (15). En gestantes normales no hay variación del recuento de linfocitos y no hay cambios significativos en el número de linfocitos T y B (16). El recuento de monocitos se mantiene estable, el número de basófilos pueden disminuir levemente y el número de eosinófilos pueden aumentar levemente (16).

Edelstam et al (17) reportaron que los niveles de hemoglobina disminuyen, el número de leucocitos aumenta y los niveles de plaquetas disminuyen durante el tercer trimestre de gestación. Sin embargo varios estudios han demostrado que el conteo de leucocitos es más elevado en pacientes con preeclampsia que en gestantes normales, con aumento marcado de los neutrofilos (18,19). Lurie et al (20) encontraron que los valores de leucocitos y neutrófilos eran significativamente mayores en gestantes con preeclampsia comparadas con gestantes normales ( $p < 0.05$ ). Se evidenció también un aumento significativo del número de neutrófilos en pacientes con preeclampsia severa comparadas con pacientes con preeclampsia leve ( $p < 0.05$ ). Así mismo se evidenció que el conteo de linfocitos y eosinófilos era menor en gestantes con Preeclampsia en comparación con gestantes normales ( $p < 0.005$ ), mientras que no se evidenció variación en el recuento de basófilos y monocitos.

Monteiro et al (21) concluyeron que el recuento total de leucocitos está incrementado en pacientes con preeclampsia severa comparado con gestantes normales y en el conteo diferencial los neutrófilos y basófilos también se encuentran incrementados ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, no se evidenció diferencia significativa en el recuento total y diferencial de leucocitos entre pacientes con preeclampsia leve y gestantes normales.

Canzoneri et al (22) demostraron que el conteo de leucocitos está elevado en pacientes con preeclampsia leve ( $p < 0.05$ ) y significativamente más elevado en

pacientes con preeclampsia severa comparado con embarazos normales ( $p < 0.001$ ). Además se encontró un aumento significativo del conteo de neutrófilos en pacientes con preeclampsia severa comparado con gestantes normales ( $p < 0.001$ ), sin embargo no se evidencio diferencia significativa en el recuento de neutrofilos entre pacientes con preeclampsia leve y gestantes normales.

El índice neutrófilo/linfocito, definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos. Este índice demuestra el balance entre los neutrófilos (el componente activo de la respuesta inflamatoria) y los linfocitos (el componente regulador y “protector”) (23), por lo tanto un índice neutrófilo/linfocito elevado representa un grado de inflamación incrementado. Se ha investigado su asociacion con diversos tipos de enfermedades con un grado de inflamacion cronica. Investigando su utilidad como predictor de severidad de colitis ulcerativa (24), también como factor pronostico en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular (25), incluso se ha estudiado su valor predictivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer (26), apendicitis (27), hipertensión arterial y diabetes mellitus (28). Otros estudios se han enfocado en su valor como factor pronostico en pacientes con cáncer de hígado, ovario, páncreas y pulmón (29-33), así como también en pacientes con enfermedades cardiovasculares (34-36).

## **1.2 Antecedentes**

Estudios recientes han investigado el valor diagnostico y pronostico del índice neutrófilo/linfocito en mujeres con preeclampsia. Kurtoglu et al (37) realizó un estudio retrospectivo, de casos y controles, en el que evidenció que el índice neutrófilo/linfocito en pacientes con preeclampsia fue significativamente superior en comparación al grupo control. Estableciendo como punto de corte un valor de 4.48 predijo la presencia de Preeclampsia, con una sensibilidad de 57% y especificidad de 63% ( $p < 0.023$ ).

Oylumlu et al (38) realizó un estudio transversal., evidenciando que el índice neutrófilo/linfocito fue mayor significativamente en gestantes con preeclampsia en

comparación al grupo control. Estableciendo como punto de corte un valor de 4.1 predijo la presencia de Preeclampsia con una sensibilidad de 83% y especificidad de 81% ( $p < 0.001$ ).

Yavuzcan et al (39) en su estudio se reportó que no hubo diferencia significativa de los valores del Índice neutrófilo/linfocito entre pacientes con preeclampsia severa y gestantes sanas, sin embargo se encontró que el índice neutrófilo/linfocito era significativamente mayor en gestantes con preeclampsia severa en comparación con mujeres no gestantes, así mismo se encontró que el índice neutrófilo/linfocito fue significativamente superior en gestantes normales que en mujeres sanas.

Kirbas et al (40) realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en gestantes durante el primer trimestre. Reportando que los valores del Índice neutrófilo/linfocito fueron significativamente mayores en pacientes con preeclampsia leve y severa en comparación con el grupo control. Estableciendo como punto de corte un valor de 4.01 predijo la presencia de Preeclampsia con una sensibilidad de 79% y especificidad de 38% ( $p < 0.001$ ).

### **1.3 Justificación:**

Dado que la preeclampsia constituye una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal en nuestro país, así como a nivel mundial, es necesario e imprescindible profundizar en el estudio de la misma para poder detectarla precozmente y tratarla adecuadamente. Sin embargo, actualmente no existen pruebas disponibles que puedan distinguir adecuadamente entre mujeres que desarrollarán preeclampsia y mujeres que no. Existen escasos estudios publicados sobre la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y preeclampsia, aunque estos han demostrado una asociación significativa, sin embargo en nuestro medio no se ha investigado esta asociación. Con los resultados pretendemos demostrar la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y la preeclampsia y así identificar gestantes de alto riesgo, realizar un diagnóstico temprano y conseguir un tratamiento oportuno y

adecuado con el fin de disminuir la morbimortalidad materna y perinatal en el Perú. Tomando en consideración todo lo descrito anteriormente es que hemos visto la conveniencia de plantear el presente trabajo de investigación.

#### **1.4 Problema:**

¿Es el índice neutrófilo/linfocito un predictor de preeclampsia?

#### **1.5 Hipótesis:**

Hi: El índice neutrófilo/linfocito es un predictor de preeclampsia

Ho: El índice neutrófilo/linfocito no es un predictor de preeclampsia

#### **1.6 Objetivos:**

##### **Objetivo General:**

Determinar si el índice neutrófilo/linfocito es un predictor de preeclampsia

##### **Objetivos Específicos:**

- Determinar la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo/linfocito para predecir la presencia de preeclampsia
- Establecer el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice neutrófilo/linfocito para predecir la presencia de preeclampsia
- Definir el punto de corte del índice neutrófilo/linfocito para predecir la presencia de preeclampsia

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 Poblaciones:

#### **Población Diana o Universo:**

Gestantes atendidas en Hospital Victor Lazarte Echegaray entre Enero – Diciembre del 2015

#### **Población de Estudio:**

Toda paciente gestante con presunción diagnóstica de Preeclampsia que ingrese al servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Victor Lazarte Echegaray en el Periodo Enero – Diciembre del 2015

### 2.2 Criterios de Selección:

#### **Criterios de Inclusión:**

- Gestantes con edad gestacional > 20 semanas cumplidas según FUM conocida o ecografía del primer trimestre
- Gestantes con diagnóstico de preeclampsia leve y/o severa (Grupo Casos)
- Gestantes que fueron hospitalizadas con presuncion diagnostica de preeclampsia y que posteriormente se descarto esta patologia (grupo Control).
- Gestante con análisis de sangre(hemograma) adjunto en la historia clínica

#### **Criterios de Exclusión:**

- Gestantes con edades extremas (<15 y >35 años)

- Todos los casos que tengan datos de historias clínicas mal redactadas y/o incompletas según las variables en estudio.
- Pacientes con signos y/o síntomas de infección activa
- Gestantes con enfermedades crónicas sistémicas(endocrinológicas, urogenitales, cardiovasculares, gastrointestinales, hematológicas, inmunológicas u oncológicas)

### **2.3 Muestra:**

#### **Unidad de Análisis:**

Constituido por cada gestante atendida en el servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Victor Lazarte Echegaray durante el período Enero – Diciembre 2015 y que cumplieron con los criterios de selección

#### **Unidad de Muestreo:**

Toda paciente hospitalizada en el Hospital Victor Lazarte Echegaray en el periodo Enero – Diciembre del 2015 con presunción diagnóstica de Preeclampsia.

El grupo de casos fue integrado por gestantes que fueron hospitalizadas con presunción diagnóstica de preeclampsia y que posteriormente se confirmó el diagnóstico de Preeclampsia

El grupo control estuvo constituido por gestantes hospitalizadas con presunción diagnóstica de preeclampsia y que posteriormente se descartó el diagnóstico de preeclampsia

#### **Fórmula para el tamaño muestral:**

**Fórmula para el cálculo del tamaño muestral en estudios sobre pruebas  
diagnosticas**

$$n = (n'/4)(1+(1+2(r+1)/n'r(p2-p1)0.5)^2 \text{ donde,}$$

$$n' = (z\alpha((r+1)pq)^{0.5} - z\beta(rp1q1 + p2q2)^{0.5})^2 / r(p2-p1)^2$$

p1: Sensibilidad de la prueba

q1: 1-p1

p2: Proporción de falsos positivos (1- especificidad)

q2: 1-p2

Valores de Z:

$z\alpha = 1.645$  para un error alfa de 0,05

$z\beta = 1.29$  para un erro beta de 0.10

n= número de controles

nr= número de casos

**Estimación del tamaño muestral**

$$r = 0.25/0.75 = 0.33$$

$$p1 = 0.57 \text{ (Segun Kurtoglu et al (37))}$$

$$p2 = 0.37 \text{ (segun Kurtoglu et al (37))}$$

Calculo:

$$n' = (1.64(1.33 \times 0.47 \times 0.53)^{0.5} - (-1.29(0.33 \times 0.57 \times 0.45 + 0.37 \times 0.78)^{0.5})^2 / 0.33 \\ (0.37 - 0.57)^2$$

$n' = 71$  entonces,

$n = 71/4(1+(1+2(1.33))/(67 \times 0.33 \times 0.33))^2 = 83$  Controles

$Nr = 83 \times 0.33 = 28$  Casos

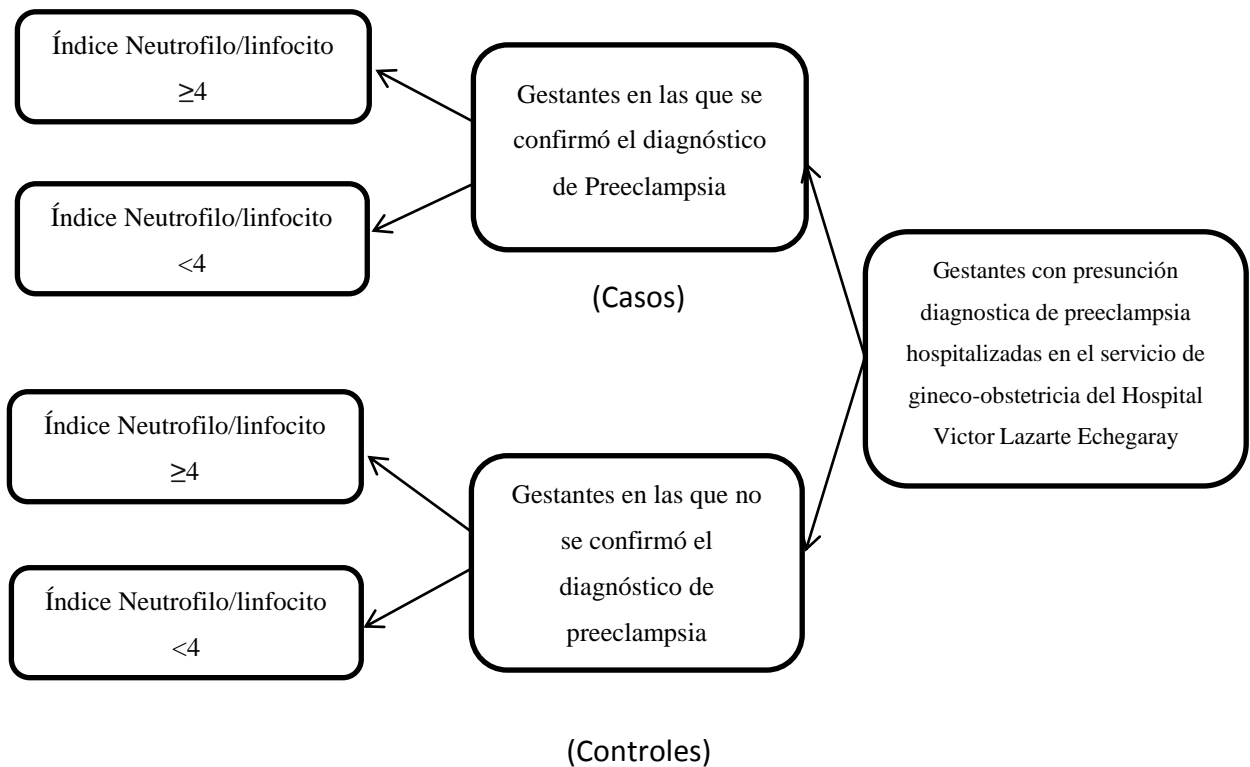
N total: 111 muestras

## 2.4 Diseño del Estudio:

### Tipo de Estudio:

El presente trabajo de investigación es de pruebas diagnosticas, analítico. observacional, retrospectivo,

### Diseño Específico:





## 2.5 Variables y Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICES
<b>INDEPENDIENTE</b>  <b>Índice neutrófilo/linfocito</b>	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	$\geq 4$ (Positivo) $<4$ (Negativo)
<b>DEPENDIENTE</b>  <b>Preeclampsia</b>	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI –NO

### Definiciones Operacionales:

#### **Preeclampsia:**

Se define como la hipertensión ( $\geq 140/90$  mmHg) que aparece después de las 20 semanas de gestación y que se acompaña de proteinuria significativa (concentración de proteínas de 300 mg/L en 24 horas, o un Índice Albumina/Creatinina  $>0.3$ ). Si estos estudios no están disponibles, la proteinuria se puede comprobar con la prueba de tira reactiva ( $\geq 1+$  en tira reactiva) o con criterios de severidad de preeclampsia (6).

#### **Índice neutrófilo/linfocito:**

Definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos (23).

## **2.6 Procedimientos:**

Se solicitó el permiso correspondiente para la realización del estudio en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Se investigó usando el sistema informático de EsSalud que las gestantes fueron atendidas en el servicio de Emergencia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y fueron hospitalizadas con presunción diagnóstica de preeclampsia, luego se procedió a anotar los números de historias clínicas correspondientes. Se analizó estas historias clínicas, seleccionando aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, tomando como casos a todas aquellas que desarrollaron preeclampsia y como controles a las que no cumplieron con los criterios diagnósticos de preeclampsia. De cada historia clínica seleccionada se tomó los datos necesarios y los cuales fueron ordenados según el formato de la ficha de recolección de datos (**ANEXO 01**). Posteriormente se calculó el índice neutrófilo/linfocito con los valores del hemograma de cada paciente. La ficha consta de tres partes; la primera parte recolecta los datos generales del paciente, la segunda parte recolecta datos sobre la variable independiente como es la preeclampsia, la tercera parte recoge información acerca del dato de existencia o no de alteración del índice neutrófilo/linfocito, luego los datos fueron procesados estadísticamente para comprobar el grado de validez de la investigación.

## **2.7 Procesamiento y Análisis estadístico**

Luego de la obtención de los datos se efectuó el vaciamiento de los mismos en el programa Microsoft Excel. Se elaboró tablas de doble entrada y gráficos. Toda la información recolectada se registró y analizó utilizando el programa estadístico IBM SPSS STATISTICS v.23.0.

### **Estadística descriptiva**

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media y la desviación estándar, el rango. También se obtuvieron datos de distribución de frecuencias.

### **Estadística inferencial**

Para el análisis se aplicó la prueba estadística de T de Student para variables cuantitativas y se hizo uso de la prueba  $X^2$  (chi cuadrado) para las variables cualitativas, considerándose  $p < 0.05$  como significativo y  $p < 0.001$  altamente significativo.

### **Estadígrafos propios del estudio:**

Se utilizó el análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) para determinar el punto de corte del índice neutrófilo/linfocito en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta y evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico mediante la medición del área bajo la curva (AUC). Se calculó la Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN) del índice neutrófilo/linfocito, Se realizó el análisis estadístico utilizando el programa SPS v.23.0.

## **2.8 Consideraciones Éticas:**

El estudio contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Victor Lazarte Echeagaray y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Por ser un estudio de casos y controles en donde solo se recogió datos clínicos de las historias de los pacientes, se tomó en cuenta las recomendaciones de la declaración de Helsinki y del Colegio Médico del Perú

De acuerdo a la Asamblea Medica Mundial en Helsinki, Finlandia, este trabajo de investigación cumple con lo estipulado en dicha asamblea, siguiendo los siguientes artículos:

Artículo 10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad e integridad del sujeto en estudio. Además será necesario conservar el derecho a la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación porque la responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

El Colegio Médico del Perú hace suyas estas recomendaciones, adecuándolas a la Declaración de Principios del Código de Ética y Deontología: Dentro de sus principios y normas generales, se respetará el acápite 1.1.3: “La realización de una investigación clínica debe ser valorado según la trascendencia del objetivo buscado y que debe ser mayor al riesgo a que se somete al individuo o de acuerdo a lo expresado por el principio de beneficencia” ya que no someteremos a riesgo a los individuos al basarnos en sus datos clínicos expresados en sus respectivas historias clínicas.

Así mismo nos basaremos en el acápite 1.1.6 “Todo proyecto de investigación médica debe ser presentado al Comité de Ética de la institución correspondiente, sin cuya aprobación no puede efectuarse ningún paso de la investigación”.

### III. RESULTADOS

El presente estudio se realizó en el hospital Victor Lazarte Echegaray en el periodo Enero – Diciembre 2015. Se evaluó 111 gestantes que fueron hospitalizadas en el servicio de gineco-obstetricia con presunción diagnóstica de preeclampsia, 28 gestantes con diagnóstico de Preeclampsia y 83 gestantes en las que se descartó esta enfermedad, las cuales pasaron a formar el grupo control. Se evaluó el valor del índice neutrófilo entre ambos grupos.

La edad promedio del grupo con preeclampsia fue  $28.9 \pm 3.3$  y la del grupo control fue  $29.4 \pm 4.4$  ( $p > 0.005$ ); la edad gestacional en las pacientes con preeclampsia fue  $37.1 \pm 1.2$  y las gestantes normales fue  $37.4 \pm 1.7$  ( $p > 0.005$ ).

El recuento de leucocitos en gestantes con preeclampsia fue de  $9.86 \pm 1.38$  ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) y el del grupo control fue de  $8.31 \pm 1.57$  ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ). Se encontró una diferencia significativa en el conteo de leucocitos entre las gestantes con preeclampsia y el grupo control, siendo mayor en gestantes con preeclampsia ( $p < 0.001$ ). Tabla 1.

El recuento de neutrófilos en gestantes con preeclampsia fue de  $7.73 \pm 1.26$  ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) y el del grupo control fue de  $5.58 \pm 1.27$  ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ). El conteo de neutrófilos fue mayor significativamente en el grupo con preeclampsia en comparación al grupo control ( $p < 0.001$ ).

El conteo de linfocitos fue de  $1.51 \pm 0.33$  ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) en gestantes con preeclampsia y de  $2.08 \pm 0.58$  ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ). Se evidenció que el conteo de linfocitos fue menor significativamente en el grupo con preeclampsia en comparación al grupo control ( $p < 0.001$ ). Tabla 1.

La media del índice neutrófilo/linfocito fue  $5.39 \pm 1.75$  y en el grupo control fue  $2.82 \pm 0.80$ . Evidenciando que el índice neutrófilo/linfocito fue significativamente mayor en el grupo con Preeclampsia en comparación al grupo control ( $p < 0.001$ ). Figura 1.

Se categorizó el índice neutrófilo/linfocito en dos categorías con un punto de corte de 4 (según Oylumlu et al (38)) y se las relacionó en función a la presencia o no de preeclampsia. Se determinó una sensibilidad de 82.1% y una especificidad de 90.4% del índice neutrófilo/linfocito. Tabla 2.

También se determinó un valor predictivo positivo de 74.2% y un valor predictivo negativo de 93.8% del índice neutrófilo/linfocito. Tabla 3. Así mismo se determinó una razón de probabilidad positiva y negativa de 8.55 y 0.19, respectivamente

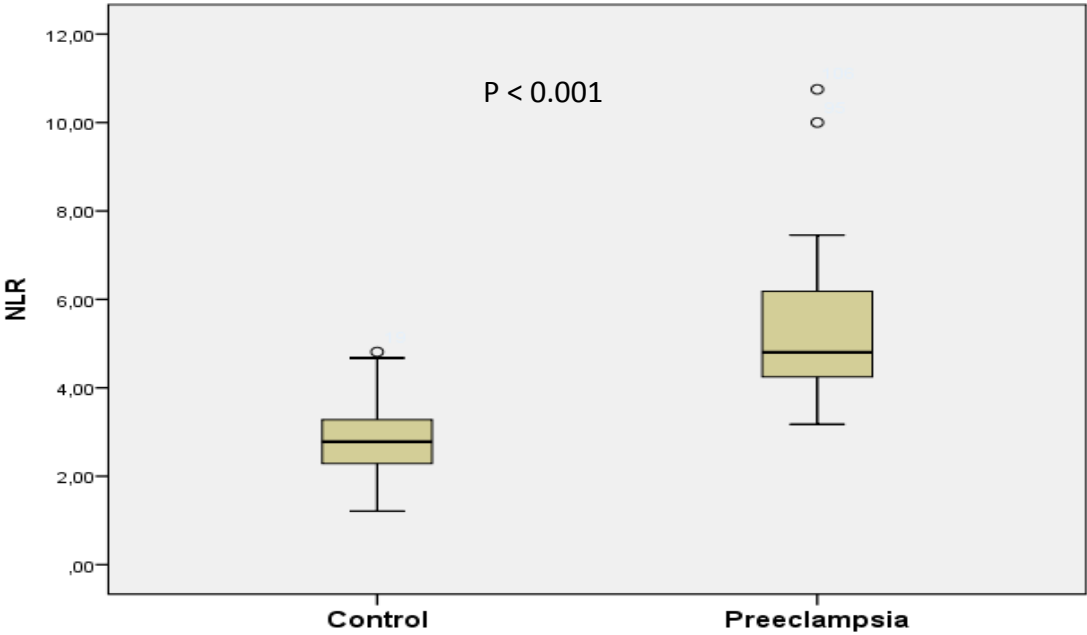
Para determinar la capacidad discriminativa del índice neutrofilo/linfocito se utilizó el análisis de curvas ROC. Al calcular el área bajo la curva se obtuvo un valor de 0.961( $p < 0.001$ ). Figura 2. Así mismo se calculó el punto de corte óptimo, el cual fue de 4.05 con una sensibilidad de 85.7% y una especificidad de 89.2%. Tabla 4

**Tabla 1. Características hematológicas del grupo con preeclampsia y el grupo control**

<b>Características</b>	<b>Preeclampsia</b>	<b>Control</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Recuento de Leucocitos, (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	9.86 ± 1.38	8.31 ± 1.57	< 0.001
<b>Recuento de neutrófilos, (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	7.73 ± 1.26	5.58 ± 1.27	< 0.001
<b>Recuento de linfocitos, (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	1.51 ± 0.33	2.08 ± 0.58	< 0.001
<b>Índice neutrófilo/linfocito</b>	5.39 ± 1.75	2.82 ± 0.80	< 0.001

**Fuente: Hoja de recolección de datos**

**Figura 1. Comparación de los valores del índice neutrófilo/linfocito entre el grupo con preeclampsia y el grupo control**



\*NLR: Índice neutrófilo/linfocito



**Tabla 2. Sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo/linfocito para predecir la presencia de preeclampsia**

Índice neutrófilo/linfocito	Preeclampsia		Control		Total	
	N	%	N	%	N	%
≥4	23	82.1%	8	9.6%	31	27.9%
<4	5	17.9%	75	90.4%	80	72.1%
<b>Total</b>	28	100.0%	83	100.00%	111	100.0%

**Fuente: Hoja de recolección de datos**

**Sensibilidad: 23/28 = 82.1%**

**$\chi^2$ : 54.68**

**Especificidad: 75/83 = 90.4%**

**p: <0.001**

**Tabla 3. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice neutrófilo/linfocito para predecir la presencia de preeclampsia**

Indice Neutrófilo/linfocito	Preeclampsia		Control		Total	
	N	%	N	%	N	%
$\geq 4$	23	74.2%	8	25.8%	31	100.0%
$< 4$	5	6.3%	75	93.8%	80	100.0%
<b>Total</b>	28	25.2%	83	74.77%	111	100.0%

**Fuente: Hoja de recolección de datos**

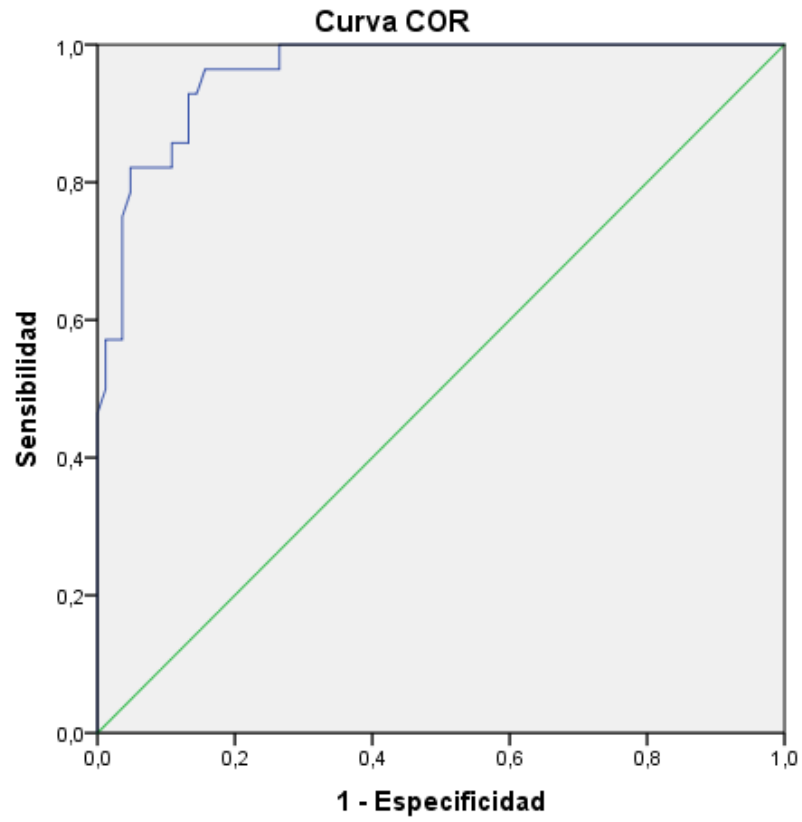
**Valor predictivo positivo:  $23/31 = 74.2\%$**

**$\chi^2$ : 54.68**

**Valor predictivo negativo:  $75/80 = 93.8\%$**

**p:  $< 0.001$**

**Figura 2. Curva ROC del índice neutrófilo/linfocito para predecir la presencia de preeclampsia**



**Área bajo la curva (AUC): 0.961**

**p<0.001**

**Tabla 4. Punto de corte optimo del índice neutrófilo/linfocito para predecir preeclampsia**

<b>Coordenadas de la curva</b>		
<b>Variables de resultado de la prueba: NLR</b>		
<b>Positivo si es mayor o igual que<sup>a</sup></b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>1 - Especificidad</b>
<b>.2093</b>	1.000	1.000
<b>1.5357</b>	1.000	.940
<b>2.0161</b>	1.000	.855
<b>2.5385</b>	1.000	.639
<b>3.0208</b>	1.000	.373
<b>3.5131</b>	.964	.205
<b>4.0526(+)</b>	.857	.108
<b>4.5504</b>	.643	.036
<b>5.3835</b>	.393	0.000
<b>7.0350</b>	.107	0.000
<b>11.7500</b>	0.000	0.000

**+: Punto de corte que puede optimizar simultáneamente la sensibilidad y especificidad del Test (S: 85% E: 89%)**

#### IV. DISCUSIÓN

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica que continúa siendo una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal a nivel mundial (1). Actualmente en la práctica clínica, no existe un marcador que permita predecir la presencia de preeclampsia en gestantes. Determinar que gestantes tienen alto riesgo de presentar preeclampsia es crucial para realizar una vigilancia estrecha de estas gestantes, reconocer la enfermedad tempranamente y administrar un tratamiento oportuno y adecuado, con la finalidad de disminuir las tasas de morbilidad materna y perinatal.

En referencia al recuento de leucocitos el presente estudio demostró que este se encuentra incrementado en pacientes con preeclampsia en comparación a gestantes normales ( $p < 0.001$ ). Estos resultados son consistentes con los resultados obtenidos por Canzoneri et al (22), En su estudio reportaron que el número de leucocitos en gestantes con preeclampsia era mayor que en gestantes normales, así mismo encontraron que el número de neutrófilos era significativamente mayor en gestantes con Preeclampsia. Este aumento de leucocitos puede explicarse por la respuesta inflamatoria sistémica intrínseca que ocurre normalmente en el embarazo pero que es aún mayor en la preeclampsia (41). Se ha postulado que partículas del sincitiotrofoblasto circulantes y el DNA fetal (42), la liberación a la circulación materna de productos de estrés oxidativo (43), así como productos producidos por la placenta (citocinas, leptina, la sFlt-1 y otros factores reguladores angiogénicos) (43,44) pueden contribuir a esta respuesta inflamatoria.

El presente estudio también demostró que el número de neutrófilos fue significativamente mayor en gestantes con Preeclampsia y el número de linfocitos fue significativamente menor en las gestantes con Preeclampsia ( $p < 0.001$ ), resultados que se aproximan a los hallados por Lurie et al (20) y Oylumlu et al (38). Yavuzcan et al (39) reportaron también un aumento significativo del recuento leucocitos y neutrófilos en gestantes con preeclampsia severa, pero no encontró

diferencia significativa en el recuento de linfocitos. En gestaciones normales se evidencia un incremento del recuento de neutrófilos (15), pero este se encuentra más elevado en mujeres con preeclampsia (20). La activación de los neutrófilos hace que secreten diversos productos a la circulación materna como alfa-defensinas y calprotectina, las cuales están elevadas en la preeclampsia (45), además varios estudios han reportado que también se infiltran el tejido vascular de mujeres con preeclampsia produciendo una inflamación vascular sistémica (46,47)

Kirbas et al (40), contrario a lo observado en el presente estudio, reportaron que no hubo diferencia significativa en el recuento de leucocitos y neutrófilos entre gestantes con Preeclampsia y gestantes normales, sin embargo encontraron que el recuento de linfocitos fue significativamente menor en gestantes con Preeclampsia. Esta diferencia podría explicarse debido a que este estudio se realizó en gestantes durante el primer trimestre de gestación y la respuesta inflamatoria sistémica que ocurre en la preeclampsia aparece después del primer trimestre (48). Las teorías más plausibles para explicar la patogénesis de la preeclampsia dividen esta enfermedad en 2 estadios. En el primer estadio (preclínico) se debe a una deficiente remodelamiento de la circulación útero-placentaria (8 – 18 semanas), mala perfusión y estrés oxidativo. El segundo estadio (clínico) que ocurre después de las 20 semanas se produce por una inflamación vascular sistémica (48). Este modelo se basa en que la placenta es clave para el desarrollo de preeclampsia (el feto y el útero no son necesarios ya que esta puede ocurrir en casos de mola hidatiforme y en embarazos abdominales), en el rol de la hipoperfusión placentaria, demostrada por mediciones indirectas del flujo útero-placentario y estudios con ecografía doppler, y la respuesta inflamatoria sistémica que se desarrolla, basada en estudios sobre agregación placentaria, niveles de citocinas y activación endotelial (41).

En el presente estudio se determinó que el índice neutrófilo/linfocito fue significativamente superior en pacientes con Preeclampsia en comparación al grupo control ( $p < 0.001$ ). Kurtoglu et al (37) y Oylumlu et al (38) encontraron que el índice neutrófilo linfocito fue significativamente superior en gestantes con preeclampsia en

comparación a gestantes normales, coincidiendo con nuestros resultados. Kirbas et al (40) también encontraron que el índice neutrófilo/linfocito fue significativamente mayor en pacientes con preeclampsia leve y severa al compararlos con gestantes normales. Sin embargo no se encontró una diferencia significativa entre pacientes con Preeclampsia leve y severa. Contrario a lo reportado por Kirbas (40) et al, Serin et al (49), determinaron que el índice neutrófilo/linfocito fue significativamente superior en gestantes con preeclampsia severa comparado con gestantes con preeclampsia leve, sugiriendo que el índice neutrófilo/linfocito puede ser un predictor de severidad de preeclampsia. Yavuzcan et al (39) reportó que no hubo diferencia significativa del índice neutrófilo/linfocito entre pacientes con Preeclampsia severa y gestantes normales, pero si encontró que el índice neutrófilo/linfocito fue significativamente superior en gestantes con Preeclampsia severa con respecto a mujeres normales. Así mismo encontró que el índice neutrófilo/linfocito fue significativamente mayor en gestantes normales al compararlo con mujeres normales. Esta discrepancia puede deberse a que este estudio solo evaluó gestantes con preeclampsia severa.

En nuestro estudio al categorizar el índice neutrófilo/linfocito en dos categorías con un punto de corte de 4 (tomando el punto de corte con la mayor sensibilidad y especificidad reportado por Oylumlu et al (38)), y relacionarlos en función a la presencia de Preeclampsia. Se encontró una sensibilidad de 82.1% y una especificidad del 90,4%. Así el índice neutrófilo/linfocito fue positivo en un 82.1% de los casos con preeclampsia y negativo en un 90.4% de pacientes sin preeclampsia.

Al comparar estos resultados con Kurtoglu et al (37). En su estudio piloto para determinar la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y la preeclampsia. Se estableció una sensibilidad de 57% y especificidad de 63%. Evidenciamos una diferencia considerable de la validez de ambas pruebas diagnósticas, quizás se deba al punto de corte que usaron en este estudio (4.48). Sin embargo Oylumlu et al (38). En su estudio para determinar la asociación del índice neutrófilo/linfocito y la preeclampsia estableciendo como punto de corte un valor de 4.1, reportaron una sensibilidad de 83.3% y especificidad de 81.5%, se obtuvo resultados similares, con

un punto de corte cercano al del presente estudio. Kirbas et al (40). Usando un punto de corte cercano (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.

En el presente estudio también se calculó el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, siendo de 74.2% y 93.8%, respectivamente. Ello significa que en el 74,2% de las pacientes con índice neutrófilo/linfocito positivo se confirmó la presencia de preeclampsia, mientras que el 93.8% de las pacientes que presentaron un índice neutrófilo/linfocito negativo resultaron estar sanas. Si bien los valores predictivos, a diferencia de la sensibilidad y especificidad, nos entregan información clínicamente, ésta sólo es utilizable si nos enfrentamos a pacientes similares a aquellos en que se realizó el estudio. Los valores predictivos además varían enormemente dependiendo de la prevalencia de la enfermedad, por lo tanto no pueden ser utilizados a la hora de extrapolar los resultados de otros estudios a datos propios. Por ello se calculó además la razón de probabilidad(Likelihood Ratio), se encontró una razón de probabilidad positiva de 8.55, ello nos indica que un resultado positivo del índice neutrófilo/linfocito es 8 veces más probable en una gestante con preeclampsia que en una gestante sana. Así mismo, se calculó una razón de probabilidad negativa de 0.19, lo que nos indica que en pacientes con preeclampsia la probabilidad de un resultado negativo es mínimo en comparación con gestantes sanas.

La capacidad del índice neutrófilo/linfocito de predecir Preeclampsia fue evaluada mediante el análisis de curvas ROC. Se demostró que el índice neutrófilo/linfocito con un valor  $\geq 4$  es un predictor de preeclampsia, encontrándose una Área bajo la curva de 0.961( $p < 0.001$ ), lo que nos indica que este test tiene una buena capacidad discriminativa (50)

Así mismo usando el análisis curvas ROC se investigó el punto de corte del índice neutrófilo/linfocito que determina la sensibilidad y especificidad más alta. Se obtuvo



un valor de 4.05 con una sensibilidad y especificidad de 85.7% y 89.2% , respectivamente. El punto de corte hallado es similar al reportado por Kirbas et al (40) y Oylumlu et al (38), aunque el primero realizo el estudio en gestantes durante el primer trimestre. Sin embargo Kurtoglu et al (37) reportó un punto de corte más elevado, aunque con una sensibilidad y especificidad menor a la reportadas por los estudios mencionados previamente.

El índice neutrófilo/linfocito es un marcador simple, con bajo costo y facilmente disponible. Con capacidad de predecir la presencia preeclampsia, aunque es necesario realizar mas estudios para corroborar esta asociación.

## V. CONCLUSIONES

- El índice neutrófilo/linfocito es un predictor de Preeclampsia
- La sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo/linfocito para predecir Preeclampsia fueron 82.1% y 90.4% respectivamente
- El valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo/linfocito para predecir Preeclampsia fueron 74.2 y 93.8% respectivamente
- El punto de corte optimo del índice neutrófilo/linfocito para predecir Preeclampsia fue de 4.05

## **VI. RECOMENDACIONES**

- Realizar estudios prospectivos, desde el primer trimestre y multicentricos para corroborar esta asociación y obtener conclusiones más precisas y exactas
- Realizar estudios que permitan determinar su utilidad clínica y el costo-beneficio del uso del índice neutrófilo/linfocito para predecir Preeclampsia

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Roberts Jm, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary Of The Nhlbi working Group On Research On Hypertension During Pregnancy. *Hypertension*. 2008; 41(3): 437-45.
2. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 391-403.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun; 2(6): e323-33.
4. Pacheco J. Preeclampsia / Eclampsia: Reto Para El Ginecobstetra. *Acta Med Per*. 2006; 23(2): 100-11.
5. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: S1-S21.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5): 1122-31
7. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014; 36(5): 416-41

8. Sibai B, Stella C. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5): 481.e1-481.e7
9. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. *Nat ClinPractNephrol*. 2010; 1(2): 98-114
10. Merviel P, Carbillon L, Challier JC, Rabreau M, Beaufils M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 ;115(2): 134-47.
11. McMaster T, Zhou Y, Fisher J. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2004; 24(6): 540-7.
12. Maynard S, Karumanchi S. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011; 31(1): 33-46
13. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008; 156: 918–30.
14. Piktin R, Witte D. Platelet and leukocyte counts in pregnancy. *JAMA*. 2009; 24(2): 2696–8.
15. Pramanik SS1, Pramanik T, Mondal SC, Chanda R. Number, maturity and phagocytic activity of neutrophils in the three trimesters of pregnancy. *East Mediterr Health J*. 2007 Jul-Aug;13(4):862-7.
16. Kühnert M, Strohmeier R, Stegmüller M, Halberstadt E. Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998; 76(2): 147.

17. Edelstam G, Lowbeer C, Kral G. New reference values for routine blood samples and human neutrophilic lipocalin during third-trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001; 61(8): 583–592.
18. K. Matsuo, N. Ushioda, C. R. Harman, and T. Kimura, “Increased leukocyte distribution in the pre-clinical stage of pre-eclampsia,” *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2007; 96(1): 31–32
19. Clark P, Boswell F, Greer IA. The neutrophil and preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16:57–64.
20. Lurie S, Frenkel E, Tuvbin Y. Comparison of the differential distribution of leukocytes in preeclampsia versus uncomplicated pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 45: 229–31.
21. Monteiro G, Pai S. Total and Differential Leucocyte Count in Pregnancy Induced Hypertension. *IJHSR*. 2013, 3(12): 105-109.
22. Canzoneri B, Lewis D, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *American Journal of Perinatology*. 2009; 26(10): 729–732
23. 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
24. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Kucuk H, Gursoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013 ;27(1): 72-6.

25. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang T, Wilson Y, Walsh S. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg*, 2011; 45(3): 227–23
26. M.E. Kuyumcu, Y. Yesil, Z.A. Oztürk. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012; 34(2): 69–74
27. Goodman D, Goodman C, Monk J. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995; 61(3): 257–259
28. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012; 5(1): 2.
29. Guang-Qin X, Chang L, Da-Li L, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013; 45: 8398-8407.
30. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15–23.
31. Thavaramara T, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, et al. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 871–7.

32. Szkandera J, Stotz M, Eisner F, et al. External validation of the derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker on a large cohort of pancreatic cancer patients. *PLoS One* 2013; 8:(11): e78225.
33. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5237–42
34. Núñez J, Núñez E, Bodí V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 747-52
35. Papa A, Emdin M, Passino C. Predictive value of elevated neutrophil–lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 27–31
36. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*, 225 (2) (2012), pp. 456–460
37. 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
38. Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, et al. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat



- thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens.* 2014; 36(7): 503-7
39. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean Platelet Volume, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Severe Preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014; 85(3): 197-203
40. 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
41. Hartley J, Ferguson B, Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(3): 268-77
42. Germain S, Sacks G, Sooranna S, Sargent I, Redman C. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol.* 2007; 178(9): 5949-56.
43. J. Roberts. Pre-eclampsia a two-stage disorder: what is the linkage? Are there directed fetal/placental signals?. F. Lyall, M. Belfort (Eds.), *Pre-eclampsia: etiology and clinical practice*, Cambridge University Press, Cambridge (2007). 183–191
44. S.E. Maynard, J.-Y. Min, J. Merchan, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction,

- hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; 111: 649–658
45. Holthe M, Staff A, Berge L, Fagerhol M, Lyberg T. Calprotectin plasma level is elevated in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84: 151–154
46. Leik C, Walsh S. Neutrophils infiltrate resistance-sized vessels of subcutaneous fat in women with preeclampsia Hypertension. 2004; 44 (1):72–77
47. Shah T, Walsh S Activation of NF-kappaB and expression of COX-2 in association with neutrophil infiltration in systemic vascular tissue of women with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(1): 48.e1–48.e8
48. Tannetta D, Dragovic R, Gardiner C, Redman C, Sargent I. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56754
49. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kıran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia?, *Preg. Hyper: An Int. J. Women's Card. Health* 2016;1: 101-4
50. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Rev. chil. infectol.* 2012; 29( 2 ): 138-141

VIII. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. DATOS GENERALES: Número de Encuesta:.....

Edad Gestacional:..... No. de H.C.....

Paridad: G..... P.....

2. Variable DEPENDIENTE : Preeclampsia

Diagnosticado:      Si ( )      No ( )

Tipo de Preeclampsia:

Leve ( )      Severa ( )

3. Variable INDEPENDIENTE : Índice neutrófilo/linfocito

Conteo de Leucocitos:.....

Conteo de Neutrófilos:..... Conteo de Linfocitos:.....

Valor índice neutrófilo/linfocito:.....

$\geq 4$  ( )

$<4$  ( )

**SOLICITO: PERMISO**  
**PARA REVISIÓN DE**  
**HISTORIAS CLÍNICAS**

Gerente de la Red Asistencial La Libertad

Dr. Juan Huber Malma Torres

Yo, Jossep Anderson Escobar Lucho, estudiante de Medicina de la Facultad de Medicina de la UPAO, identificado con el ID:000069798, me presento respetuosamente ante Ud. y expongo:

Que por motivo de encontrarme en el VI año de mi carrera y siendo necesario para mi culminación académica, la realización de una tesis titulada “Índice neutrofilo/linfocito como predictor de preeclampsia”. Solicito a Ud. me brinde la autorización correspondiente para poder revisar las historias clínicas de pacientes hospitalizados de su digna institución.

Es pertinente hacer de su conocimiento que nuestra participación y asistencia a su digna institución no interferirá en las labores diarias del personal de salud, ni mucho menos en la comodidad de los pacientes hospitalizados.

Por lo expuesto, espero contar con su apoyo y permiso

Trujillo, 04 de Febrero del 2016

-----  
**JOSSEPH ESCOBAR LUCHO**