

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

Valor de la Razón Neutrófilo Linfocito
VALOR DE LA RAZÓN NEUTRÓFILO LINFOCITO Y
MONOCITO LINFOCITO EN EL DIAGNÓSTICO DE
PREECLAMPSIA

Área de Investigación:

Gineco - Obstetricia

Autor:

Br: Percy Renato Gálvez Cabrera

Jurado Evaluador:

Presidente: Castañeda Cuba Luis Enrique.

Secretario: Chaman Castillo José Carlos.

Vocal: Hashimoto Pacheco Humberto Víctor.

Asesor:

Christian Alarcón Gutiérrez

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5970-7543>

Trujillo – Perú

2022

Fecha de sustentación: 26 de Abril del 2022

MIEMBROS DEL JURADO:

**DR. LUIS CASTAÑEDA CUBAS
PRESIDENTE**

**DR. JOSÉ CHAMAN CASTILLO
SECRETARIO**

**DR. HUMBERTO HASHIMOTO PACHECO
VOCAL**

**DR. CHRISTIAN ALARCÓN GUTIÉRREZ
ASESOR**

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada:

A Dios por estar siempre a mi lado,
a mis padres por ser mi apoyo e impulso
que me permitió llegar hasta donde estoy,
a mis hermanos mayores por sus sabios consejos,
a los docentes que también fueron amigos
y a toda la gente que me quiere y estima

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Doctor Alarcón, mi asesor
por sus enseñanzas, amistad y apoyo,
al Doctor Caballero y a la Doctora. Lozano,
por sus enseñanzas, consejos y amistad.
A todos los docentes que con su granito de arena
ayudaron a mi formación profesional.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
PÁGINAS PRELIMINARES.....	04
RESUMEN.....	06
ABSTRACT.....	07
INTRODUCCIÓN.....	08
PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	37
RECOMENDACIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
ANEXOS.....	47

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si en pacientes gestantes que desarrollan preeclampsia cursan con elevados valores de los índices sistémicos inflamatorios (razón neutrófilo linfocito y razón monocito linfocito) que sus controles sanas.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas en la que participaron 224 gestantes que recibieron atención en el servicio de Obstetricia del Hospital Regional de Trujillo, durante el periodo enero a diciembre 2019, la distribución fue 56 casos (gestantes con preeclampsia) y 168 controles (gestantes sanas sin preeclampsia).

RESULTADOS: El promedio de la edad en los casos y controles fueron $25,98 \pm 6,72$ y $24,66 \pm 6,50$ respectivamente ($p = 0,096$), el grado de instrucción nivel superior y la edad gestacional al momento del parto resultaron significativas. Los valores de RNL ($5,37 \pm 3,43$ y $3,96 \pm 2,16$ para casos y controles respectivamente, $p = 0,001$) y RML $0,22 \pm 0,16$ y $0,12 \pm 0,09$ para casos y controles, $p = 0,001$) tuvieron promedios estadísticamente significativos; así mismo la RNL y RML categorizadas tuvieron una RNL $\geq 4,198$ en los casos y controles en 55,36% vs 30,95%, $p = 0,001$; y RML $\geq 0,325$ en los casos y controles en 14,29% vs 2,38%, $p = 0,001$, también con diferencias estadísticamente significativas. El rendimiento diagnóstico de la RNL $\geq 4,198$, tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 55%, 69%, 37% y 82% respectivamente; y de la RML $\geq 0,325$, fueron del 14%, 98%, 67% y 77% respectivamente. El área bajo la curva de la RNL y RML fueron del 66,40% y 71,80% respectivamente.

CONCLUSIONES: La RNL y RML resultaron ser factores predictivos de preeclampsia y entre ellos el que tuvo un mejor desempeño diagnóstico fue la RML.

PALABRAS CLAVES: Preeclampsia; Razón neutrófilo linfocito; Razón monocito linfocito.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine whether pregnant patients who develop preeclampsia have higher values of systemic inflammatory indexes (neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio) than their healthy controls.

MATERIAL AND METHOD: A study of diagnostic tests was carried out with the participation of 224 pregnant women who received care in the Obstetrics service of the Regional Hospital of Trujillo, during the period January to December 2019, the distribution was 56 cases (pregnant women with preeclampsia) and 168 controls (healthy pregnant women without preeclampsia).

RESULTS: The mean age in cases and controls were 25.98 ± 6.72 and 24.66 ± 6.50 respectively ($p = 0.096$), higher education level and gestational age at delivery were significant. NLR (5.37 ± 3.43 and 3.96 ± 2.16 for cases and controls respectively, $p = 0.001$) and MLR (0.22 ± 0.16 and 0.12 ± 0.09 for cases and controls, $p = 0.001$) had statistically significant averages; likewise categorized NLR and MLR had $NLR \geq 4.198$ in cases and controls in 55.36% vs 30.95%, $p = 0.001$; and $MLR \geq 0.325$ in cases and controls in 14.29% vs 2.38%, $p = 0.001$, also with statistically significant differences. The diagnostic yield of $NLR \geq 4.198$, had sensitivity, specificity, PPV and NPV of 55%, 69%, 37% and 82% respectively; and of $MLR \geq 0.325$, were 14%, 98%, 67% and 77% respectively. The area under the curve for NLR and MLR were 66.40% and 71.80%, respectively.

CONCLUSIONS: NLR and MLR were found to be predictive factors for preeclampsia and among them the one with the best diagnostic performance was MLR..

KEY WORDS: Preeclampsia; Neutrophil-lymphocyte ratio; Monocyte-lymphocyte ratio.

I. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad frecuente, asociada al embarazo que cursa con potenciales complicaciones maternas y neonatales, afecta al 3-5% de todas las embarazadas (1,2). La preeclampsia se manifiesta con hipertensión arterial con proteinuria con/sin disfunción del órgano final o del útero y la placenta después de las 20 semanas de gestación. A nivel mundial, el 4,6% y el 1,4% de todos los embarazos desarrollaron preeclampsia y eclampsia, respectivamente (3). La incidencia en los países desarrollados oscila entre 3,4%, mientras que en los países en desarrollo varía de 1,8% a 16,7% (4,5).

Se ha reportado que la PE o eclampsia contribuyen a la mortalidad materna entre el 10% y el 15% en los países de ingresos bajos y medios, mientras que en los países desarrollados se asocia a uno por cada 100.000 nacidos vivos (6). También se relaciona con resultados desfavorables que ponen en peligro la vida tanto de la madre (por ejemplo, desprendimiento de placenta, parto prematuro y hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y síndrome de bajo nivel de plaquetas (HELLP), etc.) como del feto (por ejemplo, parto pretérmino, óbito fetal, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional, etc.) (7).

Recientemente, la preeclampsia se ha redefinido por la hipertensión de-novo que se manifiesta después de las 20 semanas de gestación combinada con una de las siguientes afecciones de reciente aparición: proteinuria (> 300 mg/día); o disfunción de los órganos maternos (incluyendo insuficiencia renal, afectación hepática, complicaciones neurológicas o hematológicas); o disfunción uteroplacentaria (que puede causar una restricción del crecimiento fetal) (8,9). En el momento de la aparición de la enfermedad se reconocen clínicamente dos subtipos: la preeclampsia de aparición temprana (< 34 semanas de gestación) y la preeclampsia de aparición tardía (≥ 34 semanas de gestación). La preeclampsia de aparición temprana es menos prevalente pero tiene tasas más altas de morbilidad materna, muerte perinatal y morbilidad neonatal grave en comparación con la enfermedad de aparición tardía (10,11).

La preeclampsia simula un semi injerto fetal que conlleva una respuesta inflamatoria que es sobre activada por lo referido y pertenece a la tolerancia inmune materna. Los cambios en las células inflamatorias de la sangre periférica, los subconjuntos de linfocitos T, la proteína reactiva aguda, los factores de citoquinas inflamatorias en el plasma, la actividad del complemento y la respuesta inflamatoria sistémica inducida por el sistema de coagulación pueden ser manifestaciones específicas de la PE (12–16).

Diferentes estrategias se han propuesto con la finalidad de poder hacer un diagnóstico precoz de la PE, uno de ellos son la utilización de indicadores inflamatorios inmunológicos sistémicos derivados de las células de la sangre

periférica, las cuales han atraído recientemente mucha atención porque son fácilmente medibles y están disponibles. Estos índices combinados se calculan en base a parámetros básicos, como la razón neutrófilo linfocito (RNL) y la razón monocitos linfocitos (RML), y se han aplicado ampliamente para diagnosticar y tratar pacientes con diferentes condiciones como en shock séptico, EVC isquémico agudo, fibrosis hepática y cirrosis, cáncer colorrectal, enfermedad de Crohn, entre otras (17–21).

En la PE se han observado cambios anormales en los recuentos de glóbulos blancos, sin embargo, el rol de estos indicadores inflamatorios sistémicos en la evaluación clínica, el diagnóstico diferencial y la evaluación del pronóstico de la PE no está claro (22); aunque han aparecido algunos reportes al respecto.

Wang J et al, en China, investigaron el valor de la razón neutrófilo linfocito y la razón monocito linfocito para identificar y evaluar el pronóstico de pacientes con PE; se revisaron las historias clínicas de 367 pacientes con PE (162 con PE leve y 205 con PE severa) y 172 mujeres con embarazos normales. El recuento de leucocitos se midió en el primer diagnóstico de PE y fue el momento en que se midieron la RNL y la RML. Los recuentos absolutos de neutrófilos, linfocitos y monocitos y los valores de RNL y RML en la PE fueron significativamente diferentes de los controles, aunque los recuentos de monocitos no difirieron significativamente entre la PE leve y la severa. El análisis de la curva ROC mostró que la RNL y la RML tuvieron una mejor

precisión diagnóstica para distinguir la PE de los controles [AUC RNL = 0,70; AUC RML = 0,78]. Además, la RNL fue el mejor predictor de la gravedad de la enfermedad (AUC = 0,71). Los valores de corte de la RNL > 4,198 o la RML > 0,325 para el control y los grupos de PE o un valor de corte de la RNL > 4,182 para los grupos de PE indicaron que las pacientes tenían más probabilidades de tener un parto prematuro, de tener un intervalo entre el ingreso y el parto más corto y de desarrollar complicaciones maternas y neonatales (23).

Mannaerts D et al, en Bélgica, realizaron una exploración de la utilidad clínica de la RNL, la razón plaqueta/linfocito (RPL), y/o el volumen medio de plaquetas (VMP) para discriminar entre las mujeres que desarrollaron PE y las que no. De manera retrospectiva se obtuvieron datos de dos grupos de estudio casos (164 gestantes con PE) y controles (1886 gestantes sanas); Las variables relacionadas con la paridad, la edad gestacional y el peso al nacer fueron significativamente menores en el grupo de PE en comparación con el grupo de control. El VMP fue significativamente elevado en el grupo de PE en comparación con los controles ($p = 0,006$) a la semana 20, por lo que el análisis reveló un punto de corte óptimo de 8,15 (sensibilidad 66,7%, especificidad 56,3%) para predecir la PE. Al final del embarazo, la RNL y el VMP parecieron ser más altos y la RPL más baja en el grupo de PE en comparación con los controles, lo que refuerza el conocimiento actual sobre la patogénesis de la PE (24).

Ghelfi A et al, en Argentina, evaluaron si la RNL y la razón polimorfonuclear/monomorfonuclear (RPM) podrían medir el componente inflamatorio subyacente y predecir el inicio de la PE; un estudio de casos y controles fue realizado, analizando retrospectivamente las historias clínicas de las mujeres embarazadas, hospitalizadas por los registros de hipertensión. Las pacientes se dividieron en el Grupo 1 = con desarrollo de PE y el Grupo 2 = sin desarrollo de PE. Se incluyeron 110 pacientes: Grupo1 = 58,2% y Grupo2 = 41,8%, observándose diferencias entre las medias de RNL ($P = 0,01$) y RPM ($P = 0,02$). Una $RNL \geq 4.5$ ($P = 0.002$; OR = 3.9; IC 95% = 1.6 - 9.5) y una $PMR \geq 3$ ($P = 0.004$; OR = 3.5; IC 95% = 1.4 - 8.4) se relacionaron con la PE (25).

Lo anterior nos proporciona una magnitud importante de la PE como complicación del embarazo y esta a su vez sobre el impacto de la morbimortalidad tanto materna como neonatal, que en el sistema de salud generará altos costos en la atención médica. Es importante enfatizar que el diagnóstico precoz de la PE permitirá implementar medidas preventivas como la administración de aspirina y solo se puede lograr un efecto beneficioso si se administra antes de iniciar toda la cascada de la PE. Según la literatura revisada, en las gestantes con PE existen alteraciones en los leucocitos, debido a la naturaleza inflamatoria inmunológica en esta enfermedad, esto puede generar alteraciones en las razones neutrófilo linfocito y monocito linfocito, que han sido estudiadas en otros escenarios patológicos con buenos rendimientos pronósticos o predictivos, en este sentido nos planteamos si

estos indicadores tienen un rol en la PE, es decir, estos marcadores están elevados en las pacientes con PE que en relación a sus controles?, por este motivo nos planteamos el siguiente problema:

Enunciado del problema

¿Las gestantes que desarrollan preeclampsia cursan con mayores valores de los índices sistémicos inflamatorios (razón neutrófilo linfocito y razón monocito linfocito) que sus controles sanas en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante los meses de enero a diciembre del 2019?

Objetivos:

Objetivo general:

Determinar si en pacientes gestantes que desarrollan preeclampsia cursan con elevados valores de los índices sistémicos inflamatorios (razón neutrófilo linfocito y razón monocito linfocito) que sus controles sanas.

Objetivos específicos:

- Conocer las variables sociodemográficas y clínicas de las pacientes con y sin preeclampsia.
- Identificar los índices sistémicos inflamatorios (razón neutrófilo linfocito y razón monocito linfocito) en las gestantes que cursaron con preeclampsia al momento de su diagnóstico.

- Conocer los índices sistémicos inflamatorios (razón neutrófilo linfocito y razón monocito linfocito) en las gestantes que cursaron sin preeclampsia en la misma edad gestacional.
- Comparar los índices sistémicos inflamatorios (razón neutrófilo linfocito y razón monocito linfocito) en las gestantes con y sin preeclampsia.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como el rendimiento diagnóstico de la razón neutrófilo linfocito y razón monocito linfocito.

Hipótesis:

H1: En pacientes gestantes, las mujeres que desarrollan preeclampsia si cursan con mayores valores de los índices sistémicos inflamatorios (razón neutrófilo linfocito y razón monocito linfocito) que sus controles sanos en el Hospital Regional Docente de Trujillo, durante los meses de enero a diciembre del 2019.

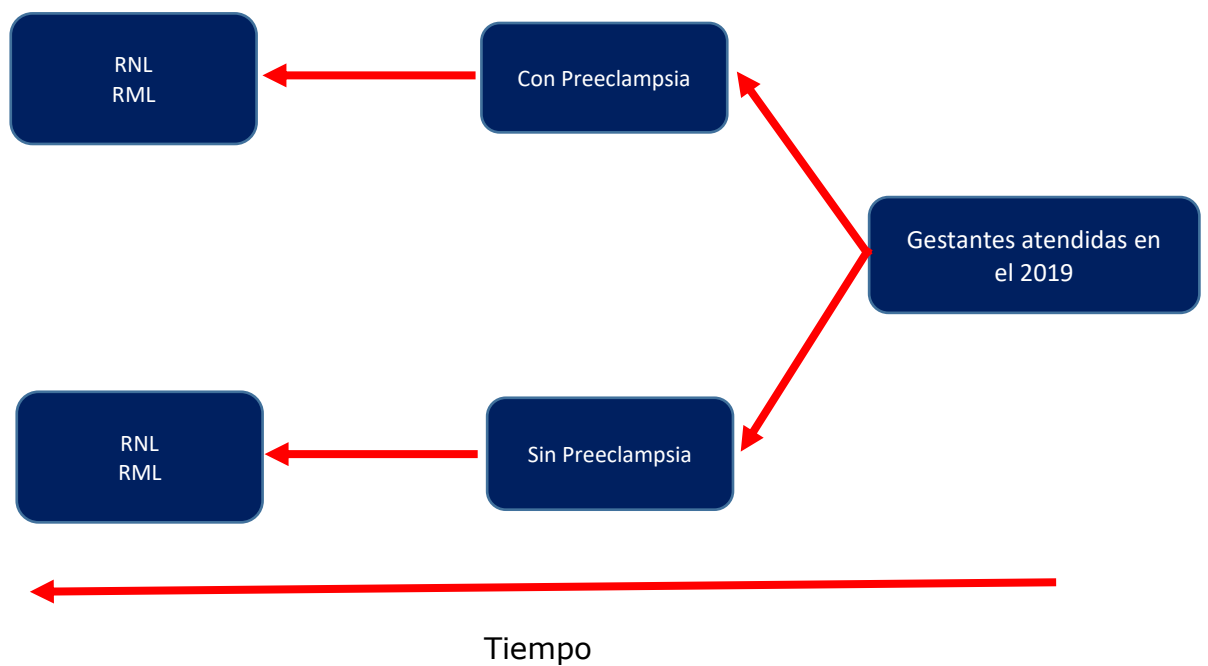
H0: En pacientes gestantes, las mujeres que desarrollan preeclampsia no cursan con mayores valores de los índices sistémicos inflamatorios (razón neutrófilo linfocito y razón monocito linfocito) que sus controles sanas en el Hospital Regional Docente de Trujillo, durante los meses de enero a diciembre del 2019.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Material y método:

Diseño del estudio: Pruebas diagnósticas

Esquema del diseño:



Población muestra y muestreo:

Población universo:

Pacientes gestantes atendidas en el HRDT

Población de estudio:

Pacientes gestantes atendidas en el HRDT durante todo el año 2019 y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores a 15 años de edad, nulíparas, con embarazo único ≥ 20 semanas, que hayan sido admitidas para su control y que hayan tenido un hemograma dentro de la rutina de control.

Criterios de exclusión:

Gestantes que hayan presentado complicaciones maternas como rotura prematura de membranas, infecciones concomitantes, neoplasias de base, enfermedad hepática o renal previa, antecedentes de uso de corticoides; registros médicos donde no haya información relevante para el estudio.

Muestra y muestreo**Unidad de Análisis:**

Cada paciente gestante atendida durante el periodo de tiempo comprendido entre enero a diciembre del 2019.

Tamaño muestral

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para estudios de casos y controles.

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- P_i es la proporción esperada en la población i , $i=1, 2$,
- ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$.

- n_1 ó m_1 es el número de casos en la muestra,
- n_2 ó m_2 es el número de controles en la muestra,
- ϕ es el n° de controles por caso,
- P_1 es la proporción de casos expuestos,
- P_2 es la proporción de controles expuestos,
- P_1 y P_2 se relacionan con OR del modo siguiente:

$$P_1 = \frac{OR P_2}{(1 - P_2) + OR P_2}, P_2 = \frac{P_1}{OR(1 - P_1) + P_1}$$

Z $1-\alpha/2$ = Coeficiente de confiabilidad = 1,96

Z $1-\beta$ = Coeficiente asociado a la potencia de prueba = 1,28

P_1 = 36% de RNL > 4,2 en gestantes con PE

P_2 = 17,4% de RNL > 4,2 en gestantes sin PE

Reemplazando se tiene:

Número de casos = 56

Número de controles = 168

Los datos utilizados en P_1 y P_2 fueron tomados del trabajo realizado por Wang J et al (23).

Método de muestreo:

Utilizaremos un muestreo aleatorio simple.

Variables y escala de medición.

Variable	Tipo	Escala	Indicador	Índice
Resultado (Dependiente) Preeclampsia	Categórica	Nominal	Presión arterial > 140/90mmHg y proteinuria > de 0.3 g/día	Sí/No
Exposición (Independiente) RNL RML	Cuantitativa Cuantitativa	De razón De razón	Neutrófilos/Linfocitos Monocitos/Linfocitos	u u
Covariables Edad materna Nivel de educación Estado civil Procedencia IMC Ant. PE madre/hermana Nº controles	Cuantitativa Cualitativa Cualitativa Cualitativa Cuantitativa Cualitativa Cuantitativa Cuantitativa	De razón Nominal Nominal Nominal De razón Nominal De razón De razón	Fecha Nac. HC HC HC Kg/m2 HC HC HC	Años P/S/Sup S/Ca/Co Urb/Rur Kg/m2 Si/No #

Edad gestacional en el parto				Semana s
------------------------------	--	--	--	-------------

Definición operacional de variables

Preeclampsia (26):

El diagnóstico se basó en los criterios clínicos reportados por el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), el cual señala lo siguientes criterios:

Presión arterial sistólica (PAS) de ≥ 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica (PAD) de ≥ 90 mm Hg en dos ocasiones con una separación mínima de 4 h; y proteinuria ($> 0,3$ g por día) después de 20 semanas de gestación.

Razón Neutrófilo Linfocito (27):

La RNL se calcula dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos en sangre por el recuento absoluto de linfocitos; para la presente investigación se utilizará como punto de corte a 4,198.

Razón Monocito Linfocito (28):

La RML se calculó dividiendo el recuento absoluto de monocitos por el recuento absoluto de linfocitos; para la presente investigación se utilizará como punto de corte a 0,325.

2. Procedimiento

Una vez que se tuvo la resolución de aprobación del proyecto y luego de haber sido evaluado y autorizado por el Comité de Bioética, se procedió a solicitar el permiso correspondiente a la Dirección del Hospital; con todas esas autorizaciones se planificó la recolección de datos.

Para obtener los datos pertinentes para el estudio se construyó una hoja de recolección de datos en la que figuran las variables de estudio: sociodemográficas, clínicas y de laboratorio; estas variables se tomaron de las historias clínicas de las pacientes así como de los archivos de laboratorio que se encuentran en la intranet del Hospital, específicamente de la consulta extra y de emergencia.

Se verificó minuciosamente cada historia clínica tanto de los casos como de los controles con la finalidad de verificar los criterios de selección; el diagnóstico de PE fue tomado de la HC, y se tuvo el cuidado correspondiente

a que si fue realizado por un médico asistente, por otro lado, se aseguró de contar con el recuento de leucocitos, el cual no tuvo que estar asociado a ninguna infección de por medio u otra complicación; para los controles se identificó gestantes que hayan sido controladas con un hemograma dentro de su evaluación en la medida de lo posible muy cercano en el tiempo de la obtención del recuento de leucocitos de los casos.

Plan de análisis de datos

Análisis de datos: En el proceso de investigación se utilizó el paquete estadístico SPSS V28.0.

Para las variables cuantitativas se obtuvo su respectiva media con sus correspondientes desviaciones estándar. Asimismo, para las variables cualitativas se obtuvieron datos de distribución de frecuencias. Tanto para la comparación de las variables cuantitativas como cualitativas se utilizaron pruebas estadísticas adecuadas, t de student para la primera y chi cuadrado para la comparación de las segundas; así mismo se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN tanto para la RNL y RML, así mismo se construyó la curva ROC de las dos razones.

Aspectos Éticos

En el proceso de investigación se consideraron los principios 7, 8, 9, 22, 23 y 24 de la Declaración Internacional de Helsinki, cuya última actualización se realizó el año 2013 (29). En relación a los códigos de ética de nuestro país, se cumplieron lo establecido en los artículos 42,43 y 48 del Código de Ética y Deontología del CMP (30). Asimismo, se presentó el proyecto al comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego para contar con la debida aprobación.

III. RESULTADOS

Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas, el proceso de selección fue realizado teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión ya antes mencionados, correspondientes Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas en la que participaron 224 gestantes que recibieron atención en el servicio de Obstetricia del Hospital Regional de Trujillo, durante el periodo enero a diciembre 2019, la distribución fue 56 casos (gestantes con preeclampsia) y 168 controles (gestantes sanas sin preeclampsia).

La tabla 1 muestra que el promedio de la edad en los casos y controles fueron $25,98 \pm 6,72$ y $24,66 \pm 6,50$ respectivamente ($p = 0,096$), así mismo, el estado civil, procedencia, IMC e IMC categorizado, número de controles y antecedentes de preeclampsia fueron comparables, es decir no resultaron con

diferencias estadísticamente significativas: sin embargo, el grado de instrucción nivel superior en casos y controles fue 1,79% y 15,48% respectivamente ($p = 0,003$) y la edad gestacional al momento del parto fue $37,95 \pm 1,26$ y $38,81 \pm 1,36$ semanas en los casos y controles respectivamente ($p = 0,001$).

La tabla 2 muestra que los valores de RNL ($5,37 \pm 3,43$ y $3,96 \pm 2,16$ para casos y controles respectivamente, $p = 0,001$) y RML $0,22 \pm 0,16$ y $0,12 \pm 0,09$ para casos y controles, $p = 0,001$) tuvieron promedios estadísticamente significativos; así mismo la RNL y RML categorizadas tuvieron una RNL $\geq 4,198$ en los casos y controles en 55,36% vs 30,95%, $p = 0,001$; y RML $\geq 0,325$ en los casos y controles en 14,29% vs 2,38%, $p = 0,001$, también con diferencias estadísticamente significativas.

La tabla 3 muestra el rendimiento diagnóstico de la RNL $\geq 4,198$, la cual tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 55%, 69%, 37% y 82% respectivamente; y de la RML $\geq 0,325$, tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 14%, 98%, 67% y 77% respectivamente. En el gráfico 1 se muestra el área bajo la curva (Curva ROC) de la RNL y RML, las cuales fueron del 66,40% y 71,80% respectivamente.

TABLA 1
Distribución de gestantes según características generales y presencia de preeclampsia
2019

Características generales	Preeclampsia		Valor p
	Si (n = 56)	No (n = 168)	
Edad (años)	25,98 ± 6,72	24,66 ± 6,50	0,096
Estado civil			0,399
Casada	3 (5,36%)	19 (11,31%)	
Conviviente	45 (80,36%)	123 (73,21%)	
Soltera	8 (14,29%)	26 (15,48%)	
Grado de instrucción			0,003
Primaria	7 (12,50%)	7 (4,17%)	
Secundaria	48 (85,71%)	135 (80,36%)	
Superior	1 (1,79%)	26 (15,48%)	
Procedencia			0,211
Urbana	48 (85,71%)	131 (77,98%)	
Rural	8 (14,29%)	37 (22,02%)	
IMC	25,31 ± 3,46	24,61 ± 3,23	0,086
IMC categorizado			0,752
Obesidad	5 (8,93%)	11 (6,55%)	
Sobrepeso	22 (39,29%)	62 (36,90%)	
Normal	29 (51,79%)	95 (56,55%)	
Controles prenatales	7,30 ± 1,99	7,55 ± 1,76	0,187
Antecedentes Preeclampsia			0,837
Si	8 (14,29%)	12 (7,14%)	
No	48 (85,71%)	156 (92,86%)	
Edad gestacional(sem)	37,95 ± 1,26	38,81 ± 1,36	0,001

* = t student; Chi cuadrado; T=total

TABLA 2
Distribución de gestantes según características clínicas y presencia de preeclampsia
2019

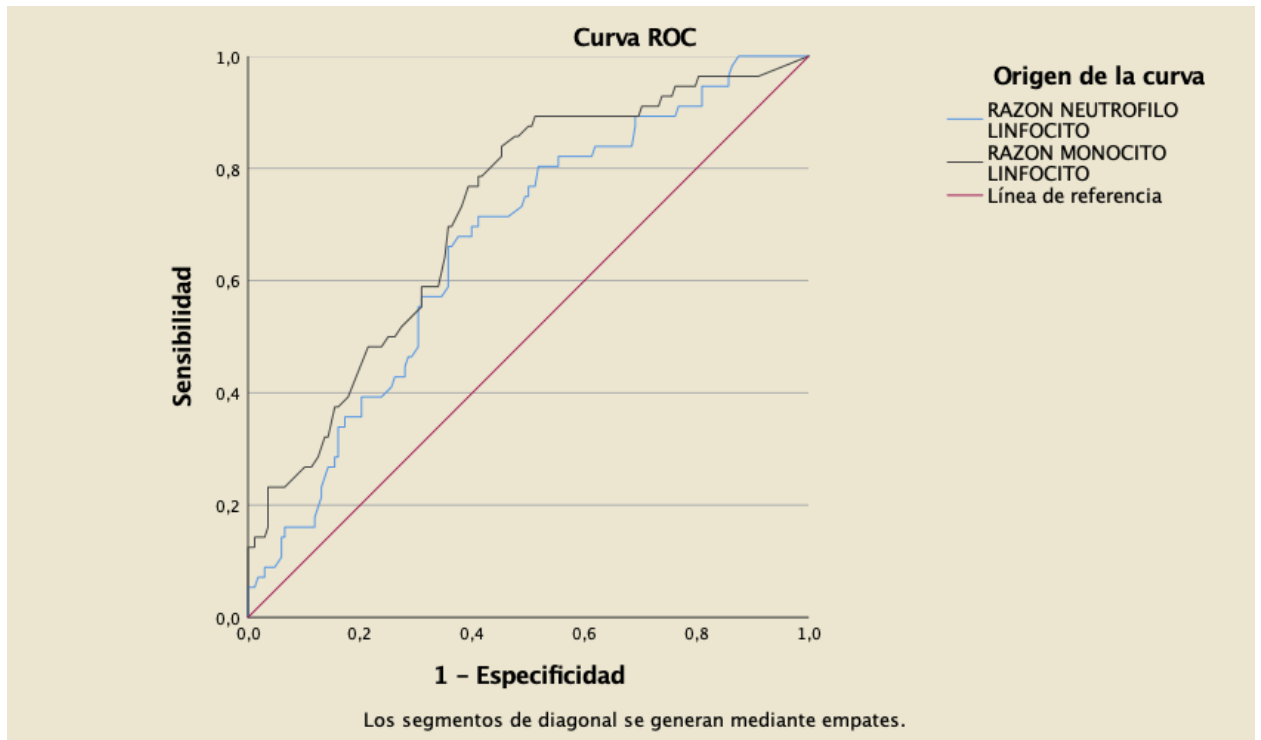
Características clínicas	Preeclampsia		OR IC 95%	Valor p
	Si (n = 56)	No (n = 168)		
Neutrófilos	78,02 ± 6,99	74,01 ± 8,13	NA	0,001
Linfocitos	18 ± 6,63	22,43 ± 7,55	NA	0,001
Monocitos	3,38 ± 1,47	2,42 ± 1,46	NA	0,001
RNL	5,37 ± 3,43	3,96 ± 2,16	NA	0,001
RML	0,22 ± 0,16	0,12 ± 0,09		
RNL categorizado			2,77 [1,49-5,14]	0,001
≥ 4,198	31 (55,36%)	52 (30,95%)		
< 4,198	25 (44,64%)	116 (69,05%)		
RML categorizado			6,83 [1,97-23,67]	0,001
≥ 0,325	8 (14,29%)	4 (2,38%)		
< 0,325	48 (85,71%)	164 (97,62%)		

* = t student; Chi cuadrado; T=total

TABLA 3
Rendimiento diagnóstico de la Razón Neutrófilo Linfocito y Razón Monocito
Linfocito para la Preeclampsia
2019

Razones	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
RNL \geq 4,198	55% [42%-68%]	69% [62%-76%]	37% [27%-48%]	82% [76%-89%]
RML \geq 0,325	14% [5%-23%]	98% [95%-100%]	67% [40%-93%]	77% [72%-83%]

GRÁFICO 1
Curva ROC del desempeño diagnóstico de la Razón Neutrófilo Linfocito y
Razón Monocito Linfocito para la Preeclampsia
2019



Área bajo la curva					
Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
RNL	0,664	0,040	0,001	0,585	0,742
RML	0,718	0,038	0,001	0,643	0,794

IV. DISCUSIÓN

La preeclampsia es una de las complicaciones obstétricas más temidas para las gestantes, dada su asociación con morbilidad y mortalidad materna y fetal. Se calcula que la preeclampsia complica entre el 2 y el 8% de los embarazos en todo el mundo; en América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables de casi el 26% de las muertes maternas, mientras que en África y Asia contribuyen al 9% de las muertes (31).

Por tal razón se han estudiado diferentes estrategias con la finalidad de poder predecir o hacer el diagnóstico precozmente, de esa manera, pueden implementarse un mejor control o monitoreo de su evolución. En ese sentido, modelos clínicos, bioquímicos han sido propuestos; uno de ellos también estudiados han sido los índices de inflamación inmunitaria sistémica derivados de las células sanguíneas periféricas. Estos índices combinados propuestos mejor estudiados en otros escenarios patológicos como la sepsis, el shock séptico, enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis, cáncer han sido la relación neutrófilos-linfocitos (RNL) y la relación monocitos-linfocitos (RML) (17,32–34). En el entorno de la preeclampsia se han reportado alteraciones en estos componentes, específicamente en los neutrófilos, monocitos y linfocitos, de tal manera que podrían jugar un rol importante en su diagnóstico precoz.

Un estudio saudí reveló que los parámetros hematológicos de las madres con preeclampsia se encontraban alterados y los cambios en varios parámetros hematológicos asociados a la preeclampsia se correlacionaron en las madres afectadas y sus recién nacidos, por lo que estos biomarcadores pueden utilizarse para predecir los resultados del embarazo en mujeres con preeclampsia (22).

En nuestro estudio encontramos que tanto la RNL como RML estuvieron asociados a la preeclampsia, hallazgos similares fueron reportados en el estudio realizado en China por Wang J et al (23), quienes investigaron la RNL y RML para identificar y evaluar el pronóstico de las pacientes con preeclampsia; encontraron que estos marcadores inflamatorios en las gestantes con preeclampsia fueron significativamente diferentes de los controles, otro detalle encontrado fue que la RNL fue el mejor predictor de la gravedad de la enfermedad; otro estudio realizado en Argentina por Ghelfi A et al (25), a través de un estudio de casos y controles evaluaron gestantes con y sin preeclampsia en donde evaluaron dichos marcadores, encontrando en el grupo de casos 58,2% y en el grupo control 41,8%, observándose diferencias entre las medias de RNL ($p = 0,01$) y la RPM ($p = 0,02$); una RNL $\geq 4,5$ (OR=3,9; $p = 0,002$;) y un RPM ≥ 3 ($p = 0,004$; OR=3,5) se relacionaron con la preeclampsia.

En relación a la RML no hay estudios adicionales que evalúen su rol en preeclampsia, sin embargo, otros estudios si han evaluado la RNL en el

diagnóstico o pronóstico de las pacientes con preeclampsia, Mannaerts D et al (24), en Bélgica encontraron niveles más altos de la RNL al final del embarazo en las gestantes con preeclampsia que en sus controles sanas; Yavuzcan A et al (35), en Polonia, encontraron que los valores de RNL de las pacientes con preeclampsia grave fueron estadísticamente significativos, más altos que los de las mujeres sanas no embarazadas ($p = 0,001$); Panwar M et al (36), en Irán, evaluaron el papel de la RNL en la predicción del desarrollo y la gravedad de la preeclampsia, los valores medios de RNL fueron significativamente mayores en las pacientes que desarrollaron preeclampsia y preeclampsia grave.

La RML es un nuevo marcador de la respuesta inflamatoria sistémica, la RNL ya se ha evaluado en otros contextos patológicos; sin embargo, en comparación con los marcadores de inflamación tradicionales, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a) y la interleucina-6 (IL-6), estos marcadores son nuevos, baratos y reproducibles de la respuesta inflamatoria sistémica que son adecuados para el uso rutinario y pueden calcularse fácilmente a partir de un recuento de leucocitos y determinarse en condiciones sencillas de laboratorio (37).

Con respecto al rendimiento diagnóstico de la RNL y RML, nuestra investigación encontró que la RML tuvo un desempeño diagnóstico superior que la RNL, de manera global se obtuvo un rendimiento del 66,40% y 71,80% respectivamente; adicionalmente pudimos observar que la RML tuvo la mejor

especificidad de las dos razones mostrando una mejor utilidad para confirmar la ausencia de la enfermedad que para la presencia de la enfermedad; razones que podrían utilizarse en el tamizaje de las pacientes gestantes que acuden a sus controles.

Este estudio tiene algunas limitaciones, por ejemplo, los valores de las RNL y RML en las gestantes con preeclampsia sucedieron entre las diferentes semanas del segundo y tercer trimestre, sin embargo no fue posible parrear estos resultados con las semanas de gestación en los controles y todas ellas fueron realizadas en el segundo trimestre; hubieron algunos controles en las gestantes con preeclampsia y si bien se cogió el primer recuento de leucocitos en las mujeres con preeclampsia, pudieron tenerse valores mayores conforme avanzaba el embarazo.

Nuestros hallazgos permiten corroborar el hecho que la RNL y RML son útiles en el seguimiento de las gestantes y que debería ser una práctica habitual hacer estos exámenes tan sencillos como hacerse un recuento de leucocitos y poder calcular estas razones que podrían predecir precozmente el desarrollo de la preeclampsia.

V. CONCLUSIONES

1. El grado de instrucción nivel superior en casos y controles fue 1,79% y 15,48% respectivamente ($p = 0,003$) y la edad gestacional al momento del parto fue $37,95 \pm 1,26$ y $38,81 \pm 1,36$ semanas en los casos y controles resultaron significativas; las variables edad, el estado civil, procedencia, IMC e IMC categorizado, número de controles y antecedentes de preeclampsia no resultaron significativas.
2. Los valores de RNL y RML en los casos fueron $5,37 \pm 3,43$ y $0,22 \pm 0,16$ respectivamente; así mismo la RNL categorizada a un nivel $\geq 4,198$ estuvo presente en 55,36% y RML $\geq 0,325$ estuvo presente en 14,29%.
3. Los valores de RNL y RML en los controles fueron $3,96 \pm 2,16$ y $0,12 \pm 0,09$ respectivamente; así mismo la RNL categorizada a un nivel $\geq 4,198$ estuvo presente en 30,95% y RML $\geq 0,325$ estuvo presente en 2,38%.
4. Los índices sistémicos inflamatorios razón neutrófilo linfocito tuvo 2,77 veces mas probabilidad estar asociado a preeclampsia y la razón monocito linfocito tuvo 6,83 más probabilidad.
5. El rendimiento diagnóstico de la RNL $\geq 4,198$, tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 55%, 69%, 37% y 82% respectivamente; y la RML $\geq 0,325$, tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 14%, 98%, 67% y 77% respectivamente. El rendimiento diagnóstico de la RNL y RML fueron 66,40% y 71,80% respectivamente.

VI. RECOMENDACIONES

A la luz de nuestros hallazgos sugerimos utilizar un recuento de leucocitos de manera rutinaria en las gestantes durante el segundo y tercer trimestre, este es un examen accesible que permite calcular las razones neutrófilos linfocitos y razones monocito linfocitos, que traducen una respuesta inflamatoria y que podría ser útil en el diagnóstico precoz de la preeclampsia, obviamente al juntarlo con otros factores de riesgo para dicha complicación podría sumarse un mejor rendimiento.

Por otro lado, sugerimos realizar estudios prospectivos con muestras mayores y hacer seguimientos más minuciosos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Filipek A, Jurewicz E. [Preeclampsia - a disease of pregnant women]. *Postepy Biochem.* 2018;64(4):232-229.
2. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJM. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev.* 2016;102:47-50.
3. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7.
4. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121 Suppl 1:14-24.
5. Vogel JP, Souza JP, Mori R, Morisaki N, Lumbiganon P, Laopaiboon M, et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121 Suppl 1:76-88.
6. Berzan E, Doyle R, Brown CM. Treatment of preeclampsia: current approach and future perspectives. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(9):473.
7. Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(2):333-47.
8. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM,

- Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10022):999-1011.
9. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2016;11(6):1102-13.
 10. Dhariwal NK, Lynde GC. Update in the Management of Patients with Preeclampsia. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(1):95-106.
 11. Malik A, Jee B, Gupta SK. Preeclampsia: Disease biology and burden, its management strategies with reference to India. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15:23-31.
 12. Mor G, Kwon J-Y. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S131-137.
 13. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol*. 2013;94(2):247-57.
 14. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW, Wallace K, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci Lond Engl 1979*. 2016;130(6):409-19.
 15. Toldi G, Vásárhelyi ZE, Rigó J, Orbán C, Tamássy Z, Bajnok A, et al. Prevalence of Regulatory T-Cell Subtypes in Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989*. 2015;74(2):110-5.
 16. Stubert J, Kleber T, Bolz M, Külz T, Dieterich M, Richter D-U, et al. Acute-phase proteins in prediction of preeclampsia in patients with abnormal midtrimester uterine Doppler velocimetry. *Arch Gynecol Obstet*.

2016;294(6):1151-60.

17. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med.* 2017;35(2):234-9.
18. Xue J, Huang W, Chen X, Li Q, Cai Z, Yu T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2017;26(3):650-7.
19. Peng Y, Li Y, He Y, Wei Q, Xie Q, Zhang L, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(5):503-13.
20. Haram A, Boland MR, Kelly ME, Bolger JC, Waldron RM, Kerin MJ. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *J Surg Oncol.* 2017;115(4):470-9.
21. Argeny S, Stift A, Bergmann M, Mittlböck M, Maschke S, Yang Y, et al. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(11-12):398-403.
22. Elgari MM, Khabour OF, Alhag SM. Correlations between changes in hematological indices of mothers with preeclampsia and umbilical cord blood of newborns. *Clin Exp Hypertens N Y N 1993.* 2019;41(1):58-61.
23. Wang J, Zhu Q-W, Cheng X-Y, Liu J-Y, Zhang L-L, Tao Y-M, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2019;132:29-34.
24. 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.* 2019;32(9):1412-9.
25. Ghelfi AM, Lassus MN, Diodati S, Hails EA. [Utility of the neutrophil/lymphocyte ratio and the polymorphonuclear/monomorphonuclear ratio, in the prediction of preeclampsia]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019;36(2):63-9.
 26. Sisti G, Colombi I. New blood pressure cut off for preeclampsia definition: 130/80 mmHg. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;240:322-4.
 27. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12.
 28. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators Inflamm.* 2018;2018:3758068.
 29. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.
 30. Colegio Médico del Perú. Código de ética y Deontología. [Internet]. 2010

[citado 29 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2016/07/CODIGO_CMP_ETICA.pdf

31. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1492-5.
32. Seng JJB, Kwan YH, Low LL, Thumboo J, Fong WSW. Role of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) in assessing disease control in Asian patients with axial spondyloarthritis. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* 2018;23(4):335-8.
33. Hu W, Yu J, Huang Y, Hu F, Zhang X, Wang Y. Lymphocyte-Related Inflammation and Immune-Based Scores Predict Prognosis of Chordoma Patients After Radical Resection. *Transl Oncol.* 2018;11(2):444-9.
34. Ji F, Liang Y, Fu S-J, Guo Z-Y, Shu M, Shen S-L, et al. A novel and accurate predictor of survival for patients with hepatocellular carcinoma after surgical resection: the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) combined with the aspartate aminotransferase/platelet count ratio index (APRI). *BMC Cancer.* 2016;16:137.
35. 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.
36. Panwar M, Kumari A, Hp A, Arora R, Singh V, Bansiwala R. Raised neutrophil lymphocyte ratio and serum beta hCG level in early second trimester of pregnancy as predictors for development and severity of preeclampsia. *Drug Discov Ther.* 2019;13(1):34-7.

37. Wen Y, Zhan X, Wang N, Peng F, Feng X, Wu X. Monocyte/Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:9852507.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

VALOR DE LA RAZÓN NEUTRÓFILO LINFOCITO Y MONOCITO LINFOCITO EN EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA

1. Edad materna: años
2. Nivel de educación: (Analfabeta) (Primaria) (Secundaria)
(Superior)
3. Estado civil: (Casada) (No casada)
4. Procedencia: (Costa) (Sierra) (Selva)
5. Peso pregestacional: kg
6. Talla: cm
7. Antecedentes de preeclampsia madres o hermanas (si) (no)
8. Número de controles prenatales:
9. Edad gestacional al momento del parto: Semanas
10. Neutrófilos:
11. Monocitos:
12. Linfocitos: