

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO**

---

“EFECTIVIDAD DEL INDICE PLAQUETA LINFOCITO COMO MARCADOR INFLAMATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN PACIENTES CON EMBARAZO PRETERMINO

---

**Área de Investigación:**

Gineco-obstetricia

**Autor (es):**

Br. Coveñas Gámez, Grecia Lideli

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Olivencia Quiñones, Mario Antonio

**Secretario:** Olortegui Acosta, Walter

**Vocal:** Cordova Paz Soldan, Ofelia Margarita

**Asesor:**

Herrera Gutierrez, Cesar Enrique

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-5775-2102>

**Trujillo – Perú**

**2022**

**Fecha de sustentación:** 2022/09/14

## **MIEMBROS DEL JURADO**

---

**Dr. Mario Antonio Olivencia Quiñones**  
**PRESIDENTE**

---

**Dr. Walter Olórtegui Acosta**  
**SECRETARIO**

---

**Dra. Ofelia Margarita Córdova Paz Soldán**  
**VOCAL**

## DEDICATORIA

Esto está dedicado a mis padres, Fausto y Maricruz, a quienes admiro, los quiero y que siempre me han enseñado excelentes valores, como el estar unidos en familia, luchar siempre por nuestras metas.

A mis hermanos, quienes han sido y siguen siendo mi refugio y con su apoyo y amor condicional me acompañas en todo momento bueno o malo.

A una persona especial, que está en el cielo, mi prima, quien me motivó desde el primer día que se enteró mi sueño de estudiar la carrera y esperaba con ansias vivir este momento conmigo.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, a Dios quien me ha bendecido con su inmenso amor, Él ha sido mi refugio, mi ayuda y mi inspiración.

A mis mejores amigas, quienes conocí en el transcurrir de esta carrera y con quienes compartí parte de este camino universitario y fueron y serán mi fuerza y soporte siempre.

Agradezco también a mi alma mater por haberme permitido formarme en sus aulas, compartiendo ilusiones y anhelos y junto con ellos a los docentes que con su dedicación y amor me impartieron sus enseñanzas que quedaran para siempre en mí.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la efectividad del índice plaqueta linfocito (IPL), como marcador inflamatorio, en el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas (RPM) en pacientes con embarazo pretérmino.

**Método:** Estudio de prueba diagnóstica que incluyó a 375 pacientes con embarazo pretérmino atendidas entre 2018 y 2019 en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, estratificadas según el diagnóstico de RPM. Se calculó el índice plaquetas linfocitos para cada paciente, los promedios para cada grupo de comparación y se graficó una curva ROC para evaluar el rendimiento diagnóstico global de este marcador. Se calculó el punto de corte óptimo y los parámetros clásicos de rendimiento diagnóstico para este valor del IPL

**Resultados:** El IPL promedio en el grupo con RPM fue significativamente superior al del grupo sin RPM (125.6 vs 119.3) ( $p < 0.001$ ). La curva ROC mostró un área bajo la curva de 0.673 ( $p = 0.001$ ). El punto de corte óptimo del IPL fue de 119, éste presentó sensibilidad del 71.5%, especificidad del 58.5% y valores predictivos positivo y negativo del 52.8 y 73.6%, respectivamente.

**Conclusión:** El índice plaquetas linfocitos como marcador inflamatorio, es poco efectivo en el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas en pacientes con embarazo pretérmino.

**Palabras clave:** índice plaqueta linfocito, ruptura prematura de membranas, embarazo pretérmino.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of the lymphocyte platelet index (LPI) as inflammation marker in the diagnosis of premature rupture of membranes (PROM) in patients with preterm pregnancy.

**Method:** Diagnostic test study that included 375 patients with preterm pregnancy treated between 2018 and 2019 at the Víctor Lazarte Echegaray Hospital, stratified according to the diagnosis of PROM. The platelet-lymphocyte index was calculated for each patient, the means for each comparison group, and a ROC curve was plotted to assess the overall diagnostic performance of this marker. The optimal cut-off point and the classic parameters of diagnostic yield were calculated for this IPL value.

**Results:** The mean IPL in the group with PROM was significantly higher than the group without PROM (125.6 vs 119.3) ( $p < 0.001$ ). The ROC curve showed an area under the curve of 0.673 ( $p = 0.001$ ). The optimal cut-off point for the IPL was 119, which showed a sensitivity of 71.5%, a specificity of 58.5%, and positive and negative predictive values of 52.8 and 73.6%, respectively.

**Conclusion:** The platelet-lymphocyte as index inflammation marker is ineffective in the diagnosis of premature rupture of membranes in patients with preterm pregnancy.

**Keywords:** platelet-lymphocyte index, premature rupture of membranes, preterm pregnancy.

# ÍNDICE

DEDICATORIA .....	iii
AGRADECIMIENTOS .....	iv
RESUMEN .....	v
ABSTRACT .....	vi
ÍNDICE .....	vii
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS .....	8
III. RESULTADOS .....	16
IV. DISCUSIÓN .....	21
V. CONCLUSIONES .....	25
VI. RECOMENDACIONES .....	26
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	27
VIII. ANEXOS .....	33

## I. INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de las membranas (RPM) es definida como la ruptura de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto identificado mediante la presencia de contracciones uterinas. Si este suceso ocurre antes de las 37 semanas de gestación se conoce como RPM pretérmino, mientras que si se presenta después de las 37 semanas de gestación se denomina entonces RPM a término (1).

La incidencia de RPM varía entre el 5% a 10% de todos los partos, ocurre en el 3% de todos los embarazos. Aproximadamente el 70% de los casos de RPM ocurren en embarazos a término; sin embargo, en hospitales de referencia se han reportado hasta un 50% de embarazos pretérmino (2,3). En el mundo se ha reportado que cerca del 33% de los partos prematuros presentarán ruptura prematura de membranas, según datos de entidades mundiales (4).

En América Latina, según reportes estadísticos, se estima una incidencia del 11 al 15% de ruptura prematura de membranas y del 25-30% de partos prematuros secundarios a la ruptura prematura de membranas (4,5). Según información del Instituto Especializado Materno Perinatal del Perú, en el año 2004 la incidencia de ruptura prematura de membranas fue 10.70%, en el 2005 fue 9.22%, en el 2006 fue 7.84 y en el año 2007 fue 8.37% (5).

La base anatomopatológica de este cuadro se relaciona con zonas de extrema morfología alterada, en el estudio por microscopía. Esta alteración se caracteriza por el engrosamiento de la capa compacta, fibroblástica, esponjosa y reticular, reflejando desorganización del colágeno, edema, depósito de material fibrinoide (7). Asimismo, también se observa adelgazamiento en la capa trofoblástica y la decidua. En esta zona se evidencian fenómenos de apoptosis a predominio de células epiteliales amnióticas, y a nivel submolecular, degradación de la fracción ribosomal 28s y activación de metaloproteinasas (7).

Es probable que diferentes agentes (infecciosos, hormonales, paracrinos, etc.) activen diversos mecanismos que causen esta alteración morfológica, favoreciendo la formación de un sitio de rotura a nivel supracervical, antes del inicio del trabajo

de parto (8). Los cuadros infecciosos son uno de los principales factores asociados al desarrollo de este cuadro patológico. En la infección ovular, productos bacterianos (fosfolipasa A2, fosfolipasa C, lipopolisacáridos) pueden estimular la síntesis de prostaglandinas (PG) E2 y F2 $\alpha$  por el amnios, corion y decidua. La participación de colagenasas bacterianas, así como la producción de citoquinas por parte de monocitos, macrófagos y granulocitos activados, incluyendo interleucinas (IL 1, IL 2, IL 6, IL 8, IL 16), factor de necrosis tumoral (TNF) y proteína quimiotáctica de monocito-1 (MCP-1), pueden finalmente estimular vías celulares que conducen a la rotura de membranas y a un posible parto prematuro (9).

El aumento de prostaglandinas, principalmente PGE2 además de producir cambios cervicales y estimular el inicio de dinámica uterina, conduce a la activación de metaloproteinasas de matriz (MMP), principalmente MMP-9, tanto en el corion como en el amnios (9). Estas MMP son de una familia de proteasas dependientes de metales (principalmente Zn) para su acción catalítica, y que participan en la degradación del colágeno de la membrana corioamniótica (9,10). Las principales MMP relacionada a RPM son MMP-1, MMP-2, MMP-7 y MMP-9 (11,12).

La RPM se encuentra relacionada con un mayor riesgo de patologías o complicaciones tanto maternas como neonatales. En cuanto a los riesgos maternos se encuentran la mayor prevalencia de endometritis y la placenta previa; estos cuadros patológicos se han reportado con frecuencias entre el 2 a 29% y 15 a 25%, respectivamente. El riesgo de corioamnionitis en una gestante con RPM es aproximadamente del 6-10% y se incrementa al 40% si el estado de ruptura de membranas se prolonga más de 24 horas (13).

En lo concerniente a los riesgos que puede conllevar la RPM para el recién nacido, se incrementa sustancialmente el riesgo de infecciones neonatales, hipoxia neonatal e ictericia neonatal cuando existe esta condición previa al nacimiento; asimismo se duplica la probabilidad de desarrollar sepsis neonatal (14-16). La muerte fetal se ha reportado hasta en el 2% de los casos; además, la mortalidad aguda grave más frecuente después de una RPM pretérmino es el síndrome de dificultad respiratoria, reportado hasta en el 40% de estos casos. Las complicaciones a largo plazo que pueden evidenciarse a consecuencia de la RPM

son enfermedad pulmonar crónica, dificultades visuales o auditivas, discapacidad intelectual, retraso del desarrollo y motor, parálisis cerebral o muerte (17-19).

En consecuencia, el diagnóstico precoz es crucial para proporcionar bienestar materno y fetal, así como para prevenir un mayor riesgo de complicaciones materno-neonatales (16). La predicción o el diagnóstico oportuno de la RPM ofrecería mejores oportunidades para prevenir sus complicaciones inmediatas y futuras.

Los factores de riesgo de RPM incluyen parto prematuro previo, tabaquismo en la madre (directo o indirecto), polihidramnios, infección urinaria y de transmisión sexual, RPM anterior, trabajo durante el embarazo, bajo peso, hemorragia de la segunda mitad del embarazo y bajo nivel socioeconómico (20-22). Por lo tanto, para el adecuado diagnóstico de ruptura prematura de membranas se debe realizar un apropiado interrogatorio y valoración física de la paciente.

Al realizar la valoración clínica de la paciente se deben minimizar los riesgos de infección, en consecuencia, se deben disminuir al mínimo los exámenes cervicales digitales, priorizando el uso del espéculo vaginal y la evaluación mediante este instrumento. La observación del líquido amniótico que emana desde el orificio cervical y se deposita en la vagina confirma el diagnóstico; en caso no se tenga certeza o no se pueda evidenciar este fenómeno, se deben realizar pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico (23).

Las pruebas de laboratorio disponibles para este fin son la cristalografía, la prueba de nitrazina, fibronectina fetal, la microglobulina alfa 1 placentaria y la ecografía. La cristalografía es una técnica sencilla y de fácil disponibilidad, consiste en la identificación mediante microscopio de la arborización (fermentación) del líquido amniótico en el fluido vaginal seco. La prueba de nitrazina o prueba de pH básica de fluido vaginal, fundamenta su diagnóstico en que el pH normal de las secreciones vaginales es de 4.5-6.0, en tanto que el líquido amniótico comúnmente tiene un pH de 7.1-7.3. La existencia de sangre, infecciones vaginales, antisépticos o líquido seminal, podrían condicionar resultados falsos positivos, en tanto que la ruptura de varios días de las membranas fetales y fluido residual mínimo, podrían

condicionar resultados falsos negativos. El resto de pruebas son poco utilizadas por su escasa disponibilidad o requerimientos más complejos (23).

La membrana fetal está compuesta por el amnios interno y el corion externo. Al término de la gestación, el amnios es una membrana resistente y firme pero flexible, y es contigua al líquido amniótico. El amnios proporciona casi toda la resistencia a la tracción de las membranas (24). Aunque el mecanismo de la RPM no se ha precisado claramente se sabe que intervienen varios factores, siendo cruciales los mecanismos inflamatorios, reportándose asociación entre varios de ellos y la RPM (25-27). Los mecanismos inflamatorios que se relacionan con el estrés oxidativo han sido vinculados directamente con desenlaces desfavorables del embarazo, tales como preeclampsia, labor de parto prematuro, ruptura de membranas en embarazo pretérmino y oligohidramnios (28).

Como parte de las células que cumplen un rol clave en el desarrollo de procesos fisiopatológicos inflamatorios encontramos a los leucocitos; una subpoblación de ellos, los neutrófilos, constituyen la defensa primaria ante una lesión tisular, principalmente ante patógenos bacterianos y con capacidad de dar inicio a la respuesta inflamatoria inmediata (29). Por otro lado, si bien las plaquetas son la base de los procesos hemostáticos, actualmente se ha reportado que su participación es crucial en la respuesta inflamatoria temprana, ya que poseen un elevado número de moléculas de adhesión y receptores, mismos que facilitan la interacción física con los neutrófilos y otros leucocitos. La participación de las plaquetas permite incrementar la velocidad de reclutamiento de neutrófilos, así como incrementar la vida útil de ellos mediante la inhibición de la apoptosis (29).

La inflamación a nivel sistémico puede ser detectada por una variedad de marcadores biológicos y hematológicos (30). Entre los marcadores inflamatorios la índice plaqueta linfocito (IPL) es un marcador fácilmente calculable, cuyos datos se obtienen a partir de una biometría hemática y en consecuencia es altamente disponible, económico, replicable y relativamente simple en su cálculo. El IPL se ha propuesto como parámetro predictivo y pronóstico para muchos tipos de enfermedades, como cardiovasculares y neoplasias malignas ginecológicas o hepatobiliares (31). Además, está relacionado con enfermedades inflamatorias

como apendicitis aguda, preeclampsia y parto prematuro en mujeres embarazadas (32-35).

Como parte de los antecedentes respecto al tópico de investigación elegido,

Dundar B, et al (2017), ejecutaron un estudio retrospectivo que incluyó a 50 gestantes con RPM antes de las 37 semanas, en esta población se buscó analizar la relación existente entre las plaquetas y la presencia de RPM. El valor promedio de las plaquetas fue superior en las gestantes con RPM antes de las 37 semanas (210000 versus 190000 cel/mm<sup>3</sup>), existiendo diferencia significativa con el grupo control (36).

Por otro lado, Toprak y col (2017), investigaron la relación entre el IPL y la RPM, para lo cual se estudió a 121 mujeres con RPM y 96 mujeres con gestación normal. Entre sus resultados se muestra que el IPL fue significativamente mayor en las mujeres con RPM (126.3 vs 106.9,  $p < 0.001$ ). Asimismo, tomando como punto de corte de este índice a 117.14, la sensibilidad y especificidad del IPL fue 57.8% y 73.7%, respectivamente (37). Adicionalmente, Acosta E (2018), realizó un estudio de casos y controles donde buscó determinar la utilidad del índice plaquetas/linfocitos y neutrófilos/linfocitos como marcadores en el diagnóstico de RPM. Luego de un análisis de rendimiento diagnóstico estableció el punto de corte óptimo del IPL en 137.83 concluyendo que éste tiene utilidad clínica como marcador inflamatorio en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas (38).

En contraste, Zavala, et al (2018), encontraron en un estudio retrospectivo de 206 gestantes con rotura de membranas (de término y pretérmino), que los niveles de plaquetas se encontraban elevados tanto en el grupo de rotura prematura de membranas de término como en el grupo de pretérmino en comparación con la ausencia de este factor. Asimismo, el grupo de gestantes con RPM pretérmino tuvo niveles de plaquetas más elevados que el grupo con RPM de término (39). Por otro lado, Ozel A et al (2019), observaron que las gestantes con RPM pretérmino presentaron mayores niveles de IPL que aquellas con RPM de término (149.5 vs 131.3), sin embargo, esta diferencia no fue significativa ( $p = 0.4$ ), concluyendo que se necesitan más estudios antes de considerar al IPL como un factor predictor del diagnóstico de RPM (40).

Es importante la identificación y sospecha temprana de la RPM, en consecuencia, con ello se están realizando estudios de marcadores inflamatorios probablemente asociados a los fenómenos fisiopatológicos de la RPM. Uno de los marcadores con mayores expectativas es el IPL. Es importante también reconocer que los antecedentes de investigación respecto a este índice muestran resultados controversiales y probablemente sesgados por las limitaciones propias de cada estudio que se ha descrito previamente, sin embargo, existe la necesidad de incrementar los esfuerzos en la búsqueda marcadores predictores apropiados en la predicción de esta patología que genera tantas complicaciones obstétricas y neonatales. Hasta el momento no existe un consenso sobre el tema aquí presentado, sin embargo, el índice plaqueta-linfocito aún ha sido poco estudiado, y existen resultados discordantes. Frente a este contexto se considera relevante el ejecutar la siguiente investigación cuyo fin será respaldar científicamente la efectividad de un nuevo marcador sencillo, no invasivo y de rápida obtención que pueda predecir la RPM y con ello reducir ayudar en la prevención del desarrollo de complicaciones materno-fetales.

## **1.1 PROBLEMA**

¿Es efectivo el índice plaqueta linfocito como marcador inflamatorio en el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas, en pacientes con embarazo pretérmino atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2018-2019?

## **1.2 OBJETIVOS**

### **1.2.1. Objetivo general**

Determinar si el índice plaqueta linfocito es efectivo como marcador inflamatorio en el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas, en pacientes con embarazo pretérmino atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2018-2019.

### **1.2.2. Objetivos específicos**

- Comparar las características sociodemográficas, clínicas y

ginecobstétricas entre las pacientes con embarazo pretérmino con y sin ruptura prematura de membranas, atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo 2018-2019.

- Evaluar la eficacia de los parámetros diagnósticos del índice plaqueta linfocito para cada punto de corte de éste, mediante el empleo de curvas de características operativas del receptor (ROC), en pacientes con embarazo pretérmino.
- Establecer el punto de corte óptimo del índice plaqueta linfocito, y sus parámetros de rendimiento diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo), en pacientes con embarazo pretérmino.
- Evaluar la efectividad global del índice plaqueta linfocito como marcador inflamatorio en el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas, en pacientes con embarazo pretérmino.

### **1.3 HIPÓTESIS**

**Ho:** El índice plaqueta linfocito no es efectivo como marcador inflamatorio en el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas, en pacientes con embarazo pretérmino atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo 2018-2019.

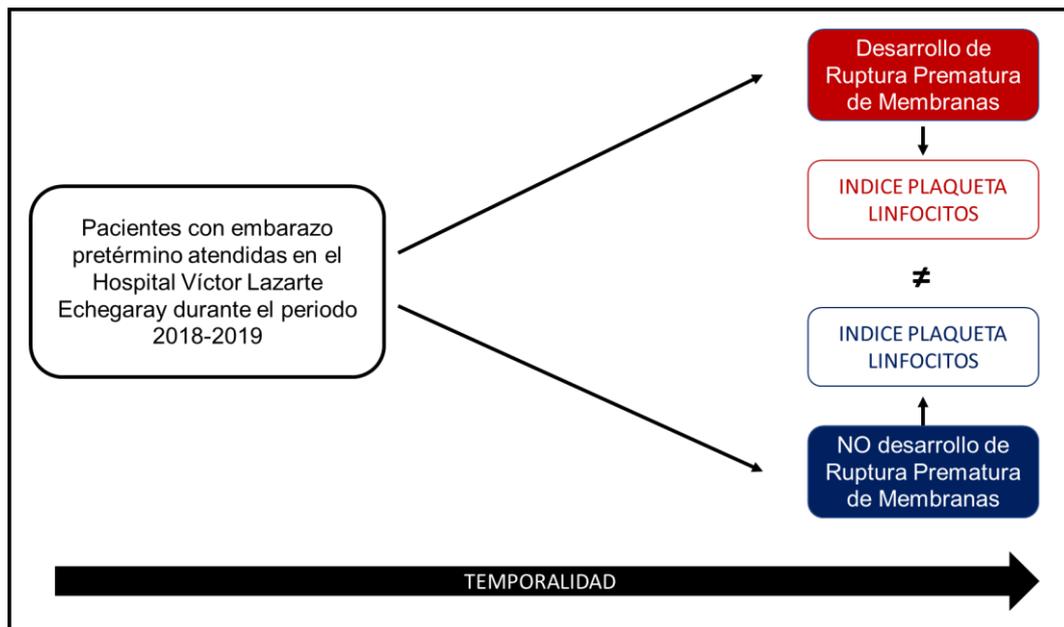
**Hi:** El índice plaqueta linfocito es efectivo como marcador inflamatorio en el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas, en pacientes con embarazo pretérmino atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo 2018-2019.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, analítico, estudio de prueba diagnóstica.

El diseño de la presente investigación es representado a continuación, mediante el siguiente diagrama:



La tabulación de los hallazgos en concordancia con el diseño planteado se realizó de la siguiente manera:

		RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	
		ENFERMO	NO ENFERMO
INDICE PLAQUETAS /LINFOCITOS	POSITIVO	VP	FP
	NEGATIVO	FN	VN

**VP:** Verdaderos positivos; **FP:** Falsos positivos.

**FV:** Falsos negativos; **VN:** Verdaderos negativos.

Los parámetros de evaluación de la capacidad diagnóstica del índice plaquetas linfocitos, serán calculados de la siguiente manera:

**Sensibilidad:**  $VP / (VP + FN)$

**Especificidad:**  $VN / (FP + VN)$

**Valor Predictivo Positivo:**  $VP / (VP + FP)$

**Valor Predictivo Negativo:**  $VN / (FN + VN)$

## 2.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **POBLACIÓN OBJETIVO:** Pacientes con embarazo pretérmino, entre 32 y 37 semanas de gestación.
- **POBLACIÓN ACCESIBLE:** Pacientes con embarazo pretérmino, entre 32 y 37 semanas de gestación, atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2018-2019.

## 2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 2.3.1. Criterios de inclusión

- Paciente con embarazo pretérmino, con edad entre 20 y 35 años.
- Paciente con embarazo pretérmino, con edad gestacional desde las 32 semanas, hasta las 36 semanas y 6 días.

### 2.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con embarazo múltiple
- Pacientes con alguna comorbilidad obstétrica como enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia, eclampsia y/o síndrome de HELLP) y/o diabetes gestacional.
- Pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: Sepsis materna, falla hepática o renal, trastorno hematológico, neoplasias, enfermedad autoinmune, restricción de crecimiento intrauterino, cardiopatía o cualquier neoplasia.

## 2.4 MUESTRA

- **Unidad de análisis**

La unidad de análisis de nuestra investigación estuvo constituida por cada paciente con embarazo pretérmino, entre 32 y 37 semanas de gestación, atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo 2018-2019, y que cumplió los criterios de selección ya mencionados.

- **Unidad de muestreo**

La unidad de muestreo de nuestra investigación estuvo constituida por cada historia clínica correspondiente a una paciente con embarazo pretérmino, entre 32 y 37 semanas de gestación, atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo 2018-2019.

- **Tamaño muestral**

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para una proporción, buscando de esta manera maximizar el tamaño muestral e incrementar a posteriori la potencia estadística de los resultados obtenidos. Para ello se utilizó los datos de un estudio previo en donde el punto de corte de 117.14 para el IPL obtuvo una sensibilidad del 57.8% como diagnóstico de RPM (36).

A continuación, se detalla la fórmula, los parámetros y el tamaño muestral calculado para nuestra investigación:

$$n = Z_{\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{\delta^2}$$

Donde:

- $Z(\alpha/2) = 1.96$ , valor de la distribución normal estandarizada para una confianza del 95% en una prueba de dos colas
- $P = 57.8\%$
- $E = 5\%$

Luego:

Con la fórmula establecida y los parámetros previamente especificados se calculó un tamaño de muestra de 375 pacientes requeridas para nuestro estudio.

- **Tipo de muestreo:**

Nuestra investigación empleará una selección probabilística y aleatoria de los sujetos de estudio, el tipo de muestreo que se empleó fue aleatorio simple.

## 2.5 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADOR
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>				
<b>Ruptura prematura de membranas</b>	Ruptura de las membranas amnióticas antes que suceda el inicio espontáneo del trabajo de parto	Categórica dicotómica	Escala Nominal	SI NO
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>				
<b>Índice plaqueta/linfocito</b>	Cociente obtenido de la división de los valores totales de plaquetas por el de linfocitos, consignados en el primer hemograma al ingreso hospitalario.	Numérica Continua	Escala de razón	Número resultante de la división del valor absoluto de plaquetas y linfocitos
<b>COVARIABLES</b>				
<b>Edad gestacional</b>	Número de semanas de gestación promedio al momento del nacimiento del neonato. Información consignada en la historia clínica.	Numérica Discreta	Escala de razón	Número de semanas
<b>Tipo de parto</b>	Modo de finalización del embarazo, la cual puede ser de forma vaginal (eutócico) o mediante intervención quirúrgica (cesárea).	Categórica dicotómica	Escala Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eutócico</li> <li>• Cesárea</li> </ul>
<b>Paridad</b>	Número de embarazos viables que ha tenido la madre durante toda su vida, contando el actual nacimiento.	Numérica Discreta	Escala de razón	Número de gestaciones previas
<b>Edad materna</b>	Edad que tenía la madre en el momento del parto. Información registrada en la historia clínica.	Numérica Discreta	Escala de razón	Número de años

## **2.6 PROCEDIMIENTO**

Previamente a la ejecución del estudio, se presentó el protocolo del mismo y se solicitó la autorización a la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO) y al comité de ética de esta casa superior de estudios (anexo 02). Adicionalmente se solicitó autorización a la oficina de capacitación y docencia del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, así como al área de estadística y registros para el acceso a las historias clínicas de las pacientes enroladas en el estudio (anexo 03).

Se obtuvo posteriormente el registro electrónico de todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección luego con los pacientes identificados, se acudió al archivo de historias clínicas y se accedió a las mismas. En este paso se verificó nuevamente el cumplimiento de los criterios de selección y se recolectó la información necesaria para nuestro estudio mediante una ficha de recolección (Anexo 1) diseñada por ellos autores y enfocada únicamente en las variables de interés del estudio.

Se revisó en los registros clínicos los datos correspondientes al hemograma que se tomó al momento del ingreso hospitalario, mediante los datos de éste se calculó el índice plaquetas linfocitos; también se buscó la presencia o ausencia de RPM mediante los relatos de la hoja de ingreso y las evoluciones médicas correspondientes. Finalmente se realizó la búsqueda de los antecedentes de paridad, y los datos de edad gestacional y tipo de parto.

Posterior a la recolección se tabuló cada ficha de recolección en una matriz de Excel y en este paso se realizó procedimientos de filtrado como de verificación de los datos originalmente recolectados. En este paso también se realizaron procedimientos de limpieza de datos y evaluación de valores perdidos y/o no plausibles.

## **2.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Posterior a la recolección y compilación de los datos recolectados, estos fueron exportados a una matriz de datos codificada en SPSS v.25; el análisis de datos fue realizada en el paquete estadístico ya mencionado.

En primer lugar, las variables categóricas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas; mientras que las variables numéricas fueron expresadas en sus medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la normalidad de las observaciones. A continuación, se buscó comparar las proporciones (en el caso de variables categóricas) o las medias (en el caso de variables numéricas) de cada una de las variables independientes del estudio entre aquellas pacientes con y sin RPM; para ello se empleó la prueba T de Student para muestras independientes y Chi-cuadrado de acuerdo a la naturaleza de las variables. Ambas pruebas fueron ejecutadas para evaluar hipótesis de dos colas y con una significancia del 95%.

A continuación, se realizó el modelamiento de una curva ROC para evaluar el rendimiento diagnóstico del índice plaquetas linfocitos. Para ellos se realizó el cálculo de los parámetros diagnósticos de cada punto de corte posible y se buscó de manera gráfica el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad conjunta. Finalmente se calculó el área bajo la curva (AUC) como parámetro de rendimiento diagnóstico global, y se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico calculado.

## **2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El proyecto de investigación previo a este informe fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la Universidad Privada Antenor Orrego (CIE-UPAO) y por la oficina de capacitación, docencia e investigación del HVLE.

El diseño del estudio, la recolección de los datos, el análisis de los mismos y la presentación de resultados fueron realizados tomando en consideración las pautas éticas establecidas en la declaración de Helsinki (41) como es el respeto a la identidad y confiabilidad de la información personal. y también se consideraron las normas de los artículos 42, 43, 48 del Capítulo 6 del Código

de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú (42), los cuales hablan acerca de la veracidad de los datos obtenidos, así como de los resultados presentados, y el uso exclusivo de los datos para los fines académicos e investigaciones.

### III. RESULTADOS

En primer lugar, se presentan las características sociodemográficas y gineco obstétricas de las pacientes con embarazo pretérmino incluidas en el estudio (Tabla 1). La edad promedio de las participantes fue de 27.2 años, la edad gestacional (EG) promedio fue de 34.9 semanas y la paridad media de 2.1 hijos. En lo correspondiente al tipo de parto, la cesárea fue la forma más frecuente, estando presente en el 64% de los embarazos. La RPM se presentó en el 40.3% de todas las participantes.

La presencia de estas características también fue evaluada de acuerdo a la presencia o no de RPM (Tabla 2). El índice plaquetas linfocitos (IPL) fue superior en las pacientes con RPM (125.6) en comparación con aquellas que no presentaron este desenlace (119,3); esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). No se encontró asociación entre la edad materna, edad gestacional y la paridad con la presencia de RPM ( $p > 0.05$ ). El parto por cesárea también mostró distribuciones similares entre aquellas participantes con y sin RPM, no encontrándose diferencia significativa entre estos grupos ( $p = 0.240$ )

El grafico 1 muestra la curva ROC, con la que se determinó que el mejor punto de corte del IPL es de 119, este valor obtuvo un área bajo la curva de 0.673 ( $p = 0.001$ ) (Tabla 3), mostrando una baja exactitud diagnóstica. Con este punto de corte la sensibilidad y especificidad del IPL fue de 71.5 y 58.5%, respectivamente; mientras que el valor predictivo positivo fue de 52.8% y el negativo de 73.6% (Tabla 4).

**Tabla 1.** Características de las gestantes con embarazo pretérmino incluidas en la investigación.

	<b>TOTAL</b>	
	<b>n= 375</b>	<b>%</b>
<b>Edad materna (años)*</b>	27.2 ± 4.5	
<b>Edad gestacional (semanas)*</b>	34.9 ± 1.4	
<b>Paridad*</b>	2.1 ± 0.9	
<b>Tipo de parto</b>		
Cesárea	240	64%
Eutócico	135	36%
<b>Ruptura prematura de membranas</b>		
SI	151	40.3%
NO	224	59.7%

\*La edad materna, edad gestacional y paridad se presentan en promedio ± desviación estándar.

**Fuente:** Historias clínicas de gestantes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2018-2019.

**Tabla 2.** Análisis comparativo de las características de las gestantes con embarazo pretérmino según la presencia o ausencia de RPM.

	Ruptura prematura de membranas		Valor P
	Si n=151 (%)	No n=224 (%)	
<b>Edad materna (años)*</b>	26.9 ± 4.2	27.4 ± 4.5	0.326**
<b>Edad gestacional (Semanas)*</b>	34.7 ± 1.53	35.1 ± 1.38	0.079**
<b>Paridad*</b>	2.07 ± 0.91	2.22 ± 0.93	0.135**
<b>IPL*</b>	125.6 ± 10.83	119.3 ± 11.6	<0.001**
<b>Tipo de parto</b>			
Cesárea	102 (67.5%)	138 (61.6%)	0.240
Eutócico	49 (32.5%)	86 (38.4%)	

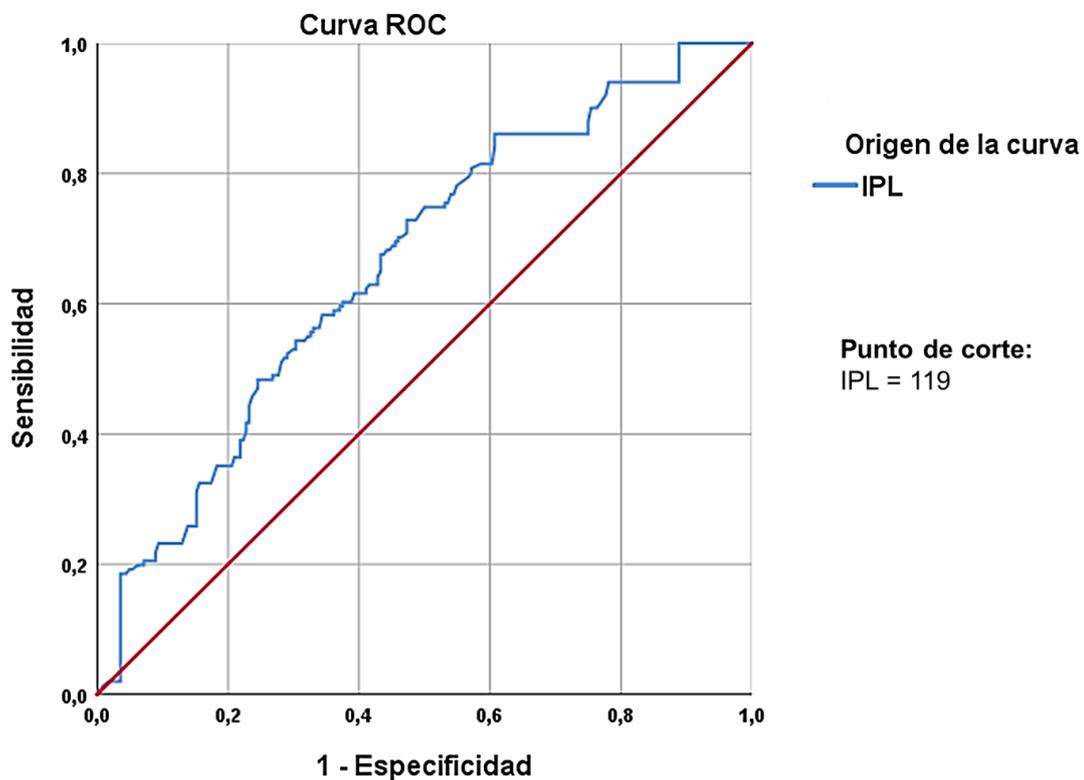
\*La edad materna, edad gestacional y paridad se presentan en promedio ± desviación estándar.

\*\*T de Student para muestras independientes.

**IPL:** índice plaqueta/linfocito.

**Fuente:** Historias clínicas de gestantes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2018-2019.

**Gráfico 1.** Curva ROC del índice plaqueta/linfocito como marcador diagnóstico de ruptura prematura de membranas.



**Fuente:** Historias clínicas de gestantes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2018-2019.

**Tabla 3.** Análisis del área bajo la curva del índice plaqueta/linfocito como marcador diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

Escala	Punto de corte	Área	p valor	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
IPL	119	0.673	0.001	0.606	0.761

**IPL:** índice plaqueta/linfocito.

**Fuente:** Historias clínicas de gestantes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2018-2019.

**Tabla 4.** Análisis de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del índice plaqueta/linfocito como marcador diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

	Ruptura prematura de membranas		TOTAL
	Si n=151 (%)	No n=224 (%)	
<b>IPL &gt;119</b>	108 (71.5%)	106 (47.3 %)	214 (57.1 %)
<b>IPL ≤ 119</b>	43 (28.5%)	118 (52.7%)	161 (42.9 %)
	151 (100%)	224 (100%)	375 (100%)

**IPL:** Índice plaquetas/linfocitos

Parámetros de Rendimiento Diagnóstico	IPL > 119
<b>Sensibilidad</b>	71.5%
<b>Especificidad</b>	58.5%
<b>VP positivo</b>	52.8%
<b>VP negativo</b>	73.6%

**VP:** valor predictivo

**Fuente:** Historias clínicas de gestantes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2018-2019.

## IV. DISCUSIÓN

La RPM muestra grandes riesgos maternos y neonatales que pueden finalizar en el fallecimiento de ambos, estas consecuencias podrían ser evitadas con una adecuada prevención, es por ello que actualmente se busca marcadores con capacidad diagnóstica y predictiva, siendo uno de ellos el índice plaquetas linfocitos, el cual busca predecir la aparición de la respuesta inflamatoria sistémica presente en esta ruptura prematura. Esta investigación tuvo como objetivo evaluar la efectividad del IPL como marcador diagnóstico de RPM.

En lo respectivo a la edad materna, el promedio general de todas las participantes fue de 27.2 años. Al comparar las edades en el grupo con RPM y el grupo sin esta complicación, el promedio de edad fue similar en ambas subpoblaciones, no mostrando diferencia significativa ( $p=0.326$ ); estos resultados concuerdan con lo hallado por Toprak E, et al, quienes en sus resultados encontraron una edad materna media de 29 años en ambos grupos (37); del mismo modo, Dundar B, et al, reportaron que la edad media fue 26.5 años tanto en gestantes con RPM como en quienes no presentaban esta complicación (36).

De manera similar, pese a que Ozel A, et al, en sus resultados reportan que las gestantes con RPM presentaban mayor edad promedio (30.5 años) que aquellas que no desarrollaron RPM (28.1 años), estas diferencias no fueron significativas ( $p=0.065$ ) (40). La similitud de estos resultados puede tener como base los límites poblacionales naturales existentes para la gestación, en este sentido se ha reportado que la edad adecuada para el desarrollo de un embarazo con un menor riesgo de complicaciones es entre los 20 a 34 años, ya que por debajo de esta edad se encontrarían las gestantes jóvenes con un mayor riesgo de complicaciones, y por encima de ella, las gestantes añosas también con riesgo de complicaciones incrementado (45).

Con respecto a la edad gestacional, tampoco se evidenciaron diferencias significativas, al encontrar promedio de 34.8 y 35 semanas en el grupo con y sin RPM, respectivamente ( $p=0.079$ ). Estos hallazgos fueron similares a lo reportado por Dundar B, et al y Zavala A, et al, quienes encontraron edades gestacionales menores a 34 semanas, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con o sin RPM (38,43). Es importante mencionar que la edad gestacional

se vería restringida por los criterios de selección establecidos en el diseño de cada estudio ejecutado, pudiendo introducirse sesgo de selección en ellos y pudiendo estos resultados no reflejar adecuadamente la realidad del fenómeno estudiado (46).

Por otro lado, se encontró que en ambos grupos el número promedio de hijos era aproximadamente de dos ( $p=0.135$ ). Estudios realizados por Toprak E (37), Zavala A (39) y Ozel A (40), reportaron una paridad de 1 a 2 hijos, tanto en gestantes con RPM como en aquellas sin esta complicación, todos estos estudios tampoco demostraron diferencias con significancia estadística. Dado que la muestra se basaba en prematuros, se podría inferir que estas cifras reflejan el alto riesgo obstétrico que significa una gestación con un parto prematuro, y como refiere la literatura, se vuelve un antecedente a ser considerado al momento de la planificación familiar (47).

La prevalencia de prematuridad se ha reportado como una de las principales razones y justificantes de la realización de cesáreas en nuestro medio. En la muestra evaluada se identificó una proporción del 64% de los partos que fueron mediante cesárea con respecto a todos los nacimientos. Pese a que el grupo con RPM presentó mayor frecuencia de cesáreas, esta diferencia no fue significativa ( $p=0.240$ ). Resultados similares han sido observados en diferentes cohortes, en ellos se evidencia que la mayoría de prematuros nacen por vía quirúrgica (48). Cha H, et al, en su estudio analítico retrospectivo, evidenció que la cesárea es más frecuente en las mujeres con RPM ( $p<0.001$ ) (43); debido a que la prematuridad por si misma representa una urgencia la cual debe ser manejada lo antes posible y de la forma más adecuada. En nuestro estudio, debido a que la muestra incluida era de gestantes con embarazos pretérmino, por los criterios de selección establecidos, era esperable que la cesárea haya predominado en ambos grupos.

En lo correspondiente al índice plaquetas linfocitos (IPL), se observó que las gestantes con RPM expresaban un valor significativamente superior al grupo sin RPM (125.6 vs 119.3, respectivamente). Toprak E et al (37) manifiestan en su estudio un valor medio de IPL en RPM en prematuros de 126.3 ( $p<0.001$ ), además Zavala A (39) señala un valor de IPL en RPM en prematuros de 130.13 ( $p=0.01$ ) todos ellos mostrando diferencias significativas entre los valores medios del IPL en

gestantes sin RPM. No obstante, Ozel A, et al, informaron que el IPL en ambos grupos era superior a 117 y que no existía diferencia significativa entre grupos ( $p>0.05$ ). Respecto a este último antecedente, es posible que estos resultados hayan sufrido el efecto de confusión estadística al incluir en su población de estudio a gestantes con recién nacidos prematuros extremos, pudiendo este subgrupo introducir cambios en el estimado global.

El área bajo la curva ROC calculada para el IPL fue de 0.673, valor que oscila entre 0.5 y 0.7, estos límites del intervalo respectivo indicarían que IPL presenta una baja exactitud como herramienta diagnóstica y de predicción (44). Sobre ello, Toprak E, et al (37), estimaron un área bajo la curva de 0.62 y Acosta P (38), de 0.59, ratificando los hallazgos de esta investigación y la baja exactitud de predicción que demuestra este biomarcador.

En cuanto a la sensibilidad y especificidad, se calculó en 71% y 59% respectivamente. Estos resultados fueron superiores a los encontrados por Acosta P (38), que reportaron una sensibilidad de 61% y especificidad de 49%. En contraste, Toprak E (37) reportaron que el ILP presentó 57.8% de sensibilidad y 73.3% de especificidad. Pese a algunos resultados aparentemente más prometedores, consideramos que los resultados de nuestra investigación y las otras antecedentes demuestran una baja utilidad del IPL como predictor de RPM.

Los valores encontrados en los estudios se pueden deber a la participación activa de las plaquetas en la estimulación de los neutrófilos y macrófagos los cuales pueden haber estado influidos por las condiciones de prematuridad, la cual propicia un estado inflamatorio sistémico, estimulando aún más la producción de plaquetas y condicionando un estado protrombótico, lo cual a su vez perpetúa el ciclo de actividad inmunológica.

Se debe considerar que la prematuridad también conlleva el riesgo de múltiples patologías neonatales como infecciones, trastornos endocrinos, trastornos metabólicos y falla en la regulación de las actividades básicas de los sistemas, generando y aumentando la respuesta inmune, por lo que es necesario estudios con mejor metodología que permitan la causalidad directa o indirecta de la variación en los biomarcadores como el índice plaquetas/linfocito (28,29). Así mismo, se debe

ampliar los biomarcadores estudiados y buscar asociaciones entre ellos que permitan una valoración más específica de sus resultados

Se deben reconocer algunas limitaciones, como el hecho de haber recolectado la información de forma retrospectiva, en este caso dicho aspecto metodológico no permitió evidenciar claramente el momento en el cual se tomó el hemograma para el cálculo del IPL. Por otro lado, los resultados del IPL no correlacionaron con otros marcadores conocidos, como por ejemplo la proteína C reactiva, debido a que la misma en la mayoría de los pacientes era dosada en momentos distintos a la toma del hemograma o después de haberse producido el parto, lo que hubiera originado un posible sesgo de medición. Finalmente, aunque se recolectó un tamaño de muestra que asegure una potencia adecuada, los datos corresponden a un solo centro hospitalario, lo cual puede afectar la validez externa del estudio, y para establecer con mayor certeza el punto de corte óptimo de este biomarcador, sería necesaria la inclusión de más centros hospitalarios pertenecientes a distintas regiones del país.

## V. CONCLUSIONES

- El índice plaquetas linfocitos muestra una baja efectividad diagnóstica y predictiva como marcador inflamatorio en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.
- La edad promedio de las pacientes con embarazo pretérmino y sin RPM fue 27.4 años, el promedio de edad gestacional al momento del parto fue 35.1 años, el 61.6% de ellas tuvo su parto por cesárea y el valor promedio del IPL fue 119.3
- La edad promedio de las pacientes con embarazo pretérmino y con RPM fue 26.9 años, el promedio de edad gestacional al momento del parto fue 34.7 años, el 67.5% de ellas tuvo su parto por cesárea y el valor promedio del IPL fue 125.6
- El IPL fue la única característica asociada significativamente con la presencia de RPM. El punto de corte óptimo de este índice fue 119 y el área bajo la curva calculada para este marcador fue 67.3%
- Para un valor de  $IPL = 119$ , la sensibilidad y especificidad fueron 71.5% y 58.5% respectivamente, mientras que el valor predictivo positivo y negativo fueron 52.8% y 73.6% respectivamente.

## **VI. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda la inclusión de otros centros hospitalarios para continuar la evaluación del índice plaquetas/linfocito y la realización de metaanálisis que resuman los resultados de los diferentes estudios primarios.
- Se recomienda comparar diferentes marcadores inflamatorios para obtener un mejor rendimiento predictivo y diagnóstico de ruptura prematura de membranas.
- Se recomienda la elaboración futura de puntajes predictivos que incluyan características clínicas y biomarcadores en conjunto para la predicción y diagnóstico oportuno de esta patología.
- Promover el estudio de este marcador inflamatorio y otros en distintos centros hospitalarios locales para obtener una mayor cantidad de pacientes y mejorar la sensibilidad del punto de corte del índice plaquetas/linfocitos.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Menon R, Richardson L. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017; 41(7): 409-19.
2. Sirak B, Mesfin E. Maternal and perinatal outcome of pregnancies with PROM at Tikur Anbesa specialized teaching hospital. *Ethiop Med J.* 2014;(4):52.
3. Wanda NKF, Neil P. Economic burden of hospitalizations for preterm labor in the United States. *American College of obstetricians and Gynecologists.* 2015;96(1):97–98.
4. Muñoz V, Molina R. Comportamiento de la ruptura prematura de membranas ovulares en pacientes ingresadas al área de alto riesgo obstétrico (ARO) en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período de Enero a Julio del año 2015 (tesis de pregrado). 2015 Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Nicaragua. Recuperado de: <http://repositorio.unan.edu.ni/14711/71123.pdf>
5. Vigil P, Savransky R, Pérez, J, Delgado J, Nunez E. Ruptura Prematura de Membranas. *FLASOG, GC;* 2011:1. Recuperado de: [http://maternoinfantil.org/archivos/smi\\_D614.pdf](http://maternoinfantil.org/archivos/smi_D614.pdf)
6. Instituto Materno Perinatal. Consolidado estadístico 2004- 2008. Lima.
7. Malak TM, Bell SC. Structural characteristics of term human fetal membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 101: 375-86.
8. Zavala A, Navarro A, Padilla C, Lara I. Utilidad diagnóstica del biomarcador relación plaquetas-linfocitos en rotura prematura de membranas de término y pretérmino [Internet]. 1.ª ed. Mexico: Masson Doyma Mexico S.A; 2018 [citado 13 diciembre 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.08.007>
9. Gómez R, Romero R. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infectious disease. Clin North Am* 2017; 11(1): 135-76 [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70347-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70347-0)
10. Mc Laren J, Taylos DJ, Bell SC. Prostaglandin E2-dependent production of latent matrix metalloproteinase-9 in cultures of human fetal membranes.

Molecular Human Reproduction 2000; 6(11): 1033-40. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.11.1033>

11. Vadillo F, Hernández A, Gonzalez G, Bermejo L, Iwata K, Strauss JF. Increased matrix metalloproteinase activity and reduced tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels in amniotic fluids from pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 174: 1371-76. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70687-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70687-7)
12. Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Edwin SS, Yoon BH. Atrilysin (matrix metalloproteinase 7) in parturition, premature rupture of membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1545-1553. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.107652>
13. Fergusun SE, Smith GN, Saleniek ME, Windrim R, Walker MC. Preterm premature rupture of membranes; nutritional and socio demographic factors. *Obstet Gynecol*. 2012;100(6):1250–1256.
14. Choudhary M, Rathore SB, Chowdhary J, Garg S. Pre and post conception risk factors in PROM. *Int J Res Med Sci*. 2015;3(10):11-20.
15. Zhou Q, Zhang W, Xu H, Liang H, Ruan Y, Zhou S, et al. Risk factors for preterm premature rupture of membranes in Chinese women from urban cities. *Int J Gynecol Obstet*. 2014;127:3–5.
16. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379:2151–61.
17. Xia H, Li X, Li X, Liang H, Xu H. The clinical management and outcome of term premature rupture of membrane in East China: results from a retrospective multicenter study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:6212–7..
18. Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: prediction, prevention, principles. *Clin Obstet Gynecol*. 2011; 54:307–12.
19. Isik H, Aynioglu O, Sahbaz A, Arıkan I, Karçaaltıncaba D, Sahin H, et al. Can plateletcrit, an underestimated platelet parameter, be related with preterm labour? *J Obstet Gynaecol*. 2015;35:676–80.

20. Ekin A, Gezer C, Kulhan G, Avci ME, Taner CE. Can platelet count and mean platelet volume during the first trimester of pregnancy predict preterm premature rupture of membranes? *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41:23–8.
21. Gioia S, Piazzze J, Anceschi MM, Cerekja A, Alberini A, Giancotti A, et al. Mean platelet volume: association with adverse neonatal outcome. *Platelets.* 2017;18:284–8.
22. Nikolsky E, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Sadeghi M, et al. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial) *Am J Cardiol.* 2017;99:1055–61.
23. ACOG. Practice bulletin Premature Rupture of Membranes. ACOG. 2016; 128(4), 165–177. <https://doi.org/doi.org/10.1097/AOG.0000000000001048>
24. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Front Immunol.* 2015; 6:98.
25. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets.* 2015; 26:680–1.
26. Sahbaz A, Cicekler H, Aynioglu O, Isik H, Ozmen U. Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development. *J Obstet Gynaecol.* 2016; 36:589–93.
27. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer.* 2018; 9(18): 3295-302.
28. Kansu H, Tasci Y, Karakaya K, Cinar M, Candar T, Caglar G. Maternal serum advanced glycation end products level as an early marker for predicting preterm labor/PPROM: a prospective preliminary study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2018; 7058: 1–5. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1449202>
29. Soehnlein O. Decision shaping neutrophil-platelet interplay in inflammation: From physiology to intervention. *European Journal of Clinical Investigation.* 2018; 48(2), 1–7.

30. Daglar H, Kirbas A, Kaya B. The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery. 2016; 801–805.
31. Fu H, Zheng J, Cai J, Zeng K, Yao J, Chen L, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 47(1): 293-301.
32. Chen J, Zhai E, Yuan Y, Wu K, Xu J, Peng J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(34): 6261-72.
33. Yazar FM, Bakacak M, Emre A, Urfalıoğlu A, Serin S, Cengiz E, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31:591–6.
34. Daglar HK, Kirbas A, Kaya B, Kilincoglu F. The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:801–5.
35. Mazza M, Lucchi S, Tringali A, Rossetti A, Bott E, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A metaanalysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018; 84, 229– 236.
36. Dundar B, Dincgez B, Ozgen G, Tasgoz F, Guclu T, Ocakoglu G. Platelet indices in preterm premature rupture of membranes and their relation with adverse neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018; 44(1): 67-73
37. Toprak E, Bozkurt M, Dinçgez B, Özçimen E, Silahlı M, Ender A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Turk Ger Gynecol*. 2017;18(3):122-126.
38. Acosta P. Índice plaquetas/linfocitos y neutrófilos/linfocitos como marcador inflamatorio en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en pacientes con embarazo pretérmino atendidas en el Hospital General Docente de Calderón - Quito entre el periodo enero 2017 a diciembre 2017 [Internet]. QUITO; 2018 [citado 13 diciembre 2019]. Disponible en: <http://repositorio.puc>

e.edu.ec/bitstream/handle/22000/15383/Tesis%20Final%20Patricio%20Acosta.pdf?sequence=1&isAllowed=y

39. Zavala A., Navarro A. Utilidad diagnóstica del biomarcador relación plaquetas-  
linfocitos en rotura prematura de membranas de término y pretérmino  
[Internet]. 1.<sup>a</sup> ed. Mexico: Masson Doyma Mexico S.A; 2018 [citado 13  
diciembre 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016 /j.rprh.2018.08.007>
40. Ozel A, Alici E, Yurtkal A, Madazli R. How do platelet-to-lymphocyte ratio and  
neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature  
rupture of membranes, and threaten preterm labour? J Obstet Gynaecol. 2019;  
1-5.
41. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos  
para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
42. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.
43. Cha H, Kim J, Kim H, Kim M, Chong G, Seong W. Association between  
gestational age at delivery and lymphocyte-monocyte ratio in the routine  
second trimester complete blood cell count. Yeungnam Univ J Med. 2021;  
38(1): 34–38.
44. Obuchowski N, Bullen J. Receiver operating characteristic (ROC) curves:  
review of methods with applications in diagnostic medicine. Phys Med Biol.  
2018;63(7):07TR01
45. Espinola M, Racchumí A, Arango P, Minaya P. Sociodemographic profile of  
gestantes in Perú according to natural regions. Rev Peru Investig Matern  
Perinat 2019; 8(2):14-20.
46. Skupski D. Preterm premature rupture of membranes (PPROM). J Perinat  
Med. 2019;47(5):491-492
47. Garcia A. Factores de riesgo materno en pacientes con parto prematuro  
estudio a realizarse en el Hospital Materno Infantil Dra. Matilde Hidalgo de  
Procel período 2017. 2018. [Tesis]. Disponible en:  
<http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/30752>

48. Tchirikov M, Schlabritz N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno A, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* 2018;46(5):465-488

## VIII. ANEXOS

### ANEXO 01: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Efectividad del índice plaqueta linfocito como marcador inflamatorio en el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas en pacientes con embarazo pretérmino**

<b>Ruptura prematura de membranas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SI ( )</li><li>• NO ( )</li></ul>
<b>Índice plaqueta/linfocito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ----</li></ul>
<b>Edad gestacional</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ____semanas</li></ul>
<b>Tipo de parto</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Eutócico ( )</li><li>• Cesárea ( )</li></ul>
<b>Paridad</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ____ Hijos</li></ul>
<b>Edad materna.</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ____Años</li></ul>

## ANEXO 02: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA UPAO



**UPAO**

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION  
Comité de Bioética

### RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0202-2022-UPAO

Trujillo, 21 de junio de 2022

**VISTO**, el correo electrónico de fecha 21 de junio de 2022 presentado por el (la) alumno (a) COVEÑAS GAMEZ GRECIA LIDELI, quien solicita autorización para realización de investigación, y;

#### **CONSIDERANDO:**

Que por correo electrónico, el (la) alumno (a) COVEÑAS GAMEZ GRECIA LIDELI solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N° 3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (la) alumno (a), el Comité Considera que el mencionado proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de Investigación;

#### **SE RESUELVE:**

**PRIMERO: APROBAR** el proyecto de investigación: EFECTIVIDAD DEL ÍNDICE PLAQUETA LINFOCITO COMO MARCADOR INFLAMATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN PACIENTES CON EMBARAZO PRETERMINO.

**SEGUNDO: DAR** cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.**

*Dr. José Guillermo González Cabeza*  
*Presidente del Comité de Bioética*  
*UPAO*



## ANEXO 03: CONSTANCIA DEL HVLE PARA REALIZACIÓN DE PROYECTO DE TESIS



*"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"*

RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD  
OFICINA DE CAPACITACION, INVESTIGACION Y DOCENCIA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA

PI N°58 CIYE- O.C.I.Y D-RALL-ESSALUD-2021

### CONSTANCIA N.º 64

El presidente del Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titulado:

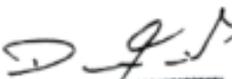
**"EFECTIVIDAD DEL ÍNDICE PLAQUETA LINFOCITO COMO MARCADOR INFLAMATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN PACIENTES CON EMBARAZO PRETÉRMINO"**

### **COVEÑAS GAMEZ, GRECIA**

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar del trabajo desarrollado vía virtual al email (capacitacionrall@gmail.com), según Directiva N° 04-IETSI-ESSALUD-2016, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD.

Trujillo, 8 de noviembre del 2021

  
.....  
Dr. Andrés Sánchez Reyna  
PRESIDENTE  
Comité de Investigación  
Of. Capacitación, Docencia  
e Investigación - R.A.L.L.  


  
.....  
Dr. Daniel Becerra Kossai  
R.A.L.L.  
