

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN-MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HOSPITAL BERTHA CALDERON ROQUE



**UTILIDAD DE LA RELACIÓN NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO
MARCADOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE PREECLAMPSIA
EN EL HOSPITAL BERTHA CALDERÓN ROQUE. MANAGUA,
NICARAGUA JULIO A SEPTIEMBRE 2016.**

INFORME MONOGRÁFICO PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA
Y CIRUGIA GENERAL

AUTORES:

Br. Mario José Mayorga Duarte
Br. Gerald José Vega Castillo
Br. Arlin Antonio Montoya Rodríguez

TUTORA:

Clara Isabel González Moncada
MD. MSc. Esp. O&G

Managua, Nicaragua
Marzo, 2018

DEDICATORIA

A Dios, que nos ha dado múltiples oportunidades para levantarme después de caer.

A quienes han estado para nosotros a pesar de las circunstancias y que se han esforzado aún más que nosotros para llegar hasta aquí, Nuestros padres.

Arlin Antonio Montoya Rodríguez

Mario José Mayorga Duarte

Gerald José Vega Castillo

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Clara González Moncada, a quien debemos nuestra formación extra-académico, la transmisión del amor a la investigación científica hacia nosotros, así como muchos otros valores.

Al Dr. Alexis Narváez, quien ha sido una de las personas que ha compartido sus conocimientos, experiencia, ideas de superación e innovación hacia nosotros, y al cual le agradecemos profundamente por haber despertado esa motivación en nosotros.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ABC:	Área bajo la curva
β – hCG:	Hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta
CBC:	Complete blood count (Conteo sanguíneo completo)
MPV:	Mean Platelet Volume (volumen medio de plaquetas)
PAPP-A:	Placenta associated plasma protein-A (Proteína A plasmática asociada a Placenta)
PE:	Preeclampsia
RNL:	Relación neutrófilo linfocito.
ROC:	Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor)
RPL:	Relación plaqueta linfocito
SIR:	Síndrome de respuesta inflamatoria

OPINION DEL TUTOR

El presente protocolo de investigación “Utilidad de la relación neutrófilo linfocito como marcador diagnóstico y pronóstico de preclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque. Managua ,Nicaragua julio a septiembre 2016” reviste una gran relevancia en el contexto actual, donde las propuestas innovadoras dirigidas a tener evidencias de herramientas que permitan al sistema de salud disminuir la morbimortalidad materna fetal al establecer un diagnóstico oportuno utilizando un método sencillo y confiable como es la simple relación entre los recuentos de los neutrófilos y los linfocitos en una biometría hemática completa para la sospecha de preclamsia en mujeres con embarazos de alto riesgo lo que podría permitir el establecimiento de estrategias eficaces de salud que permitan mejorar la atención al aplicar medidas de vigilancia en el embarazo de estas mujeres desde la captación en atención primaria con el fin de disminuir las tasas de mortalidad materna, componente fundamental de las estrategias de salud familiar y comunitaria.

De ahí la gran relevancia que tienen los resultados de esta investigación, para evidenciar la utilidad que puede tener el aplicar este método sencillo como es la relación del recuento entre neutrófilos y linfocitos en una BHC; que permita en el futuro planificar y desarrollar una investigación con mayor número de pacientes y tener más evidencias para aplicar el método en los diferentes niveles de atención en salud materna.

Felicito a los bachilleres Mario José Mayorga Duarte, Gerald José Vega Castillo, Arlin Antonio Montoya Rodríguez por la dedicación, interés, esfuerzo, calidad y constancia en el desarrollo y cumplimiento de presente informe de investigación.

Dra. Clara González Moncada

MD. MSc. Esp. O&G

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia es un trastorno que se caracteriza por presentar hipertensión arterial y proteinuria después de la semana 20 de gestación, y afecta a un 4-6% de todos los embarazos. La preeclampsia, por su base fisiopatológica, provoca un aumento de neutrófilos y descenso de linfocitos, antes que la proteinuria e hipertensión arterial se manifiesten. Por lo que la relación neutrófilo-linfocito puede ayudar como marcador diagnóstico y pronóstico de esta patología.

Objetivo: Determinar la utilidad de la relación Neutrófilo-Linfocitos como marcador diagnóstico y pronóstico de gravedad de preeclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque, Managua, Nicaragua julio a septiembre 2016.

Diseño Metodológico: El estudio es descriptivo de pruebas diagnósticas, el cual contó con un total 45 embarazadas que se dividieron en tres grupos; controles sanos (15), preeclampsia moderada (15) y preeclampsia severa (15). Los datos se analizaron en SPSS® 22.0 y se calculó pruebas estadísticas para valorar utilidad diagnóstica, ANOVA, y curvas ROC.

Resultados: El valor de corte de la relación neutrófilo-linfocito para preeclampsia fue ≥ 4 . La prueba tuvo una sensibilidad de 83.3% y especificidad 80%. El valor predictivo positivo fue de 89.3% y el negativo de 70.6 %. Una RNL de 4.05 se asoció a preeclampsia moderada (ABC: 0.66, P: 0.04) y RNL 6.5 pronostico severidad de la preeclampsia (ABC: 0.77, P: 0.03)

Palabras claves: Preeclampsia, Relación Neutrófilo-Linfocito, utilidad diagnóstica.

INDICE

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTOS.....	ii
SIGLAS Y ABREVIATURAS	iii
OPINION DEL TUTOR.....	iv
RESUMEN.....	v
CAPÍTULO I. GENERALIDADES.....	1
1.1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.3. JUSTIFICACIÓN	1
1.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.5. OBJETIVOS.....	3
1.6. MARCO TEÓRICO.....	4
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO.....	14
2.1 DISEÑO METODOLÓGICO	14
2.1.1 Tipo de estudio.....	14
2.1.2 Áreas de Estudio	14
2.1.3 Período de Estudio	14
2.1.4 Universo	14
2.1.5 Tamaño de la muestra.....	14
2.1.6 Selección de la muestra	15

2.1.7	Unidad de análisis	15
2.1.8	Técnicas y procedimientos para la colecta de datos.....	15
2.1.10	Variables por objetivos.....	16
2.1.11	Operacionalización de variable.	18
2.1.12	Plan de análisis y procesamiento de la información	21
2.1.13	Gold estándar	21
2.1.14	Plan de análisis	21
2.1.15	Control de sesgo.....	22
2.1.16	Consideraciones éticas	22
CAPITULO III. DESARROLLO		23
3.1	RESULTADOS.....	23
3.2	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	26
3.3	CONCLUSIONES.....	29
3.4	RECOMENDACIONES	30
CAPÍTULO IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		31
CAPITULO V. ANEXOS		35

CAPÍTULO I. GENERALIDADES

1.1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo y multisistémico que afecta a un 4-6% de todos los embarazos (Canzoneri, Lewis, & Groome, 2009). El embarazo es un estado inflamatorio controlado. Se cree que una respuesta inflamatoria sistémica excesiva es la base de las manifestaciones clínicas de Preeclampsia pero las causas de esta respuesta inflamatoria en el embarazo normal y Preeclampsia no han sido todavía completamente clarificadas (Ahmad & Ahmed, 2004).

Aunque la etiología no se ha definido claramente, los estudios han sugerido varios factores, incluyendo hiper-reactivación de células inflamatorias y respuestas inmunológicas en el que los neutrófilos y los linfocitos se producen por la liberación de citoquinas inflamatorias y auto anticuerpos, y que conduce a la disfunción endotelial (Laresgoiti-Servitje, Gómez-López, & Olson, 2010)

Aparte de los efectos probables de estos dos subconjuntos de leucocitos en la preeclampsia, recientemente, la relación de neutrófilos-linfocitos (RNL) ha sido de gran interés en términos de sus valores pronóstico y de predicción en varios temas diferentes, tales como cánceres y enfermedades cardíacas (Dekker & Sibai, 1998).

La relación neutrófilos-linfocitos, han generado un interés significativo como marcadores de respuesta inflamatoria sistémica en diversas circunstancias clínicas y como un marcador diagnóstico y predictor de la severidad de preeclampsia, ayudando a reducir así la morbimortalidad del binomio madre-hijo (Roberts & Cooper, 2013).

1.2. ANTECEDENTES

Para evaluar la utilidad de la RNL como marcador pronóstico de preeclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque, durante julio a septiembre de 2016, se decide referir la consulta documental de trabajos realizados que guardan relación con los objetivos propuestos en este estudio. No se encontraron estudios en Nicaragua que utilizaran la relación por lo que en función a ello, solo se menciona estudios internacionales:

Gezer et al. (2016) utilizaron las historias clínicas de mujeres con preeclampsia y embarazadas sanas, en un centro hospitalario de referencia, para determinar la relación entre neutrófilos-linfocitos y plaquetas-linfocitos del primer trimestre como indicadores para el diagnóstico precoz de la preeclampsia. Los dos grupos fueron comparados en términos de características clínicas y los niveles del primer trimestre de la hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, NLR y PLR. Se encontró una curva de eficacia diagnóstica (ROC) para neutrófilos ($p < 0,001$), plaquetas ($p < 0,001$), NLR ($p < 0,001$) y PLR ($p < 0,001$) fueron significativamente elevados, mientras que la concentración de hemoglobina ($p = 0,003$) fue significativamente menor en el grupo con preeclampsia en comparación con el grupo de control. El estudio concluyó que una Alta RNL y RPL durante el primer trimestre son predictores independientes de la preeclampsia.

Serin et al. (2015) estimaron la razón neutrófilos-linfocitos con predictor de severidad de la preeclampsia, para lo cual establecieron tres grupos de estudio, un estudio donde participaron 30 mujeres sanas embarazadas (Grupo 1), 37 mujeres con pre-eclampsia leve (Grupo 2) y 40 con pre-eclampsia grave (Grupo 3). Todas las participantes en el estudio fueron estadísticamente comparados con respecto a los datos demográficos, niveles de proteinuria, y

los niveles de presión arterial. La edad, el índice de masa corporal, y las semanas de gestación fueron similares en todos los grupos. Se encontró que RNL materna era significativamente más alta en las pacientes con preeclampsia (Grupos 2 y 3) en comparación con las embarazadas sanas (Grupo 1) ($p = 0,017$). Así como RNL fue mayor en el grupo de preeclampsia severa que en el grupo preeclampsia leve ($p = 0,032$). Una correlación positiva significativa se determinó en el análisis de correlación entre NLR y proteinuria ($p = 0,013$, $r = 0,319$). También había una correlación positiva y significativa entre la NLR y la presión arterial sistólica / diastólica ($p = 0,007$, $r = 0,285$; $p = 0,044$, $r = 0,213$, respectivamente). En conclusión, se determinó que la RNL fue significativamente alta en pacientes con pre-eclampsia. Sin embargo, para poder utilizar este marcador en la clasificación de la gravedad de la preeclampsia, es necesario realizar más estudios sobre una población más amplia

La predicción de la preeclampsia para el primer trimestre fue estudiada mediante una prueba combinada en comparación con los parámetros simples de conteo sanguíneo completo. Se seleccionaron 614 embarazadas con preeclampsia (288 con enfermedad leve y 326 con enfermedad grave) y 320 mujeres embarazadas sin complicaciones. Se analizó CBC, la PAPP-A y las concentraciones libres de sangre β -hCG. Los valores de RNL fueron significativamente mayores en el grupo de preeclampsia grave en comparación con el grupo control ($p < 0,001$). También se confirmó que los niveles de PAPP-A fueron menores en los pacientes que desarrollaron preeclampsia (Kirbas et al., 2015).

En el 2015, Kurtoglu, Kokcu, Celik, Tosun, & Malatyalioglu, en el estudio piloto publicado bajo el título de “Puede el índice neutrófilos-linfocitos se usado en la predicción del riesgo de desarrollar preclampsia”, presentan los resultados los datos y pruebas de laboratorio para RNL de 203 mujeres embarazadas demográfica (73 normotensas gestantes, 23

embarazadas con preeclampsia leve y 107 Embarazadas con severa preeclampsia). Los resultados mostraron que las mujeres embarazadas con preeclampsia tenían menos semanas de gestación, menor nivel de hemoglobina y menor el peso del nacer del recién nacido que la de las mujeres embarazadas normales. La NLR en el grupo con preeclampsia fue significativamente mayor que la de grupo normal ($p=0.023$) y el área bajo la curva ROC fue encontrada estadísticamente significativa ($p=0.023$)

Yavuzcan & Dilbaz, (2014) compararon el volumen medio de plaquetas, la proporción de linfocitos neutrófilos y la proporción de plaquetas y linfocitos en la preeclampsia grave. Los parámetros hematológicos incluyendo MPV y marcadores SIR [RNL Y RPL] fueron comparados entre tres grupos de las mujeres con pre-eclampsia severa, las mujeres embarazadas sanas y las mujeres sanas no embarazadas. MPV y PLR no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p = 0,081$, $p = 0,098$). Pero la RNL mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos ($p = 0,000$). Los valores de RNL de las pacientes con preeclampsia severa fueron estadísticamente significativamente mayor que las mujeres no embarazadas sanas ($p=0,000$). Estadísticamente no se encontró diferencia significativa entre los pacientes con preeclampsia severa y las mujeres embarazadas sanas ($p = 0,721$). El valor de corte del número de leucocitos para la preeclampsia severa fue de $7,6 \times 10^3 / \text{ml}$, con una sensibilidad del 76,7 % y el 60,6 % de especificidad. El valor de corte del número de neutrófilos fue de $6,4 \times 10^3 / \text{ml}$ para el grupo con preeclampsia severa, con una sensibilidad del 76,7 % y el 69 % de especificidad.

1.3. JUSTIFICACIÓN

En Nicaragua el síndrome hipertensivo gestacional en el cual se incluye la preeclampsia, constituye una de las complicaciones médicas más frecuente en el embarazo, la cual afecta entre el 5%-15 % de las embarazadas asociándose a una alta morbi-mortalidad materna y perinatal. Las complicaciones de este constituyen la primera causa de muerte materna (MINSA, 2013).

El daño inflamatorio que ocurre en la preeclampsia ha sido evaluado usando marcadores inflamatorios como la relación neutrófilo-linfocito el cual en algunos estudios internacionales ha presentado una utilidad significativa como marcador diagnóstico y pronóstico pudiendo ayudar así a reducir la mortalidad del binomio madre-hijo (Yavuzcan & Dilbaz, 2014).

La RNL es un método de fácil obtención, con un bajo costo y que puede ayudar a pronosticar si un individuo puede desarrollar preeclampsia o si evolucionaria a una forma más grave, recordando que esta relación muestra directamente el cambio a nivel celular que se está dando en el organismo, a diferencia de los datos de proteinuria y presión arterial que se dan más tardíamente cuando la enfermedad ya está instalada (Kurtoglu et al., 2015). Los valores de RNL también se asocian a un cuadro de mayor gravedad, por lo que los valores también ayudarían a predecir una gravedad del cuadro (Serin et al., 2015).

Este estudio se dirigió para demostrar la utilidad de RNL como marcador pronóstico y diagnóstico de preeclampsia, para ser usado por el personal de salud como un marcador que se presenta más temprano que hipertensión arterial y proteinuria, realizar intervenciones oportunas y evitar las complicaciones maternas fetales a consecuencia de la preeclampsia.

1.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia constituye un problema de salud pública ya que afecta de un 8 a 10% de las mujeres embarazadas en Latinoamérica y aproximadamente el 15 % en Nicaragua. Es considerada la primera causa de muerte materna en la región y una de las principales en Nicaragua.

Dada la enorme complejidad de la fisiopatología de la preeclampsia, la dificultad para reducir sus complicaciones y las limitaciones de los instrumentos clínicos y analíticos conocidos hasta el momento, ponen de manifiesto la necesidad de seguir investigando en nuevas formas de pronosticar la evolución de este tipo de pacientes.

En Nicaragua el primer contacto que tiene la embarazada con el sector salud, es a nivel de atención primaria. En donde no se encuentran con todos los exámenes de laboratorio que se deben realizar a una gestante durante los controles prenatales. Sin embargo, en la mayoría de estas unidades si se cuenta con un examen de biometría hemática, a partir del cual se puede calcular la relación neutrófilo/linfocito y con esto aportar al pronóstico de la preeclampsia además la RNL también puede ser útil en centros hospitalarios para tomar una conducta terapéutica apropiada con anticipación.

Según la evidencia científica disponible la relación neutrófilos/linfocitos es un útil marcador diagnóstico y pronóstico de severidad en preeclampsia por lo cual sería una herramienta valiosa y accesible para conocer el pronóstico de estas pacientes.

Por lo tanto, se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál la utilidad de la relación Neutrófilo/Linfocitos (RNL) como marcador diagnóstico y pronóstico de la severidad preeclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque julio a septiembre 2016?

1.5. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la utilidad de relación neutrófilo-linfocitos (RNL) como marcador diagnóstico y pronóstico de gravedad de preeclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque, Managua, Nicaragua julio a septiembre 2016

Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas y antecedentes ginecobstétricos de la población en estudio.
2. Definir el punto de corte de la relación neutrófilo-linfocito según el grado de severidad de preeclampsia
3. Correlacionar la relación neutrófilo linfocito de mujeres con los grados de severidad de preeclampsia.
4. Determinar el rendimiento diagnóstico de la relación neutrófilo linfocito para preeclampsia.

1.6. MARCO TEÓRICO

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo del embarazo, definido como la aparición de novo de hipertensión arterial y proteinuria a partir de la semana 20 de gestación (Mammaro, et al., 2009). Solo se han identificado casos de preeclampsia con menos de 20 semanas en pacientes con enfermedad molar, hidrops fetal y embarazo múltiple (MINSAs, 2013).

1.6.1 Epidemiología de la preeclampsia

La preeclampsia tiene una frecuencia de 2% a 15% del total de embarazos (MINSAs, 2013) y complica el 3-10% de los embarazos, aunque la falta de estandarización en cuanto a su diagnóstico y la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas dificultan las estimaciones (Hutcheon JA, 2011).

La incidencia de la enfermedad es superior en los países en vías de desarrollo, aunque en los últimos años se ha descrito un incremento en el número de casos de PE en países industrializados (Ghulmiyyah, 2012). Por ello, la PE constituye un importante problema de salud a nivel global, más aún se considera su elevada morbimortalidad, tanto materna como fetal. En EE.UU. entre 2006 y 2010, el 8,9% de las muertes maternas tuvieron como causa la PE o la eclampsia. Además se considera que una cuarta parte de las muertes perinatales en los países desarrollados son consecuencia de la PE/eclampsia, cifras aún más elevadas en los países con menos recursos (Gilbert et al., 2008).

1.6.2 Fisiopatología

La PE no es una enfermedad aislada, sino que debe considerarse un síndrome multiorgánico con origen en la placenta. En la fisiopatología de la enfermedad pueden distinguirse dos etapas: una primera etapa, que transcurre entre el primer y segundo trimestres, en la que se instaura una disfunción placentaria; y una segunda etapa, a partir del tercer trimestre, en la que se produce la respuesta materna a dicha disfunción (Álvarez-Fernández, Prieto, & Álvarez, 2016).

Primera etapa: Disfunción placentaria: En el proceso fisiológico de la placentación, un grupo de células placentarias, los citotrofbastos extravelosos, adquieren capacidad invasiva y migran hacia la decidua y primer tercio del miometrio materno, donde participan en el remodelado de las arterias espirales. En concreto, algunos citotrofbastos se transforman en células con fenotipo endotelial, sustituyen al endotelio original materno y modifican el estroma, volviéndolo más laxo. Como consecuencia las arterias espirales se convierten en vasos sanguíneos con un diámetro mayor y que oponen una menor resistencia al flujo sanguíneo, lo que asegura una perfusión placentaria adecuada para el desarrollo normal del feto.

Sin embargo, en la PE los citotrofbastos muestran una capacidad invasiva limitada y mantienen el fenotipo progenitor, por lo que no alcanzan el miometrio y no son capaces de transformar el endotelio materno. De este modo, las arterias espirales mantienen un calibre reducido y una resistencia aumentada, limitando el flujo sanguíneo desde la madre al feto. La isquemia resultante provoca lesiones en la placenta (formación de nudos sincitiales, necrosis, fibrosis, eritroblastosis) que acentúan la disfunción placentaria (Espinoza, 2012).

Etapa 2: Inducción de un estado antiangiogénico: La reducción de la perfusión placentaria provoca fluctuaciones en la tensión de oxígeno, dando lugar a una sucesión de fases

de hipoxia y de reperfusión que agravan el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria. Como consecuencia se desencadena una alteración en la producción de factores de origen placentario, de manera que disminuyen los factores con actividad angiogénica, como el factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A) o el factor de crecimiento placentario (PlGF). También se aumentan los factores que presentan actividad antiangiogénica, como la tirosinasa tipo 1 soluble (sFlt-1) o la endoglina soluble.

En un embarazo normal, VEGF-A y PlGF estimulan la angiogénesis y regulan la función endotelial a través de la unión a sus receptores específicos, entre ellos el Flt-1. En la PE el exceso de sFlt-1, que es la forma truncada del receptor Flt-1, actúa como antagonista del VEGF-A y PlGF circulantes. De este modo los secuestra y bloquea su actividad, induciendo un estado antiangiogénico en la gestante. De acuerdo con esta teoría, se ha demostrado que el sFlt-1 bloquea la angiogénesis en modelos *in vitro* e induce hipertensión arterial, proteinuria y disfunción endotelial cuando es administrado a ratas preñadas, daños que revierten cuando se aporta VEGF de manera exógena. Asimismo, se ha descrito que pacientes oncológicos que reciben terapia con anticuerpos anti-VEGF (lo que ejercería un efecto análogo al del exceso de sFlt-1) desarrollan manifestaciones clínicas semejantes a las de gestantes con PE39. Por otro lado, la endoglina soluble podría actuar inhibiendo la vasodilatación al interferir con el óxido nítrico o con la endotelina-1, de forma independiente o bien magnificando el efecto del sFlt-1 (Venkatesha et al., 2006).

El balance antiangiogénico en conjunto con el resto de factores involucrados (predisposición materna, estrés oxidativo, respuesta inflamatoria, presencia de autoanticuerpos, hiperlipidemia, etc.) contribuye a una disfunción endotelial que en última instancia es

responsable de las manifestaciones clínicas de la PE: hipertensión, proteinuria, disfunción hepática, alteraciones neurológicas y alteraciones hematológicas (Jerkic et al., 2004).

Se divide en dos grupos:

Preeclampsia moderada:

Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg que ocurra después de 20 semanas de gestación en mujer previamente normotensa, sin evidencia de daño a órgano blanco.

Considerar también cuando la Presión Arterial Media (PAM) se encuentra entre 106-125mmHg.

Proteinuria significativa que se define como excreción de 300 mg o más de proteínas por litro en orina de 24 horas o 1 cruz (+) en cinta reactiva en 2 tomas con un intervalo de 4 horas, en ausencia de infección del tracto urinario o sangrado.

Preeclampsia grave:

Se realiza el diagnóstico en pacientes con hipertensión arterial y proteinuria significativa que presentan uno o más de los siguientes criterios de daño a órgano blanco:

Presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg y/o diastólica ≥ 110 mmHg y/o Presión Arterial Media ≥ 126 mmHg. Proteinuria ≥ 5 gr en orina de 24 horas o en cinta reactiva ≥ 3 cruces (+++). Oliguria menor a 500 ml en 24 horas o creatinina ≥ 1.2 mg/dl.

Trombocitopenia menor a 100,000 mm^3 o evidencia de anemia hemolítica microangiopática (elevación de LDH mayor a 600 U/L).

Elevación de enzimas hepáticas TGO o TGP o ambas mayor o igual 70 UI.

Síntomas neurológicos: cefalea fronto occipital persistente o síntomas visuales (visión borrosa, escotomas), tinnitus o hiperreflexia.

Edema agudo de pulmón o cianosis

Epigastralgia o dolor en cuadrante superior derecho. Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). (MINSa, 2013)

Eclampsia

Se define como la ocurrencia de convulsiones en el embarazo, parto o puerperio en pacientes con preeclampsia y que no son explicadas por otra etiología; un 16% ocurren hasta 48 horas posteriores al parto (MINSa, 2013).

1. Anemia hemolítica microangiopática

Frotis en sangre periférica de hematíes deformados, fragmentados, esquistocitosis, reticulocitosis.

Bilirrubina ≥ 1.2 mg/dl.

Lactato deshidrogenasa ≥ 600 UI.

2. Trombocitopenia

Tipo I ($< 50,000$ mm³).

Tipo II (50,000 a 100,000 mm³).

Tipo III (101,000 a 150,000 mm³).

3. Elevación de enzimas hepáticas

Transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) > 70 UI. b. Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) > 70 UI.

Toda paciente con ictericia sospechar síndrome de hellp fuente : (minsa, 2013)

1.6.3 Auxiliares Diagnósticos

Preeclampsia moderada

- ✓ Exámenes del Laboratorio:
- ✓ Biometría Hemática Completa, Recuento de Plaquetas.
- ✓ Glucemia, Creatinina, Ácido Úrico.
- ✓ Examen General de Orina.
- ✓ Grupo y Rh.
- ✓ Proteínas en orina con cinta reactiva y/o Proteínas en orina de 24 horas,
- ✓ Tiempo de Protrombina y Tiempo Parcial de Tromboplastina, prueba de coagulación junto a la cama.
- ✓ Transaminasa glutámico oxalacética y Transaminasa glutámica pirúvica.
- ✓ Bilirrubina total, directa e indirecta.
- ✓ Proteínas Séricas totales y fraccionadas.
- ✓ Pruebas de bienestar fetal
- ✓ Ultrasonido Obstétrico, NST, Perfil Biofísico Fetal, DOPPLER fetal.

Preeclampsia grave y eclampsia

- ✓ Todos los Exámenes anteriores más:
- ✓ Fibrinógeno y Extendido Periférico.
- ✓ Fondo de ojo.
- ✓ Rx P-A de Tórax.
- ✓ E.K.G. y/o Ecocardiograma.
- ✓ Ultrasonido Abdominal y Renal.

- ✓ Tomografía Axial Computarizada solo casos con compromiso neurológico y con la interconsulta con el servicio de neurología o neurocirugía.

1.6.4 Diagnóstico diferencial de la preeclampsia (MINSA, 2013)

- ✓ Feocromocitoma
- ✓ Dengue –Leptospirosis-Malaria complicada
- ✓ Tumores encefálicos
- ✓ Lupus Eritematoso Sistémico
- ✓ Epilepsia
- ✓ Síndrome nefrótico o nefrítico.
- ✓ Tétanos
- ✓ Meningitis
- ✓ Encefalitis
- ✓ Migraña
- ✓ Coma por otras causas

1.6.4 Relación del Índice Neutrófilo-Linfocito con la Pre eclampsia

El embarazo es un estado inflamatorio controlado. Se cree que una respuesta inflamatoria sistémica excesiva es la base de las manifestaciones clínicas de PE, pero las causas de esta respuesta inflamatoria en el embarazo normal y PE no han sido todavía completamente clarificadas. Uno de los principales retos al momento de recibir a una paciente que se diagnostica con una PE, es tener la capacidad de dar un pronóstico rápido que permita anticiparse a las necesidades y cuidados que la paciente va a requerir durante su estancia hospitalaria, haciendo uso de herramientas accesibles que no representen un alto costo adicional para el paciente ni para la institución. En este ámbito durante los últimos años se ha investigado

la relación neutrófilo linfocito como factor diagnóstico y pronóstico de gravedad dado que refleja la inflamación sistémica y la relación entre la respuesta inmune innata (neutrófilos) y adaptativa (linfocitos) (Goodman, Goodman, & Monk, 1995).

Los leucocitos circulantes maternos se activan en el embarazo y aún más en la preeclampsia. Todas las clases de leucocitos importantes, incluyendo neutrófilos, linfocitos, y monocitos se activan. Los lípidos secretados por la placenta activan los leucocitos que circulan por el espacio intervelloso. A medida que estos leucocitos activados re-entran en la circulación sistémica materna, podrían ser responsables de la disfunción vascular asociada con la preeclampsia. Los neutrófilos son por lo general la primera línea de defensa contra la infección en el sitio de una herida, pero como se ha informado en estudios recientes, los neutrófilos también se infiltran en el tejido vascular sistémico en mujeres con preeclampsia, lo que causa vascular inflamación. (Leik & Walsh, 2004)

La balanza de la angiogénesis y la inflamación sistémica se cree que juega un papel en la etiopatogenia de la PE. La etiología exacta de la enfermedad y las formas de distinguir entre los embarazos con preeclampsia y normales mediante el uso de marcadores asociados con estos factores no se habían determinado. La inflamación sistémica aumenta en los embarazos normales.

Se cree que la PE se desarrolla debido a una desregulación de las respuestas inflamatorias de tipo TH1 y TH2. Se ha informado de una respuesta exagerada materna vascular inflamatoria formada en la PE, y un importante papel de los neutrófilos en la respuesta inflamatoria. Debido a la inflamación sistemática en la PE, el recuento de neutrófilos es mayor en estos en comparación con las mujeres sanas embarazadas. Se ha demostrado un alto número de citoquinas proinflamatorias tales como IL 6 en casos de PE grave en los que la presión sangre

arterial fue mayor, así como el hecho de que el daño del órgano fue indicada por los parámetros clínicos y de laboratorio (Clark, Boswell, & Greer, 2010).

El índice neutrófilo/linfocito (NLR), definido como el recuento absoluto de neutro filos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos y con un algún grado de inflamación (la fisiopatología de la PE se basa en esto); su utilidad ha sido demostrado en pacientes críticos y algunas enfermedades neoplásicas.

El INL es el resultado de una respuesta inflamatoria que dispara la liberación de metabolitos del ácido araquidónico y de factores activadores de plaquetas que provocan neutrofilia mientras que, por otro lado, durante el estrés aumenta la secreción de cortisol lo que desemboca en linfopenia, es por eso que mientras mayor sea el proceso inflamatorio de base la diferencia entre neutrófilos y linfocitos también será mayor, reflejándose en un aumento del INL (Xharra et al., 2012).

A pesar de que el INL ha demostrado su utilidad como factor pronóstico en varias áreas principalmente oncológicas y cardiovasculares aún resulta ser un marcador poco estudiado en patologías abdominales agudas (Shimada, Takiguchi, Kainuma, Soda, & Ikeda, 2010).

1.6.5 Curvas ROC

Cuando los valores de la prueba diagnóstica siguen una escala cuantitativa, la sensibilidad y la especificidad varían según el punto de corte elegido para clasificar a la población como enferma o no enferma. En esta situación, una forma más global de conocer la exactitud de una prueba en el conjunto de puntos de corte es mediante el uso de curvas ROC (receiver operating characteristics o curvas de características operativas para el receptor). La curva ROC es un gráfico en el que en el eje de ordenadas se sitúa la sensibilidad (proporción de verdaderos

positivos) y en el eje de abscisas el complementario de la especificidad ($1 - \text{especificidad}$ o proporción de falsos positivos) (Pallás & Villa, 2012).

El área bajo la curva se define como la probabilidad de clasificar correctamente a un par de individuos, uno sano y otro enfermo, seleccionados al azar, al aplicarles la prueba, y es independiente de la prevalencia de la enfermedad (Pallás & Villa, 2012).

Cuando la prueba no tiene ningún poder de discriminación, es decir, se observan los mismos resultados en los individuos enfermos que en los sanos, la curva ROC está representada por la diagonal principal del gráfico (área bajo la curva igual a 0,5). Como norma general, si el área bajo la curva es mayor de 0,9, la prueba es muy exacta, mientras que valores comprendidos entre 0,7 y 0,9 indican una exactitud moderada. Los valores comprendidos entre 0,5 y 0,7 se corresponden con una exactitud baja (Pallás & Villa, 2012).

En definitiva, cuanto más próxima es una curva ROC a la esquina superior izquierda, más alta es la exactitud global de la prueba. La curva ROC facilita la elección del punto de corte (Pallás & Villa, 2012).

Los intervalos de confianza del área bajo la curva permiten efectuar comparaciones estadísticas entre distintas pruebas diagnósticas, siempre que se apliquen en la misma población y para responder a una misma duda diagnóstica (Pallás & Villa, 2012).

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1 Tipo de estudio

Este estudio fue de tipo descriptivo, transversal, de tipo pruebas diagnósticas y correlacional analítico (Pallás & Villa, 2012).

2.1.2 Áreas de Estudio

El estudio se realizó en Managua, Nicaragua. En el hospital Bertha calderón Roque el cual es de referencia nacional para patologías ginecológicas y obstétricas.

2.1.3 Período de Estudio

La información fue recolectada durante los meses de Julio a septiembre del año 2016

2.1.4 Universo

El universo estuvo constituido por embarazadas que asistieron al Hospital Bertha Calderón (HBCR), durante julio a septiembre del año 2016.

2.1.5 Tamaño de la muestra

Se tomó como muestra aquellas mujeres que se atendieron en el HBCR y que su expediente clínico estuvo completo, legible y cumplía con los criterios de selección

No se utilizó fórmula, el número fue obtenido por el total de expediente disponible que cumplían con los criterios del diseño del estudio y el cual fue redondeado a un número para obtener el mismo número para cada subgrupo.

Resultando un total de 45 mujeres: 15 PE moderada, 15 PE grave, 15 mujeres presuntamente sanas.

2.1.6 Selección de la muestra

El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia debido a que se tomaron los casos que estaban disponibles en ese momento.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión:

- ✓ Atención del parto realizada en el período en estudio. Datos legibles del expediente Clínico.
- ✓ Historia Clínica completa con más del 95 % de las variables en estudio. Con hoja de Biometría Hemática Completa original de laboratorio.
- ✓ Diagnóstico de preeclampsia realizado por el médico de base en base a normativa MINSA.

b) Criterios de exclusión:

- ✓ Enfermedades hematológicas
- ✓ Historia de ruptura de membranas, Infección de Vías Urinarias , o cualquier infección que podría alterar la RNL
- ✓ Enfermedades cardiovasculares , renal o hepáticas entre otras

2.1.7 Unidad de análisis

La unidad de análisis estuvo conformada por todos los expedientes clínicos de las embarazadas en estudio que cumplían con los criterios de selección.

2.1.8 Técnicas y procedimientos para la colecta de datos.

La fuente de información fue de tipo secundaria ya que fueron los expedientes clínicos, registrando los datos de las variables en estudio en una ficha de recolección de datos.

La técnica que se utilizó fue la revisión documental con el llenado del instrumento que se fue una ficha de recolección de datos la cual fue previamente validada.

Los datos fueron capturados en una base de datos diseñada mediante Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versión 22.0 de International Business Machines Corporation (IBM®).

2.1.10 Variables por objetivos

Antecedentes ginecobstétricos y características demográficas

- ✓ Edad materna
- ✓ Paridad
- ✓ Edad gestacional
- ✓ **Punto corte de RNL**
- ✓ **Correlación de RNL con grados de severidad de preeclampsia**
- ✓ RNL
- ✓ Proteinuria
- ✓ Presión arterial
- ✓ Preeclampsia moderada
- ✓ Preeclampsia grave

Utilidad diagnóstica de RNL en mujeres con preeclampsia.

- ✓ Sensibilidad
- ✓ Especificidad
- ✓ Valor predictivo positivo
- ✓ Valor predictivo negativo

- ✓ Cociente de probabilidad positivo
- ✓ Cociente de probabilidad negativo

Cruce de Variables

Edad – Paridad

RNL / Edad gestacional

/ Paridad

/ Edad gestacional

/ PE moderada

/ PE grave

/ Control sano

PE moderada / Sensibilidad

/ Especificidad

/ Valores predictivos

/ Razones de verosimilitud

PE grave / Sensibilidad

/ Especificidad

/ Valores predictivos

/ Razones de verosimilitud

2.1.11 Operacionalización de variable.

Nombre de la variable	Definición operacional	Indicador	Escala/Valor
Edad materna	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la valoración de la paciente	Años registrando en el expediente clínico	Valor Años Escala Menor de 20 años De 20 35 años Mayor de 35 años
Paridad	Número de hijos nacidos con más de 20 semanas de gestación	Número de hijos registrados en expediente	Valor Número Escala Primípara Multípara
Edad gestacional	Número de hijos nacidos Después de la semana 20 de gestación	Semanas de gestación según expediente clínico	Valor Números de semanas de gestación

Relación neutrófilo linfocito	Cociente de la división de N%/ L%	Calculo a partir de la primera BHC al hacer dx de PE obtenida del expediente clínico	Valor Cociente NL
-------------------------------	-----------------------------------	--	-------------------

Preeclampsia moderada	Definición según Norma Minsa 109 año 2013 (Ver marco teórico)	Diagnóstico del expediente clínico	Valor SI NO
-----------------------	---	------------------------------------	-------------

Preeclampsia severa	Definición según Norma Minsa 109 año 2013 (Ver marco teórico)	Diagnóstico del expediente clínico	Valor SI NO
---------------------	---	------------------------------------	-------------

Sensibilidad	Es la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la	$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$	Valor Porcentaje
--------------	--	--	------------------

Especificidad	Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir,	$\text{Especificidad} = \frac{FP}{FP + VP}$	Valor
---------------	---	---	-------

	la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo en otras palabras se puede		Porcentaje
Valor predictivo positivo	Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado Positivo en el test.	$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$	Valor Porcentaje
Valor predictivo negativo	Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.	$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$	Valor Porcentaje
Cociente de probabilidad positivo	Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos	$RV+ = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$	Valor Numero

Cociente de probabilidad negativo	Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma.	$RV- = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$	Valor Numero
Proteinuria	Presencia de proteínas en la orina según la definiciones de la norma MINSA 109 año 2013	Numero de cruces Cantidad de gramos	Valor Gramos Numero de cruces
Presion arterial	Cantidades de mmHg obtenida con tensiómetro	Mmhg	Valor cantidad de mmHg

2.1.12 Plan de análisis y procesamiento de la información

Para procesar los datos se construyó una Base en el Paquete Estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 22.0).

2.1.13 Gold estándar

Diagnóstico clínico según norma MINSA 109 año 2013 de Nicaragua

2.1.14 Plan de análisis

Descriptivo: se obtuvieron las frecuencias, porcentajes, porcentaje acumulado y medias de las variables demográficas y antecedentes ginecobstetricos de los pacientes, mediante el análisis univariado y la presentación en tablas de distribución de frecuencia y media.

En cuanto a la utilidad diagnóstica se calculó sensibilidad especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud con intervalo de confianza al 95 %.

Correlacionar: se calcularon curvas ROC con la determinación de ABC, valor de p (<0.05 se considera significativo) puntos de corte para preeclampsia moderada y severa.

Se realizó análisis ANOVA de un factor para determinar relación entre las media de la RNL y los diferentes grupo de individuos que conformaron el estudio (Control sano, Preeclampsia moderada y severa) se calculó el estadístico F para aceptar la relación y se considera aceptable con un valor significativo de $p < 0.05$.

2.1.15 Control de sesgo

Para la prevención del sesgo de información, se analizaron los datos provenientes del expediente clínico completos al menos en un 95% para las variables de estudio.

2.1.16 Consideraciones éticas

No se utilizaron nombres de individuos, ni se registraron en las fichas, no se extrajo ningún expediente del Hospital en estudio, así como la información obtenida fue única y exclusivamente con fines de estudio.

CAPITULO III. DESARROLLO

3.1 RESULTADOS

Durante el periodo de julio a septiembre 2016 se captaron 45 mujeres embarazadas que acudieron al Hospital Bertha Calderón Roque las cuales fueron elegidas de acuerdo a los criterios de selección para el estudio y quedaron divididas en tres grupos 15 embarazadas sanas 15 con preeclampsia moderada, y 15 embarazadas con preeclampsia severa.

Los principales resultados encontrados según objetivos del estudio fueron los siguientes:

3.1.1 Describir las características demográficas y antecedentes ginecobstetricos de la población de estudio. (Ver Anexo, Tablas, Tablas No. 1, 2 3, 4, 5 y 6)

Dentro del presente estudio la cantidad población total fue de 45 mujeres embarazadas. La edad predominante de las mujeres fue entre 21-30 años con un 53.3%, incluyendo mujeres embarazadas sin PE y con PE moderada y grave. La media de edad fue de 28. 65, con edad mínima de 18 y una máxima de 43 años.

En relación a la paridad, las primigestas predominaron con un 57.8, y las multigestas quedaron un 42.2 %. Las primigestas predominaron en el grupo de 21-30 años.

Con la edad gestacional, valor mínimo fue de 28 semanas, el máximo de 39. Y su media de 35.29, ésta predominó en las primigestas de mayor de 36 semanas con 15 individuos. Y se encontró en menor proporción en las multigestas de menos de 30 semanas con 2 individuos.

3.1.2 Definir el punto de corte de la RNL predictor de severidad en preeclampsia. (Ver Anexo, Tablas, Tablas No.6 y 7)

Se realizó curva ROC para para determinar el valor de corte de la RNL que predijera con mayor sensibilidad y especificidad la severidad de la preeclampsia donde se encontro los siguientes resultados.

Relación Neutrófilos-Linfocitos con preeclampsia moderada. El punto de corte definido de RNL con una sensibilidad del 93 % y especificidad del 50 % que predijo preeclampsia moderada en las embarazadas en estudio es de 4.05, con un área bajo la curva de (ABC) 0.66, IC: 0.50-0.83, P: 0.047. (Ver Anexo, Tablas, Curva ROC No.1)

Se identificó que una RNL mayor a 6.5 predijo preeclampsia severa en las embarazadas en estudio, área bajo la curva ROC (ABC) 0.77, IC: 0.62-0.93, P: 0.03, sensibilidad 53 %, especificidad 96 %. (Ver Anexo, Tablas, Curva ROC No.2)

3.1.3 Correlacionar la RNL con preeclampsia moderada y severa. (Ver Anexo, Tablas, Tablas No. 8, 9 y 10) esto se realizó mediante ANOVA de un factor Test de ANOVA (Ver Anexo, Tablas, Tablas 12 y 13)

Al correlacionar la RNL con la severidad de la preeclampsia se identificó diferencias estadísticamente significativas en las medias de RNL, en el grupo de mujeres embarazadas sin diagnóstico de preeclampsia n=15 se encontró que la media de RNL fue 3.11 ± 0.95 , IC: 2.58-3.64, en embarazadas con preeclampsia moderada n= 15 la media de RNL fue 5.20 ± 0.90 , IC: 4.69-5.70 y en mujeres con preeclampsia severa se encontró una media de RNL 6.07 ± 2.02 , IC: 4.94-7.19. ANOVA test (f: 17.71, P:0.0001).

3.1.4 Cuantificar el rendimiento diagnóstico de RNL para preeclampsia. (Ver Anexo, Tablas, Tablas No. 12)

El rendimiento diagnóstico de la RNL en preeclampsia fue: Sensibilidad 83.3% (IC 95%: 66.4% a 92.7%). La especificidad 80.0% (54.8% a 93.0%). El VPP 89.3% (72.8% a 96.3%). El VPN de 70.6% (IC 46.9% a 86.7%). La Proporción de falsos positivos 20% (IC 7 a 45.2)

%). Proporción de falsos negativos 16.7% (7.3 a 33.6%). La exactitud de la prueba 82.2% (68.7% a 90.7%). EL Odds ratio diagnóstico es de 20 (IC: 4.09 a 97.91).

3.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Las mujeres con preeclampsia estudiadas eran jóvenes, ya que el grupo de edad predominante estuvo entre los 21-30 años, datos que se asemejan con una investigación realizada de Toptas (2015) Asik (2015) Kalyoncuoglu (2015) Can, & Can (2015), en el cual la media de edad fue de para PE 29.4 ± 6.1 y para controles sanos 28.6 ± 6.4 .

En el grupo de edad anteriormente mencionado predominaron las primigestas con el 57.8 dato relacionado con el estudio de Kirbas et al. (2015) en el que predominaron este grupo. La edad gestacional media fue 35 semanas, la cual es similar a la encontrada por el estudio de Serin et al. (2015) en cual la media fue de 36 semanas.

La mayoría de los resultados relacionados con las características demográficas presentaron relación con los antecedentes de Serin et al. (2015), Kirbas et al (2015) y Serin et al. (2015).

Estudios previos han correlacionado la Relación Neutrófilos-Linfocitos con la severidad de la preeclampsia, en los cuales se ha encontrado que a medida que la severidad aumenta la relación Neutrófilos-Linfocitos tiende a aumentar su valor, por lo que se ha decidido identificar puntos de corte diseñando curvas ROC los cuales puedan predecir el grado de severidad de preeclampsia, donde se ha encontrado resultados estadísticamente significativos, encontrando como punto de corte de RNL 4.05 predictor de preeclampsia moderada con un área bajo la curva de 0.66, P: 0.04, estos datos se correlacionan con los resultados encontrados por Kirbas et al.(2015) quien identifico como punto de corte de RNL 4.01 como predictor de preeclampsia y difieren un poco con los datos de Kurtoglu et al.(2015) quien encontró un valor más alto de relación Neutrófilos-Linfocitos (RNL 4.4), puede que se deba a que este no distinguió el grado

de severidad, y solo lo utilizo para diferenciar embarazadas sanas de embarazadas con preeclampsia.

Un punto de corte de RNL 6.5 predijo preeclampsia severa en las embarazadas de este estudio, área bajo la curva ROC (ABC) 0.77, P: 0.03, datos que se correlacionan con estudios recientes quienes han identificado que a medida que la severidad de la preeclampsia aumenta el estado inflamatorio es mayor lo que condiciona mayor cantidad de neutrófilos circulantes con aumento de estrés en el organismo y consiguiente liberación de cortisol, hormona que causa linfopenia y por ende un menor conteo de linfocitos, Serin et al., identifico que un valor de RNL mayor a 6.5 se correlaciona con preeclampsia severa.

Las comparaciones múltiples de las medias de RNL con la severidad de la preeclampsia usando el método estadístico de ANOVA muestran que existen diferencias estadísticamente significativas, existiendo una correlación positiva en el aumento de la media de RNL con el grado de severidad de la preeclampsia (F: 17.71, P: 0.0001) por lo que se acepta la hipótesis de que mayor RNL mayor gravedad de la preeclampsia ya que el valor de P del estadístico F es menor a 0.05 y nos indica que el resultado no es producto del azar, esto presenta similitud con el estudio de Serin et al (2015) el cual también presento una relación positiva de RNL con preeclampsia.

En cuanto a los datos de la utilidad diagnóstica presento una sensibilidad de 83.3%, especificidad 80%, esto fue mayor en comparación de los estudios de Gezer et al. (2016) en el cual ambos valores dieron alrededor de 74%, en el estudio de Yavuzcan & Dilbaz (2014) se calculó la sensibilidad y especificidad individualmente para neutrófilos y linfocitos por separado obteniendo un resultado más bajo, como es de esperarse, ya que la sensibilidad y especificidad aumenta cuando se obtiene la relación de ambos.

En cuanto a otros cálculos estadístico para valorar la prueba diagnóstica, se obtuvieron los valores predictivos, positivo del 89.3% , lo que indica que este es el porcentaje probabilidad de padecer preeclampsia si se obtiene un resultado diagnóstico de la relación neutrófilo-linfocito, el cual es un valor alto; Mientras el valor predictivo Negativo fue del 70.6% e indica la probabilidad de que una embarazada con un resultado negativo a la prueba esté realmente sano, este valor obtenido es intermedio, pero esto se puede explicar por qué los valores predictivos depende de la prevalencia y en el estudio la muestra no es de gran tamaño por lo que se calcularon las razones de verosimilitud las cuales no dependen de la prevalencia los resultados.

Razones de verosimilitud; Positiva 4.17 esto es un resultado significativo ya que su intervalo de confianza no sobrepasa la unidad, indica cuantas veces aumenta la probabilidad de encontrar un valor de relación de neutrófilo linfocito diagnóstico en una embarazada que tenga preeclampsia en comparación con Una que no la tenga. La verosimilitud negativa fue de 0.21 este un indicador óptimo para descartar la característica y su intervalo de confianza es estadísticamente significativo. No hay otros estudios con los que se puedan comparar estos valores ya que en la revisión no se mencionaron, sin embargo son pruebas estadísticas importantes que en todo estudio de pruebas diagnósticas deben de calcularse.

Limitaciones del estudio

Se debe hacer el estudio en un número mayor de muestra para alcanzar una mayor precisión de los resultados y así se podrá reducir más los intervalos de confianza de las pruebas estadísticas utilizadas.

3.3 CONCLUSIONES

La relación neutrófilo linfocito tiene una adecuada utilidad como marcador diagnóstico de preeclampsia ya que presento valores de sensibilidad y especificidad por encima del 80 % , valores predictivos y cocientes de verosimilitud adecuados para una buena prueba diagnóstica. También presento una adecuado utilidad como marcador pronostico ya que la relación neutrófilo linfocito aumentaba conforme aumentaba la severidad de preeclampsia.

El grupo de edad que predominio fue el de 21-30 años, entre los antecedentes ginecobstetricos predominaron la primigestas y la edad gestacional media fue de 36 semanas de gestación.

El punto de corte de la relación neutrófilo linfocito con valor pronóstico para preeclampsia moderada fue 4.05 y para preeclampsia severa fue de 6.5.

Existe una correlación entre la relación neutrófilo linfocito y los grados de severidad de preeclampsia y embarazadas sanas.

3.4 RECOMENDACIONES

3.4.1 Al Hospital Bertha Calderón

Brindar capacitación sistemática a médicos residentes y médicos de base, acerca de la utilidad de la relación neutrófilo-linfocito, como marcador diagnóstico y pronóstico de preeclampsia basada en la literatura científica actualizada que brinde mayor nivel de evidencia científica, así como resultados de estudios realizados en el hospital, para que esta sea implementada en la práctica clínica por parte de éstos.

Realizar estudios posteriores acerca de la utilidad diagnóstica de la relación neutrófilo linfocito en preeclampsia con muestras de mayor tamaño.

3.4.2 Al Ministerio de Salud de Nicaragua

Dar capacitación a médicos de centros de salud y hospitales regionales que estén en relación con esta patología de base, acerca de la utilidad de la relación neutrófilo linfocito como marcador diagnóstico y pronóstico de preeclampsia basada, en la literatura científica actualizada, con buena evidencia y de estudios nacionales.

Continuar la actualización de las normativas que rigen la práctica médica en relación al diagnóstico de preeclampsia como es el caso de la normativa 109 *Protocolos para la atención de las complicaciones obstétricas*.

CAPÍTULO IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmad, S., & Ahmed, A. (2004). Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *J Biol Chem*, 95, 884-891.

Álvarez-Fernández, I., Prieto, B., & Álvarez, F.V. (2016). Preeclampsia. *Revista del Laboratorio Clínico*, 9(2), 81-89. doi: 10.1016/j.labcli.2016.04.002

Canzoneri, B., Lewis, D., & Groome, L. (2009). Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol*, 26(10), 729-732.

Clark, P., Boswell, F., & Greer, I. (2010). The neutrophil and PE. *Semin Reprod Endocrinol*, 16(10), 57-64.

Dekker, G., & Sibai, B. (1998). Etiology and pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 179(5), 1359-1370.

Espinoza, J. (2012). Uteroplacental ischemia in early- and late-onsetpre-eclampsia: A role for the fetus?. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40, 373-382. doi: 10.1002/uog.12280

Gezer, C., Ekin, A., Ertas, I.E., Ozeren, M., Solmaz, U., Mat, E., & Taner, C.E. (2016).

High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. *Ginekol Pol*, 87(6), 431-435. doi:

10.5603/GP.2016.0021

Ghulmiyyah L, S. B. (2012). Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin*

Perinatol, 36(1), 56-59. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011Gilbert, J., Ryan, M., LaMarca,

B., Sedeek, M., Murphy, S., & Granger, J. (2008).

Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: Linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294(2), H541-50. doi:

10.1152/ajpheart.01113.2007

Goodman, D., Goodman, C., & Monk, J. (1995). Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of inflammatory diseases. *Am Surg*, 61(3), 257-259.

Hutcheon JA, L. S., Joseph KS. (2011). Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 25(4), 391-403. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006

Jerkic M, Rivas-Elena J, Prieto M, Carrón R, Sanz-Rodríguez, & Pérez-Barriocanal F. (2004). Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation. *FASEB J.*, 18(3), 608-611. doi:10.1096/fj.03-0197fje

Kirbas, A., Ersoy, A. O., Daglar, K., Dikici, T., Biberoglu, E. H., Kirbas, O., & Danisman, N. (2015). Prediction of Preeclampsia by First Trimester Combined Test and Simple Complete Blood Count Parameters. *J Clin Diagn Res*, 9(11), QC20-23. doi: 10.7860/JCDR/2015/15397.6833

Kurtoglu, E., Kokcu, A., Celik, H., Tosun, M., & Malatyalioglu, E. (2015). May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 28(1), 97-99. doi: 10.3109/14767058.2014.905910

Laresgoiti-Servitje, E., Gómez-López, N., & Olson, D. (2010). An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Hum Reprod Update*, 16(5), 510-524. doi: 10.1093/humupd/dmq007

Leik, C. K., & Walsh, S. W. (2004). Neutrophils infiltrate resistance-sized vessels of subcutaneous fat in women with preeclampsia. *Hypertension*, 44(1), 72-77. doi: 10.1161/01.HYP.0000130483.83154.37

Mammaro, A., Cavaliere, A., Ermito, S., Dinatale, A., Pappalardo EM, Militello, M., & Pedata, R. (2009). Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenat Med.*, 3(1), 1-5. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279097/>

Ministerio de Salud. (2013). Normativa 109. Protocolos para la Atención de las complicaciones Obstétricas. Managua, Nicaragua: MINSA. Recuperado de <http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Direcci%C3%B3n-General-de-Regulaci%C3%B3n-Sanitaria/Normas-Protocolos-y-Manuales/Normas-2013/Normativa---109-Protocolos-para-la-Atenci%C3%B3n-de-las-Complicaciones-Obst%C3%A9tricas/>

Pallás, J. M. A., & Villa, J. J. (2012). Métodos de investigación clínica y epidemiológica: Madrid, España: Elsevier España S. A.

Roberts, J., & Cooper, D. (2013). Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*, 357(9249), 53-56. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03577-7

Serin, S., Avci, F., Ercan, O., Köstü, B., Bakacak, M., & Kıran, H. (2015). Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens*, 6(1), 22-25. doi: 10.1016/j.preghy.2016.01.005

Shimada, H., Takiguchi, N., Kainuma, O., Soda, H., & Ikeda, A. (2010). High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 13(3), 170-176. doi: 10.1007/s10120-010-0554-3

Venkatesha, S., Toporsian, M., Lam, C., Hanai, J., Mammoto, T., & Kim, Y.M. (2006). Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*, 12(6), 642-649. Doi: 10.1038/nm1429

Xharra, S., Gashi-Luci, L., Xharra, K., Veselaj, F., Bicaj, B., Sada, F., & Krasniqi, A. (2012). Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with

histopathology findings in acute appendicitis. *World Journal of Emergency Surgery*, 7(27).
doi:10.1186/1749-7922-7-27

Yavuzcan, A., Ustün, Y., Dilbaz, S., Ozdemir, I., Yildiz. E., Ozbilgeç, S., & Kumru, S. (2014). Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol*, 85(3), 197-203.

CAPITULO V. ANEXOS

INSTRUMENTO DERECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Utilidad diagnóstica y pronostica de la relación neutrófilos-linfocitos en mujeres con Preeclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque Managua, Nicaragua durante el período de junio-agosto de 2016.

Ficha No _____

I. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

1. Edad de la embarazada _____ años
2. Paridad _____
3. 3. Edad Gestacional _____ semanas

II. RELACIÓN NEUTRÓFILOS- LINFOCITOS.

4. Recuento de neutrófilos: _____ células/mc
5. Recuento de linfocitos: _____ células/mc
6. Relación neutrófilos / linfocitos : _____

III. PROTEINURIA, PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

7. Proteínas en orina: _____ mg/dL _____ mg/24 horas
8. Presión arterial sistólica: _____ mmHg
9. Presión arterial diastólica: _____ mmHg

IV. DIAGNÓSTICO DE LA EMBARAZADA

10. Embarazo normal Si No

11. Preeclampsia moderada Si No
12. Preeclampsia grave Si No

Tabla 1. *Edad de embarazadas incluidas en el estudio de utilidad diagnóstica y pronóstica de la relación neutrófilos-linfocitos para Preeclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque Managua, Nicaragua durante el período de junio- agosto de 2016*

Edad de la madre	Frecuencia	Porcentaje
Menos de 20 años	5	11.1
Entre 21 y 30 años	24	53.3
Más de 30 años	16	35.6
Total	45	100.0

Fuente: Expediente clínico

Media edad: 28.65 Rango: 18-43

Tabla 2. *Relación entre edad y paridad de embarazadas incluidas en el estudio de utilidad diagnóstica y pronóstica de la relación neutrófilos-linfocitos para Preeclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque Managua, Nicaragua durante el período de junio- agosto de 2016*

Edad embarazada	Primigesta		Multigesta		Total	
	No	%	No	%	No	%
Menor de 21 años	3	60.0	2	40.0	5	100.0
Entre 21 y 30 años	15	62.5	9	37.5	24	100.0
Más de 30 años	8	50.0	8	50.0	16	100.0
Total	26	57.8	19	42.2	45	100.0

Fuente: Expediente clínico

Tabla 3. *Relación entre edad gestacional y NLR de embarazadas incluidas en el estudio de utilidad diagnóstica y pronóstica de la relación neutrófilos-linfocitos para Preeclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque Managua, Nicaragua durante el período de junio- agosto de 2016*

Edad Gestacional	NLR menor 3.99		NLR de 4 a más		Total	
	No	%	No	%	No	%
Menor o 30 SG.	1		4		5	100.0
Entre 31 y 35 SG.	1		12		13	100.0
Más de 35 años	14		13		27	100.0
Total	16		29		45	100.0

Fuente: Matriz de datos obtenida del expediente clínico

Media Edad Gestacional: 35.29 D.E: Rango: 28-39 sem.

Tabla 4. *Relación entre paridad y NLR de embarazadas incluidas en el estudio de utilidad diagnóstica y pronóstica de la relación neutrófilos-linfocitos para Preeclampsia en el Hospital Bertha Calderón Roque Managua, Nicaragua durante el período de junio- agosto de 2016*

Paridad	NLR menor 3.99		NLR de 4 a más		Total	
	No	%	No	%	No	%
Primigesta	9		17		26	100.0
Múltipara	7		12		19	100.0
Total	16		29		45	100.0

Fuente: Matriz de datos obtenida del expediente clínico

Tabla 5. Embarazadas diagnosticadas con Pre-eclampsia Moderada y Grave, atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016.

		Preclampsia Grave		Total
		Sí	No	
Preclampsia Moderada	Si	0	15	15
	No	15	15	30
Total		15	30	45

Fuente: Expediente Clínico.

Tabla 6. *Pre-eclampsia moderada con el Índice Neutrófilo-Linfocito, en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016.*

		Preeclampsia moderada		Total
		Sí	No	
NLR	≤ 3.99	1	15	16
	≥ 4.00	14	15	29
Total		15	30	45

Fuente: Expediente Clínico.

Tabla 7. *Pre-eclampsia grave con el Índice Neutrófilo-Linfocito, en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016.*

		Preeclampsia severa		Total
		Si	No	
NLR	≤ 3.99	3	13	16
	≥ 4.00	12	17	29
Total		15	30	45

Fuente: Expediente Clínico.

Tabla 8. *Presión Arterial Sistólica con Índice Neutrófilo-Linfocito, de mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016.*

		NLR		Total
		≤ 3.99	≥ 4.00	
PA Sistólica	120	8	2	10
	125	4	1	5
	140	0	7	7
	145	0	4	4
	150	1	3	4
	160	2	7	9
	165	1	5	6
	Total	16	29	45

Fuente: Expediente Clínico

Tabla 9. *Presión Arterial Diastólica con Índice Neutrófilo-Linfocito, de mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016.*

		NLR		Total
		≤ 3.99	≥ 4.00	
PA Diastólica	80	7	1	8
	85	5	2	7
	90	0	5	5
	100	0	6	6
	105	1	3	4
	110	1	4	5
	115	1	6	7
	120	1	2	3
Total		16	29	45

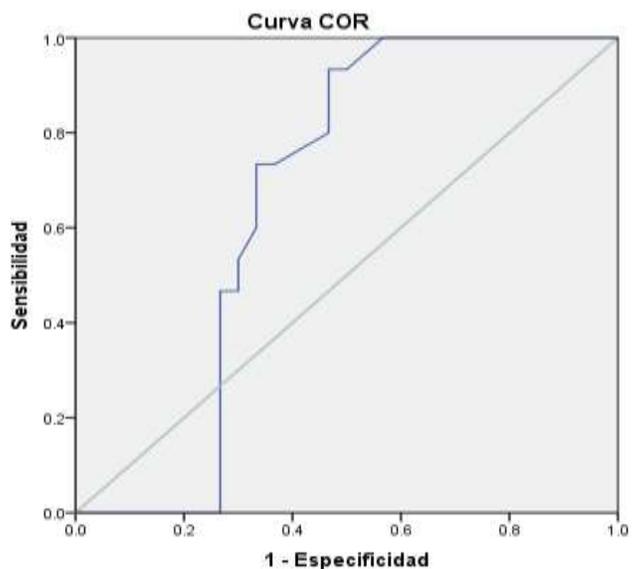
Fuente: Expediente Clínico.

Tabla 10. *Proteinuria e Índice Neutrófilo-Linfocito en mujeres embarazadas, atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016*

		NLR		Total
		≤ 3.99	≥ 4.00	
Proteinuria	*	3	19	22
	**	1	3	4
	***	0	4	4
	No cruces	12	3	15
Total		16	29	45

Fuente: Expediente Clínico.

Curva ROC N°1. *Relación Neutrófilos-Linfocitos con Pre-eclampsia moderada en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016.*



ABC: 0.66
 P: 0.047
 IC: 0.50-0.83
 Punto de corte RNL: 4.05
 Sensibilidad: 93 %
 Especificidad: 50 %

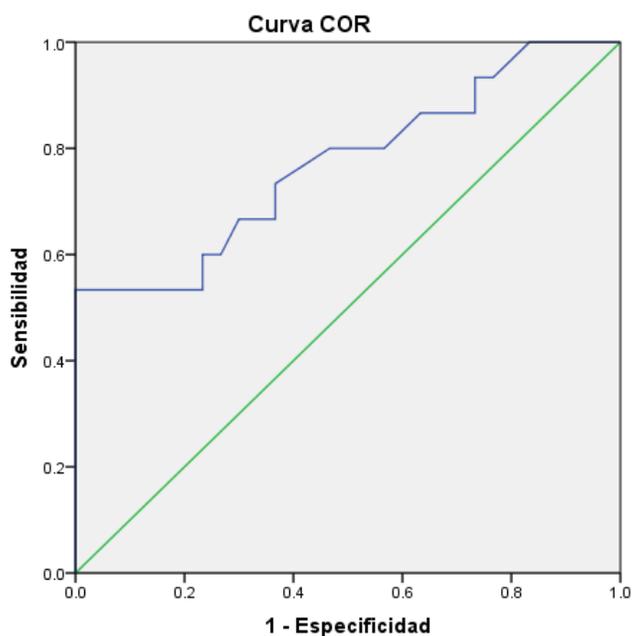
Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva

Punto de Corte	Sensibilidad	1-Especificidad
4.05	0.933	0.467
4.15	0.867	0.467

Fuente: Análisis estadístico de la ficha de información.

Curva ROC N°2. Relación Neutrófilos-Linfocitos con Pre-eclampsia grave en mujeres embarazadas, atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016.



ABC: 0.77
 P: 0.03
 IC: 0.62-0.93
 Punto de corte RNL: 6.5
 Sensibilidad: 53 %
 Especificidad: 96 %

Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva		
Punto de corte	Sensibilidad	1-Especificidad
6.4	0.533	0.067
6.7	0.533	0.000

Fuente: Análisis estadístico de la información.

	CARACTERÍSTICA EVALUADA		
	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL
	(Prueba de referencia +)	(Prueba de referencia -)	
PRUEBA DIAGNÓSTICA +	25	3	28
PRUEBA DIAGNÓSTICA -	5	12	17
	30	15	45

Tabla 11. *Contingencia para evaluación de la prueba diagnóstica del Índice Neutrófilo-Linfocito como marcador diagnóstico de mujeres embarazadas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016*

		IC al 95%	
Sensibilidad	83.3%	66.4%	a 92.7%
Especificidad	80.0%	54.8%	a 93.0%
Valor predictivo positivo	89.3%	72.8%	a 96.3%
Valor predictivo negativo	70.6%	46.9%	a 86.7%
Proporción de falsos positivos	20.0%	7.0%	a 45.2%
Proporción de falsos negativos	16.7%	7.3%	a 33.6%
Exactitud	82.2%	68.7%	a 90.7%
<i>Odds ratio</i> diagnóstica	20.00	4.09	a 97.91
Índice J de Youden	0.6		
CPP o LR(+)	4.17	1.50	a 11.61
CPN o LR(-)	0.21	0.09	a 0.47
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	66.7%		

Fuente: Análisis estadístico de la ficha de recolección de la información.

Tabla 12. ANOVA e Índice Neutrófilo-Linfocito según gravedad de la Pre-eclampsia, en mujeres embarazadas, atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016.

	N	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza del 95% para la media	
				Límite inferior	Límite superior
Sano	15	3.11	0.95	2.58	3.64
Preeclapmsia moderada	15	5.20	0.90	4.69	5.70
Preeclampsia severa	15	6.07	2.02	4.94	7.19
Total	45	4.79	1.85	4.23	5.35

Fuente: Análisis estadístico de la ficha de recolección de la información

Tabla 13. ANOVA e Índice Neutrófilo-Linfocito según gravedad de la Pre-eclampsia, en mujeres embarazadas, atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque, julio-septiembre 2016.

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	P
Entre grupos	69.06	2	34.53	17.71	0.0001
Dentro de grupos	81.82	42	1.95		
Total	150.95	44			

Fuente: Análisis estadístico de la ficha de recolección de la información