

# Índice Neutrófilos/Linfocitos

## en pacientes gestantes con preeclampsia del Hospital General de Latacunga, Ecuador

*Neutrophil/Lymphocyte ratio in pregnant patients with preeclampsia from the Hospital General de Latacunga, Ecuador*

Bárbara Ochoa Sánchez, MD<sup>1</sup>\*, Russo Lozano, MD<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2520-1867>, Cristóbal Espinoza Díaz, MD<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Patricia Moreta Supe, MD<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3078-4390>, David Rodríguez Becerra, MD<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5195-4248>, Carla Trujillo Cando, MD<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6732-1496>, María Valle Córdova, MD<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5992-2726>, Rita Soxo Suárez, MD<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9447-5933>, Andrea Paucar Gavilanes, MD<sup>1</sup>\* <https://orcid.org/0000-0002-2049-4373>, Karen Barragán Arias, MD<sup>1</sup>\* <https://orcid.org/0000-0003-1424-6776>, Vanessa Barzallo Puebla, MD<sup>1</sup>\* <https://orcid.org/0000-0003-0091-1309>, Washington Vargas Vargas, MD<sup>1</sup>\* <https://orcid.org/0000-0002-7738-3332>

<sup>1</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto de investigación: "Epidemiología perinatal, neonatal y materna en América Latina y el Caribe".

\*Autor de correspondencia: Bárbara Ochoa Sánchez, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Teléfono: 0995367206 Correo electrónico: barbaraocchoa295@gmail.com

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar el Índice Neutrófilos/Linfocitos (INL) como predictor de preeclampsia en pacientes gestantes del Hospital General de Latacunga, Ecuador

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, caso control en pacientes ingresadas con diagnóstico de preeclampsia en el mencionado hospital, durante el periodo comprendido entre enero a junio de 2018. La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo probabilístico intencional, obteniéndose una muestra final de 110 pacientes preeclámplicas y al menos 1 paciente control. A todas se les realizó hematología completa y el INL se clasificó en bajo (<4,1) y alto (≥4,1).

**Resultados:** En total se evaluaron 110 pacientes con preeclampsia y 177 pacientes controles, las pacientes con preeclampsia mostraron una mayor frecuencia de parto por cesárea, nuliparidad y antecedente de preeclampsia, así como un mayor promedio de edad, semanas de edad gestacional, conteo de neutrófilos e INL (normotensas: 3±0,4 vs preeclámplicas: 4,9±1,2). Al clasificar el INL, se observó una sensibilidad: 83,6%; especificidad: 83,1%; Valor Predictivo Positivo: 75,4%; Valor Predictivo Negativo: 89,1% para el diagnóstico de preeclampsia. **Conclusión:** El INL es un biomarcador inflamatorio que se encuentra más elevado en gestantes con preeclampsia en comparación con las normotensas, además muestra altos valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de preeclampsia en gestantes ingresadas del Hospital General de Latacunga, Ecuador.

**Palabras clave:** neutrófilos, linfocitos, preeclampsia, inflamación, diagnóstico.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) as a predictor of pre-eclampsia in pregnant patients of the Hospital General de Latacunga, Ecuador.

**Materials and methods:** An observational, analytical, control case study was carried out in patients with pre-eclampsia diagnosis admitted in the mentioned hospital, during the period January to June 2018. The sample selection was made by an intentional sampling, obtaining a final sample of 110 pre-eclampsic patients and at least 1 control patient. All of them had a complete hematology and the LNR was classified as low (<4.1) and high (≥4.1).

**Results:** In total, 110 patients with pre-eclampsia and 177 control patients were evaluated. Patients with pre-eclampsia showed a higher frequency of cesarean delivery, nulliparity, and a history of pre-eclampsia, as well as a higher overall age, weeks of gestational age, neutrophil count, and NLR (normotensive: 3±0.4 vs pre-eclampsic: 4.9±1.2). When classifying the NLR, it was observed a sensitivity: 83.6%; specificity: 83.1%; Positive Predictive Value: 75.4%; Negative Predictive Value: 89.1% for the diagnosis of pre-eclampsia.

**Conclusion:** NLR is an inflammatory biomarker that is higher in pregnant women with pre-eclampsia compared to normotensive patients, and it also shows high sensitivity and specificity values for pre-eclampsia diagnosis in pregnant women admitted to the Hospital General de Latacunga, Ecuador.

**Keywords:** neutrophils, lymphocytes, preeclampsia, inflammation, diagnosis.

Los trastornos hipertensivos en el embarazo producen una alta tasa de morbilidad y mortalidad materno-fetal en todo el mundo, la preeclampsia es uno de los trastornos hipertensivos con mayor frecuencia según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 10% de embarazadas sufren de este síndrome en Latinoamérica, ocasionando más del 20% de las muertes maternas<sup>1</sup>. De acuerdo a cifras del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador, la preeclampsia es la primera causa de mortalidad materna en nuestro país<sup>2</sup>.

Fisiopatológicamente, durante la preeclampsia existe hipoperfusión placentaria que genera estrés oxidativo además de activación del factor de transcripción NF-kB fundamental en la respuesta inflamatoria, de esta manera coexiste el estrés oxidativo y la inflamación. Asimismo, el trofoblasto necrótico origina la activación de las células endoteliales gracias a la acción de la Interleucina 6 (IL-6), con liberación a la circulación materna de partículas del sincitiotrofoblasto que junto con los leucocitos y monocitos producen una mayor cantidad de citocinas proinflamatorias<sup>3</sup>. En este sentido, los neutrófilos activados forman parte de la respuesta inflamatoria exacerbada en el sistema vascular de las mujeres con preeclampsia, el aumento del número de neutrófilos y la disminución de los linfocitos suprimen la acción de las células natural killer, conllevando a la progresión del daño tisular<sup>4</sup>.

Basado en estos mecanismos, el Índice Neutrófilos/Linfocitos (INL) representa la activación de la cascada inflamatoria, siendo un marcador inflamatorio relacionado a la fisiopatología de la preeclampsia y según algunos reportes podría emplearse como un biomarcador predictivo de esta patología, además de ser económico, sencillo y que sólo requeriría la medición de una biometría hemática<sup>5</sup>.

En Ecuador y especialmente en nuestra localidad Latacunga, la preeclampsia es una enfermedad frecuente en las mujeres embarazadas atendidas en las áreas de gineco-obstetricia de nuestros centros asistenciales, que causa graves complicaciones y mortalidad<sup>6-12</sup> por lo que es necesario realizar un diagnóstico oportuno. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar el Índice Neutrófilos/Linfocitos como predictor de preeclampsia en pacientes gestantes del Hospital General de Latacunga, Ecuador.

## Materiales y métodos

### Diseño de estudio y selección de la muestra

Se realizó un estudio observacional, analítico, caso control en pacientes ingresadas con diagnóstico de preeclampsia en el Hospital General Latacunga, durante el periodo comprendido entre enero a junio de 2018. La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo probabilístico intencional, obteniéndose una muestra final de 110 pacientes gestantes preeclámplicas y al menos 1 paciente control que cumplirían con los criterios de inclusión: embarazo mayor de 20 semanas de edad gestacional y que aceptara formar parte del

estudio. Fueron excluidas pacientes con hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, insuficiencia renal, disfunción hepática, lupus eritematoso sistémico, cardiopatías, alteraciones de la glándula tiroideas, infección activa local o sistémica, hipertensión gestacional, hipertensión arterial crónica sobreañadida con preeclampsia y que no aceptara participar en el estudio.

### Evaluación clínica y de laboratorio

A todas las pacientes se les realizó una historia clínica completa, previa autorización mediante un consentimiento informado, las variables empleadas en este estudio fueron edad, edad gestacional, antecedente personal de preeclampsia, número de partos y el tipo de parto durante este ingreso. El diagnóstico de preeclampsia se realizó basado en la presión arterial (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, en 2 mediciones con 6 horas de diferencia tras la semana 20 de gestación sin hipertensión previa, así como la presencia de proteinuria  $\geq 300$  mg/dL en mediciones orina durante 24 horas<sup>13</sup>.

Desde el punto de vista de análisis de laboratorio, durante el ingreso hospitalario a cada paciente se le extrajo 5 mL de sangre de la región antecubital con una jeringa desechable, siendo recolectada en un tubo con anticoagulante EDTA para determinación de conteo de glóbulos blancos. La hematología completa se procesó mediante el método de citometría de flujo a través de un autoanalizador Mindray BC300. El INL se clasificó en bajo ( $< 4,1$ ) y alto ( $\geq 4,1$ )<sup>14</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. La normalidad de las variables cuantitativas se determinó mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov, aquellas con distribución normal se expresaron en Medias  $\pm$  Desviación Estándar y aquellas con distribución no normal fueron expresadas en Medianas (Rango). Los datos fueron analizados en el programa SPSS versión 20.

La sensibilidad se determinó mediante la ecuación:  $\text{Sensibilidad} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$ ; donde, VP: Verdadero positivo y FN: Falso Negativo. La especificidad se calculó mediante la ecuación:  $\text{Especificidad} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$ ; donde, VN: Verdadero negativo y FP: Falso Positivo. El cálculo del valor predictivo positivo (VPP) se calculó con la ecuación:  $\text{VPP} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP})$ ; donde, VPP: Verdadero predictivo positivo, VP: Verdadero positivo y FP: Falso positivo. El cálculo del valor predictivo negativo (VPN) se calculó con la ecuación:  $\text{VPN} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN})$ ; donde, VPN: Verdadero predictivo negativo, VN: Verdadero negativo, FN: Falso negativo.

## Resultados

En total se evaluaron 110 pacientes con preeclampsia y 177 pacientes controles, entre las características clínicas el parto por cesárea fue más frecuente en las pacientes preeclámplicas [Controles: 23% (n=41) vs Pacientes con preeclampsia: 46% (n=51)], en cuanto a la paridad, las primíparas tuvieron mayor frecuencia de preeclampsia [Controles: 40% (n=71) vs

Pacientes con preeclampsia: 52% (n=57)], y el antecedente de preeclampsia también mostró diferencias en los porcentajes [Controles: 1% (n=2) vs Pacientes con preeclampsia: 9% (n=10)], las pacientes con preeclampsia además mostraron un mayor promedio de edad, semanas de edad gestacional, conteo de neutrófilos e INL (Tabla 1).

**Tabla 1. Características clínicas de las gestantes hospitalizadas según presencia de preeclampsia. Hospital General Latacunga, 2018.**

	Sin Preeclampsia		Con Preeclampsia	
	n	%	n	%
<b>Tipo de parto</b>				
Cefalo-Vaginal	136	77	59	54
Cesárea	41	23	51	46
<b>Paridad</b>				
Primípara	71	40	57	52
Múltipara	53	30	48	44
Gran Múltipara	53	30	5	4
<b>Preeclampsia anterior</b>				
No	175	99	100	91
Si	2	1	10	9
<b>Edad (años) Mediana (rango)</b>	21	(13-43)	23	(14-44)
<b>Edad Gestacional (semanas) Mediana (rango)</b>	37,9	(30-41,6)	38,4	(31-41,5)
<b>Conteo de neutrófilos (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) Media±DE</b>	6,5	0,9	7,6	0,6
<b>Conteo de linfocitos (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) Media±DE</b>	2,5	0,8	1,6	0,4
<b>Índice neutrófilos/linfocitos Media±DE</b>	3,0	0,4	4,9	1,2
<b>Total</b>	177	100	110	100

DE: Desviación Estándar

La Tabla 2 muestra la distribución de pacientes según la presencia de preeclampsia y el INL, el cual muestra una sensibilidad: 83,6%; especificidad: 83,1%; VPP: 75,4%; VPN: 89,1%.

**Tabla 2. Sensibilidad y Especificidad del Índice Neutrófilos/Linfocitos para preeclampsia. Hospital General Latacunga, 2018.**

	Sin Preeclampsia		Con Preeclampsia		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Índice Neutrófilos/Linfocitos</b>						
<4,1	147	83,1	18	16,4	165	57,5
≥4,1	30	16,9	92	83,6	122	42,5
<b>Total</b>	177	100	110	100	187	100

Sensibilidad: 83,6%

Especificidad: 83,1%

Valor Predictivo Positivo: 75,4%

Valor Predictivo Negativo: 89,1%

## Discusión

Este análisis caso control muestra la capacidad diagnóstica del INL para preeclampsia en pacientes gestantes del Hospital General de Latacunga durante el año 2018, un motivo frecuente de morbi-mortalidad en nuestra localidad cuya identificación temprana permitiría un abordaje diagnóstico terapéutico oportuno.

Inicialmente es importante mencionar que las gestantes preeclámpicas mostraron una mayor frecuencia de parto por cesárea, madres nulíparas y antecedente de preeclampsia, mientras que la edad materna y la edad gestacional no fue diferente a la mostrada por las gestantes sanas. Estos hallazgos difieren de los mostrados por Campo y Rangel en un reporte caso control en la Clínica Universitaria Colombia, que evidenció únicamente diferencias en la edad gestacional entre gestantes sanas y enfermas<sup>15</sup>.

Al evaluar los valores del INL, al igual que en nuestro estudio numerosos reportes han demostrado un promedio superior en gestantes con preeclampsia, Kurtoglu et al., reportaron un valor de 4,7 (1,1-39,6) en este grupo en una población de Turquía<sup>16</sup>; mientras que Gogoi et al., mostraron un valor de 6,8±7,6 en gestantes de India<sup>17</sup>. Por su parte, los resultados evidenciados en el estudio en la Clínica Universitaria Colombia<sup>15</sup> y los mostrados por Mannaerts et al., en una población belga, no muestran diferencias en los promedios de INL entre preeclámpicas y gestantes sanas, este último específicamente en mediciones antes de las 20 semanas de gestación<sup>18</sup>.

En cuanto a la capacidad diagnóstica del INL para preeclampsia, empleando un punto de corte de 4,1 los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron similares a los mostrados por Oylumlu et al.<sup>14</sup>, en un estudio caso control en pacientes de Turquía con un punto de corte igual (>4,1). Mientras que Huaman en un reporte retrospectivo en gestantes peruanas, utilizando un punto de corte para INL de 4 observó valores de sensibilidad (95,45%), especificidad (98,0%) y predictivos (positivo: 97,67%; negativo: 96,15%) más elevados<sup>19</sup>. Por otra parte, Reyna-Villasmil et al.<sup>20</sup>, en un análisis caso control de gestantes de Maracaibo (Venezuela) determinaron un punto de corte de INL más bajo<sup>3,4</sup> con valores de sensibilidad (92,2%), especificidad (87,8%) y valores predictivos (positivo: 88,3%; negativo: 91,9%) también más altos.

Estos hallazgos podrían estar relacionados al potencial papel que juegan los neutrófilos en los fenómenos de inflamación y disfunción vascular característicos de la preeclampsia, asociado a una mayor secreción de citocinas, especies reactivas de oxígeno y tromboxano<sup>21</sup>. De hecho, el INL ya ha sido relacionado al pronóstico de condiciones clínicas que cursan con inflamación de bajo grado como las enfermedades vasculares y distintos tipos de cáncer<sup>15,16</sup>. En este sentido, Zheng et al.<sup>24</sup>, han mostrado en un reciente meta-análisis que incluyó 7 estudios que evaluaron la precisión diagnóstica para preeclampsia del INL, una alta sensibilidad, pero baja especificidad de este biomarcador. No obstante, entre los es-

tudios incluidos no se encontraron análisis de Latinoamérica, una región donde las pruebas diagnósticas a bajo costo son esenciales debido a las dificultades económicas existentes.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el diseño transversal que imposibilita establecer causalidad entre el INL y la presencia de preeclampsia, la ausencia de evaluación de otras características epidemiológicas en los grupos de gestantes evaluadas y la determinación de un punto de corte propio para nuestra región; aspectos que deben ser considerados en próximas investigaciones.

## Conclusión

El INL es un biomarcador inflamatorio que se encuentra más elevado en gestantes con preeclampsia en comparación con las normotensas, además muestra altos valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de preeclampsia en gestantes ingresadas del Hospital General de Latacunga, Ecuador. Por lo cual podría constituir una herramienta para la identificación de estas pacientes o ser incluido en sus criterios diagnósticos.

## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y eclampsia [Internet]. 2014 [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2yakygw>
2. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Principales Causas de Muerte Materna Ecuador. Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones [Internet]. 2011 [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/1o6OlsJ>
3. Gómez L. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2014;60(4):321-32.
4. Taylor EB, Sasser JM. Natural killer cells and T lymphocytes in pregnancy and pre-eclampsia. Clin Sci. 15 de diciembre de 2017;131(24):2911-7.
5. Camacho K, Ventura E, Zárate A, Hernández M. Utilidad de los biomarcadores séricos involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia como predictores tempranos de diagnóstico. Perinatología y Reproducción Humana. 2018;32(1):39-42.
6. Allauca Cali A, Bermudez V, Rojas J. Complicaciones obstetricas y perinatales en embarazadas con diabetes gestacional, pre-eclampsia severa o ambas, en el Hospital Enrique C. Sotomayor, Guayaquil - Ecuador. Diabetes Internacional. 2014;6(1):1-9.
7. Espinoza Diaz CI, Neira Borja JE, Morocho Zambrano A de los Á, Falconez Cobeña KA, Freire Wong ME, Córdova Vivas MP, et al. Características clínicas y complicaciones asociadas a preeclampsia y eclampsia en pacientes del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos. Latinoamericana de Hipertensión. 2019;14(2):201-4.
8. Guamán Cajilema JP, Padilla Ortiz AA. Utilidad de la microalbuminuria en la detección precoz de preeclampsia. Latinoamericana de Hipertensión. 2017;12(5):104-8.
9. López Abril AC, Cordero Jaramillo C, Salazar Torres ZK, Ochoa Bravo AC, Espinosa Martin L, Aspiazu Hinostriza KA, et al. Validación de la hiperuricemia para predicción de preeclampsia. AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2018;37(3):314-8.
10. Quezada Galindo JL, Garay García LM, Molina Merchán AA, Auquilla Guzmán RB, Cárdenas Ramones DR, Montero Cárdenas MJ, et al. Trastornos hipertensivos y utilidad del score MAMÁ y score MACAS en gestantes mestizas y de etnia SHUAR. AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019;38(3):325-32.
11. Solís Vilacrés E, Añez RJ, Rojas J, Bermúdez V. Factores de riesgo neonatal en pacientes preeclámpicas en Maternidad Enrique C. Sotomayor. Síndrome Cardiometabólico. 2014;4(1):1-9.
12. Vélez R, Solís Villacrés E, Bermúdez V, Jiménez Abad ME, Espinoza Díaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, et al. Punto de corte de circunferencia braquial media: importancia obstétrica y neonatal. Latinoamericana de Hipertensión. 2017;12(4):141-8.
13. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gynecol. enero de 2002;99(1):159-67.
14. Oylumlu M, Ozler A, Yıldız A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, et al. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. Clin Exp Hypertens. 2014;36(7):503-7.
15. Campo J, Rangel V. Índices Neutrófilos/Linfocitos y Plaquetas/Linfocitos como Predictores de Preeclampsia en la Clínica Universitaria Colombia. Protocolo de investigación para el título de Especialista en Ginecología y Obstetricia. Bogotá; 2018.
16. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med. enero de 2015;28(1):97-9.
17. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. enero de 2019;144(1):16-20.
18. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 3 de mayo de 2019;32(9):1412-9.
19. Huaman M. Valor predictivo del índice neutrófilo/linfocito en preeclampsia en el Hospital Regional de Ayacucho Septiembre – Diciembre 2017. Tesis para optar al título profesional de: Médico Cirujano. [Perú]: Universidad Nacional del Altiplano - Puno; 2017.
20. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D. Utilidad diagnóstica de la relación neutrófilos/linfocitos en embarazadas con preeclampsia. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología. 2018;83(3):257 – 265.
21. Bachawaty T, Washington S, Walsh S. Neutrophil expression of cyclooxygenase 2 in preeclampsia. Reprod Sci. 2010;17(5):465-70.
22. Yu S, Arima H, Bertmar C, Clarke S, Herkes G, Krause M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. J Neurol Sci. 2018;387:115-8.
23. Guthrie G, Charles K, Campbell S, Roxburgh D, Horgan P, McMillan D, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;88(1):218–30.
24. Zheng W, Zhan J, Chen A, Ma H, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine. 2019;98(51):e18496.