

Artículo de Investigación

Utilidad diagnóstica de la relación neutrófilos/linfocitos en embarazadas con preeclampsia.

Eduardo Reyna-Villasmil ^{1,a}, Jorly Mejia-Montilla ^{1,b}, Nadia Reyna-Villasmil ^{1,c}, Duly Torres-Cepeda ^{1,d}, Andreina Fernández-Ramírez ^{1,e}.

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. VENEZUELA.

^aEspecialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela.

^bDocente de la Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

^cDocente de la Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

^dEspecialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela.

^eDocente de la Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

RESUMEN

OBJETIVO: Establecer la utilidad diagnóstica de la relación neutrófilos/linfocitos en embarazadas con preeclampsia.

MÉTODOS: Se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Se seleccionó un total de 180 embarazadas. Se incluyeron 90 preeclámpticas como grupo de estudio (grupo A) y un grupo de control seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similares al grupo de estudio, que consistió en 90 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Se determinaron las características generales, valores de la relación neutrófilos/linfocitos y eficacia diagnóstica.

RESULTADOS: Las pacientes del grupo A presentaron valores significativamente más altos de leucocitos y neutrófilos comparado con las pacientes del grupo B ($p < 0,05$). Por otra parte, las pacientes del grupo A presentaron valores más bajos de linfocitos comparado con las pacientes del grupo B ($p < 0,001$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la relación neutrófilos/linfocitos entre las pacientes del grupo A ($4,0 \pm 1,3$) comparado con las pacientes del grupo B ($2,9 \pm 0,9$; $p < 0,001$). Un valor de corte de la relación neutrófilos/linfocitos de 3,4 presentó un valor por debajo de la curva de 0,96, sensibilidad del 92,2%, especificidad del 87,8%, valor predictivo positivo del 88,3% y valor predictivo negativo del 91,9%, con una exactitud diagnóstica del 90,0%.

CONCLUSIÓN: La relación neutrófilos/linfocitos es una herramienta útil en el diagnóstico de preeclampsia, ya que las pacientes con el síndrome presentan concentraciones significativamente más elevadas que las embarazadas controles normotensas.

PALABRAS CLAVE: Relación neutrófilos/linfocitos; Preeclampsia; Diagnóstico; Embarazo.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To establish the diagnostic utility of the neutrophil/lymphocyte ratio in pregnant women with preeclampsia.

METHODS: A case-control study was conducted at the Central Hospital "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. A total of 180 pregnant women were selected. We included 90 preeclamptic patients as a study group (group A) and a control group selected for having age and body mass index similar to the study group, which consisted of 90 healthy normotensive pregnant women (group B). The general characteristics, values of the neutrophil/lymphocyte ratio and diagnostic efficacy were determined.

RESULTS: Patients in group A had significantly higher values of leukocytes and neutrophils compared to patients in group B ($p < 0.05$). On the other hand, patients in group A had lower lymphocyte values compared to patients in group B ($p < 0.001$). Statistically significant differences were found in the neutrophil/lymphocyte ratio between patients in group A (4.0 ± 1.3) compared with patients in group B (2.9 ± 0.9 , $p < 0.001$). A cut-off value of the neutrophil/lymphocyte ratio of 3.4 showed a value under the curve of 0.96, sensitivity of 92.2%, specificity of 87.8%, positive predictive value of 88.3% and negative predictive value of 91.9%, with a diagnostic accuracy of 90.0%.

CONCLUSION: The neutrophil/lymphocyte ratio is a useful tool in the diagnosis of preeclampsia, since the patients with the syndrome have significantly higher concentrations than the normotensive controls.

KEYWORDS: Neutrophil/lymphocyte ratio; Preeclampsia; Diagnosis; Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno que afecta 4 - 6% de todos los embarazos ¹. Aunque los mecanismos responsables de su etiología no se han definido claramente, la inflamación, disfunción endotelial, angiogénesis, placentación inapropiada, estrés oxidativo, factores inmunológicos y genéticos son componentes esenciales para el desarrollo del síndrome ².

Aunque la preeclampsia es exclusiva del embarazo en humanos, comparte características fisiopatológicas y factores de riesgo (hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad) con los trastornos cardiovasculares en adultos. La disfunción endotelial y la inflamación son mecanismos importantes para el inicio y desarrollo de ambas condiciones ³. Además, los cambios inmunes son fundamentales en la aparición y desarrollo del síndrome hipertensivo del embarazo. Se ha sugerido que la activación excesiva y respuesta inmunológica exagerada por parte de neutrófilos y linfocitos producen liberación de citoquinas inflamatorias y auto-anticuerpos que conducen a inflamación y disfunción endotelial ⁴.

Además de los probables efectos individuales de neutrófilos y linfocitos en la preeclampsia, la relación de neutrófilos/linfocitos (RNL) ha sido propuesta como un nuevo indicador de aumento de la inflamación sistémica. Su valor predictivo y pronóstico se ha demostrado en varias enfermedades cardiovasculares, como hipertensión, severidad de la enfermedad cardíaca coronaria, mortalidad a largo plazo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria y mortalidad cardíaca en

pacientes con enfermedad arterial coronaria estable ^{5,6}.

La RNL se ha utilizado para predecir el desarrollo y la severidad de la preeclampsia. Sin embargo, hasta el momento, existen resultados controversiales y contradictorios sobre su capacidad de discriminación y diagnóstico en embarazadas con signos y síntomas establecidos del síndrome ⁷. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue establecer la utilidad de la relación neutrófilos/linfocitos en el diagnóstico de preeclampsia.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles entre enero del 2014 y febrero del 2017 que incluyó mujeres con embarazos simples que fueron atendidas en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Se seleccionó un total de 180 embarazadas de las cuales 90 preeclámpticas fueron seleccionadas como casos (grupo A), las cuales fueron seleccionadas en forma aleatoria y consecutiva para compararlo con un grupo control que fue seleccionado por tener edad materna e índice de masa corporal al momento de la selección similar al grupo de estudio y consistió en 90 embarazadas normotensas sanas (grupo B).

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto

(circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardíaca, hematológicas, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre y en las que hayan utilizado medicamentos que alteren la concentración de plaquetas (por ejemplo, antihipertensivos, expansores plasmáticos). También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se definió como presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más, o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 horas, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con un manguito de 14 centímetros. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mm de Hg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Se recolectaron 10 ml de sangre de la vena antecubital en todas las pacientes de ambos grupos para realizar una única determinación al momento del ingreso y antes de la atención del parto e inicio de cualquier tratamiento médico. Estas muestras se colocaron en un tubo de vidrio seco, estéril y almacenado a temperatura ambiente y protegidos de la luz ultravioleta. Posteriormente fueron centrifugados a 1600 rpm por 10 minutos y separados en alícuotas y se almacenaron a -70° C hasta el momento del análisis.

Las mediciones de hemoglobina y plaquetas se realizaron utilizando un analizador cuantitativo automático de hematología LH75 (Beckman Coulter Inc®, EE.UU.). Las concentraciones séricas de ácido úrico y creatinina también se determinaron por espectrofotometría con un kit comercial (DiaSys

Diagnostic Systems®, Alemania) con una sensibilidad de 0,01 mg/dL y 0,1 mg/dL, respectivamente. La proteinuria se determinó en una muestra de orina de 24 h y se almacenó a -20° C. Los valores se determinaron por medio de una prueba turbidimétrica (Raichem®, EE.UU.). Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron menores del 5 y el 7%, respectivamente.

Las concentraciones de aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa se midieron por el método de espectrofotometría usando kits comerciales (DiaSys Diagnostic Systems®, Alemania) con sensibilidad de 4 UI/L y 2 UI/L, respectivamente. Los recuentos totales y diferenciales de leucocitos se midieron utilizando un analizador de hematología automático Abbott Cell-Dyn 3700 (Abbott Laboratory®, EE.UU.). Se usaron recuentos absolutos (células $\times 10^3$ /mL) de células en los análisis. La RNL fue determinada utilizando estos valores.

Los datos se presentan como valores promedios \pm desviación estándar. Se verificó la normalidad de los datos antes del análisis estadístico utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones de las variables continuas entre los dos grupos distribuidas normalmente se compararon usando la prueba t para muestras no relacionadas, mientras que la prueba U de Mann-Whitney se utilizó para aquellas variables con distribución diferente a la normal. Se utilizó la prueba de Pearson o Spearman, dependiendo de la distribución de los datos, para establecer la correlación entre la presión arterial, valores de los parámetros de laboratorio y peso del recién nacido con los valores la RNL. El valor de corte óptimo de la RNL para discriminar entre los grupos de casos y controles se realizó por el análisis del área bajo la curva de la función operador-respuesta como la suma máxima de sensibilidad y especificidad para una prueba significativa. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo se calcularon para el mejor valor de corte. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Las características de las preeclámpticas (grupo A) y las embarazadas normotensas (grupo B) se muestran en la tabla 1. En el grupo de pacientes en el grupo A se diagnosticaron 59 pacientes (64,8%) con preeclampsia leve y 31 pacientes (34,4%) con preeclampsia grave. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad

materna, edad gestacional al momento del parto e índice de masa corporal materno ($p = ns$), pero si encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y peso del recién nacido ($p < 0,001$).

En la tabla 2 se muestran los valores de laboratorio de cada uno de los grupos. Las concentraciones de hemoglobina, plaquetas, transaminasas, creatinina, ácido úrico y proteinuria fueron significativamente más altas en las pacientes del grupo A comparado con las pacientes del grupo B ($p < 0,001$). Las pacientes del grupo A presentaron valores significativamente más altos de leucocitos ($9,8 \pm 1,7 \times 10^3/\text{mL}$) y neutrófilos ($7,7 \pm 1,5 \times 10^3/\text{mL}$) comparado con las pacientes del grupo B ($9,3 \pm 1,4 \times 10^3/\text{mL}$ y $6,5 \pm 1,2 \times 10^3/\text{mL}$, respectivamente; $p < 0,05$). Por otra parte, las pacientes del grupo A presentaron valores más bajos de linfocitos ($2,0 \pm 0,5 \times 10^3/\text{mL}$) comparado con las pacientes del grupo B ($2,4 \pm 0,5 \times 10^3/\text{mL}$; $p < 0,001$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la RNL entre las pacientes del grupo A ($4,0 \pm 1,3$) y las pacientes del grupo B ($2,9 \pm 0,9$; $p < 0,001$; figura 1).

Al correlacionar los valores de la RNL con los valores de presión arterial, se observaron correlaciones significativas con los valores de presión arterial sistólica y diastólica en forma global ($p < 0,05$). Sin embargo, no se encontró correlación con la presión arterial sistólica y diastólica en cada uno de los grupos de forma individual ($p = ns$). Tampoco mostraron correlaciones significativas con ninguno de los otros parámetros de laboratorio en las preeclámpicas ($p = ns$). No se encontraron correlaciones significativas con el peso del recién nacido en ninguno de los dos grupos (para el grupo de casos $r = -0,076$ y para el grupo control $r = 0,042$; $p = ns$ para ambos).

Al analizar la capacidad del valor de corte de 3,4 para la RNL en el diagnóstico de preeclampsia (figura 2) se observó que el área bajo la curva fue de 0,97 (intervalo de confianza [IC] del 95%; 0,94 - 0,98) con sensibilidad del 92,2 (IC del 95%; 84,8 - 96,2), especificidad del 87,8% (IC del 95%; 79,4 - 93,0), valor predictivo positivo del 88,3% (IC del 95%; 80,2 - 93,3%) y valor predictivo negativo del 91,9% (IC del 95%; 84,1 - 96,0%). La relación de probabilidad positiva fue de 7,545 (IC del 95%; 4,464 - 13,281) y la relación de probabilidad negativa fue de 0,088 (IC del 95%; 0,043 - 0,173). La exactitud diagnóstica de la prueba fue de 90,0%.

DISCUSIÓN

Los resultados de la investigación demuestran que los valores de la RNL pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la preeclampsia, ya que tienen una buena capacidad de discriminación. Un mayor número de neutrófilos circulantes y una disminución de los linfocitos son indicadores de riesgo de eventos cardiovasculares⁸. La utilidad propuesta de los valores de RNL elevados es que combina la capacidad de predicción de dos subtipos de leucocitos en un único factor de riesgo⁹.

El embarazo es una condición inflamatoria controlada. La activación inflamatoria fisiológica que ocurre en el embarazo normal aumenta de manera excesiva en la preeclampsia. Las anomalías más aceptadas en la fisiopatología de la preeclampsia incluyen disfunción endotelial, alteración de la angiogénesis e inflamación de bajo grado. El aumento de las concentraciones de citoquinas pro-inflamatorias produce generación de radicales libre y estrés oxidativo, llevando a lesión endotelial¹⁰. Se ha sugerido que varios factores, incluidos activación de las células inflamatorias y posibles cambios inmunológicos, en los que tanto neutrófilos como linfocitos participan, liberando citoquinas y auto-anticuerpos¹¹. Existe evidencia que algunos marcadores de respuesta inflamatoria sistémica obtenidos de muestras rutinarias de hematología en sangre periférica, como la RNL, tienen valor pronóstico y predictivo en enfermedades benignas y malignas, como neoplasias ginecológicas y enfermedades inflamatorias en las que se observan alteraciones del conteo de células inmunes^{12,13}.

Los leucocitos circulantes maternos se activan en el embarazo y su actividad es aún mayor en la preeclampsia¹⁴. Por lo tanto, estas células activadas podrían ser responsables de la disfunción vascular asociada al síndrome¹⁵. Los macrófagos en la placa aterosclerótica tienen un papel como células espumosas, mientras que los linfocitos son parte del sistema inmune adaptativo produciendo anticuerpos¹⁶. Los neutrófilos son la primera línea de defensa contra la infección en el sitio de la lesión, pero también infiltran el tejido vascular sistémico en preeclámpicas, causando inflamación vascular⁷. En las preeclámpicas es probable que se activen en el espacio intervelloso al estar expuestos a lípidos oxidados secretados por la placenta¹⁷. Además, los neutrófilos obtenidos de preeclámpicas expresan significativamente más ciclooxigenasa-2, que regula la liberación de tromboxano, factor de necrosis

tumoral alfa y superóxido, que los aquellos obtenidos de mujeres embarazadas normotensas o mujeres sanas no embarazadas ¹⁸. Sin embargo, los mecanismos responsables de estos cambios no se conocen completamente ¹⁹.

Canzoneri y cols. ²⁰ encontraron que el recuento total de leucocitos aumentó significativamente en las preeclámpticas severas en comparación con preeclámpticas leves y embarazadas normales. Ese aumento en el recuento total de leucocitos se debió principalmente al aumento en el número de neutrófilos. Se ha informado que el número de neutrófilos aumenta 2,5 veces a las 30 semanas de gestación durante el embarazo normal y aumenta aún más en las preeclámpticas, sin diferencias significativas en recuentos de monocitos y basófilos, acompañado de disminución del recuento absoluto de linfocitos comparado con las embarazadas sin complicaciones ²¹. Este aumento en el número de neutrófilos durante el embarazo puede ser el resultado del aumento de las concentraciones de factores estimulantes de colonias y de ácido araquidónico circulante ^{22,23}.

Se ha considerado que la RNL podría ser un marcador para predecir la aparición y severidad de la preeclampsia. Aunque esta investigación demostró que su determinación puede tener utilidad diagnóstica, otros estudios han reportado resultados contrarios ^{7,24-28}. Dos estudios previos ^{25,27} encontraron que el valor de la RNL era más alta en las preeclámpticas comparado con los controles, pero no encontraron diferencias significativas entre los grupos. Estos resultados fueron contrarios a los resultados de la presente investigación. Otras investigaciones han demostrado que la RNL en preeclámpticas era significativamente mayor comparado con los controles ^{24,26,28}. De igual forma, existe evidencia que demuestra que los valores podrían predecir la gravedad de la enfermedad ²⁶. También se ha sugerido que el aumento del valor de RNL en las preeclámpticas representa un predictor independiente de la severidad de la enfermedad ²⁸.

Existe evidencia que propone a la RNL como un factor pronóstico de los trastornos cardiovasculares, ya que las diferencias significativas en el aumento de esta relación se asocian con mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular ²⁹. Por esta razón, se considera que este marcador hematológico económico y no invasivo puede ser importante para la evaluación del riesgo y el diagnóstico en las preeclámpticas, al igual que un factor pronóstico enfermedades cardiovasculares futuras. Se deben

realizar nuevas investigaciones para establecer el papel de la RNL en otras condiciones inflamatorias del embarazo.

CONCLUSIÓN

Los resultados de la investigación sugieren que la relación neutrófilos/linfocitos es una herramienta útil en el diagnóstico de preeclampsia, ya que las pacientes con el síndrome presentan concentraciones significativamente más elevadas del valor absoluto de neutrófilos y linfocitos comparado con las embarazadas controles normotensas.

REFERENCIAS

1. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res.* 2017; 40(4): 305-310.
2. Lin S, Leonard D, Co MA, Mukhopadhyay D, Giri B, Perger L, et al. Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health. *Transl Res.* 2015; 165(4): 449-463.
3. Harrington RA. Targeting inflammation in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(12): 1197-1198.
4. Taylor EB, Sasser JM. Natural killer cells and T lymphocytes in pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2017; 131(24): 2911-2917.
5. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, Kapp KS, et al. The elevated preoperative derived neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in breast cancer patients. *Tumour Biol.* 2016; 37(1): 361-368.
6. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, Templeton AJ, Früh M. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer.* 2017; 111: 176-181.
7. Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, et al. New inflammatory markers in pre-

- eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens*. 2014; 36(7): 503-507.
8. Kithcart AP, Libby P. Unfriendly fire from neutrophils promiscuously potentiates cardiovascular inflammation. *Circ Res*. 2017; 121(9): 1029-1031.
 9. 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: 115-118.
 10. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr*. 2016; 27(2): 71-78.
 11. Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation*. 2014; 21(1): 4-14.
 12. Uysal HB, Dağlı B, Akgüllü C, Avcil M, Zencir C, Ayhan M, et al. Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(6): 1093-1100.
 13. Polat M, Senol T, Ozkaya E, Ogurlu Pakay G, Cikman MS, Konukcu B, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios increase in ovarian tumors in the presence of frank stromal invasion. *Clin Transl Oncol*. 2016; 18(5): 457-463.
 14. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, Naccasha N, Yoon BH, Maymon E, et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185(4): 792-797.
 15. Szpera-Gozdziejewicz A, Breborowicz GH. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014; 19: 734-746.
 16. Shah TJ, Walsh SW. Activation of NF-kappaB and expression of COX-2 in association with neutrophil infiltration in systemic vascular tissue of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(1): 48.e1-8.
 17. Wu F, Tian FJ, Lin Y, Xu WM. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 76(4): 258-271.
 18. Bachawaty T, Washington SL, Walsh SW. Neutrophil expression of cyclooxygenase 2 in preeclampsia. *Reprod Sci*. 2010; 17(5): 465-470.
 19. Darmochwal-Kolarz D, Saito S, Tabarkiewicz J, Kolarz B, Rolinski J, Leszczynska-Gorzela B, et al. Apoptosis signaling is altered in CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T regulatory lymphocytes in pre-eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2012; 13(6): 6548-6560.
 20. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2009; 26(10): 729-732.
 21. Lurie S, Frenkel E, Tuvbin Y. Comparison of the differential distribution of leukocytes in preeclampsia versus uncomplicated pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1998; 45(4): 229-231.
 22. Hayashi M, Ohkura T, Inaba N. Elevation of serum macrophage colony-stimulating factor before the clinical manifestations of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(5): 1356-1360.
 23. Ogburn PL Jr, Williams PP, Johnson SB, Holman RT. Serum arachidonic acid levels in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 148(1): 5-9.
 24. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K, Dikici T, Biberoglu EH, Kirbas O, Danisman N. Prediction of preeclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(11): QC20-QC23.
 25. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2017; 7: 29-32.
 26. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens*. 2016; 6(1): 22-25.
-

27. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014; 85(3): 197-203.
28. Cakmak HA, Dincgez Cakmak B, Abide Yayla C, Inci Coskun E, Erturk M, Keles I. Assessment of relationships between novel inflammatory markers and presence and severity of preeclampsia: Epicardial fat thickness, pentraxin-3, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Hypertens Pregnancy.* 2017; 36(3): 233-239.
29. Yan W, Liu C, Li R, Mu Y, Jia Q, He K. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting adverse events in elderly patients with chronic heart failure. *Int Heart J.* 2016; 57(5): 615-621.

Tabla 2. Características de laboratorio.

Promedio +/- desviación estándar	GRUPO A Casos (n = 90)	GRUPO B Controles (n = 90)	p
Hemoglobina, g/dL	11,1 +/- 1,5	10,3 +/- 1,3	< 0,001
Plaquetas, x10 ³ /mm ³	174,6 +/- 40,1	252,1 +/- 30,3	< 0,001
Aspartatoaminotransferasa, UI/L	90,0 +/- 29,0	22,7 +/- 7,7	< 0,001
Alaninoaminotransferasa, UI/l	107,6 +/- 34,6	27,9 +/- 5,4	< 0,001
Creatinina, mg/dL	0,9 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	< 0,001
Ácido úrico, mg/dL	5,0 +/- 0,6	3,4 +/- 0,3	< 0,001
Proteinuria en 24 horas, g	3,95 +/- 0,59	0,15 +/- 0,02	< 0,001
Deshidrogenasa láctica, UI/L	523,9 +/- 131,7	241,0 +/- 76,3	< 0,001
Leucocitos, x 10 ³ /mL	9,8 +/- 1,7	9,3 +/- 1,4	0,0326
Neutrófilos, x 10 ³ /mL	7,7 +/- 1,5	6,5 +/- 1,2	< 0,001
Linfocitos, x 10 ³ /mL	2,0 +/- 0,5	2,4 +/- 0,5	< 0,001
Relación Neutrófilos / Linfocitos	4,0 +/- 1,3	2,9 +/- 0,9	< 0,001

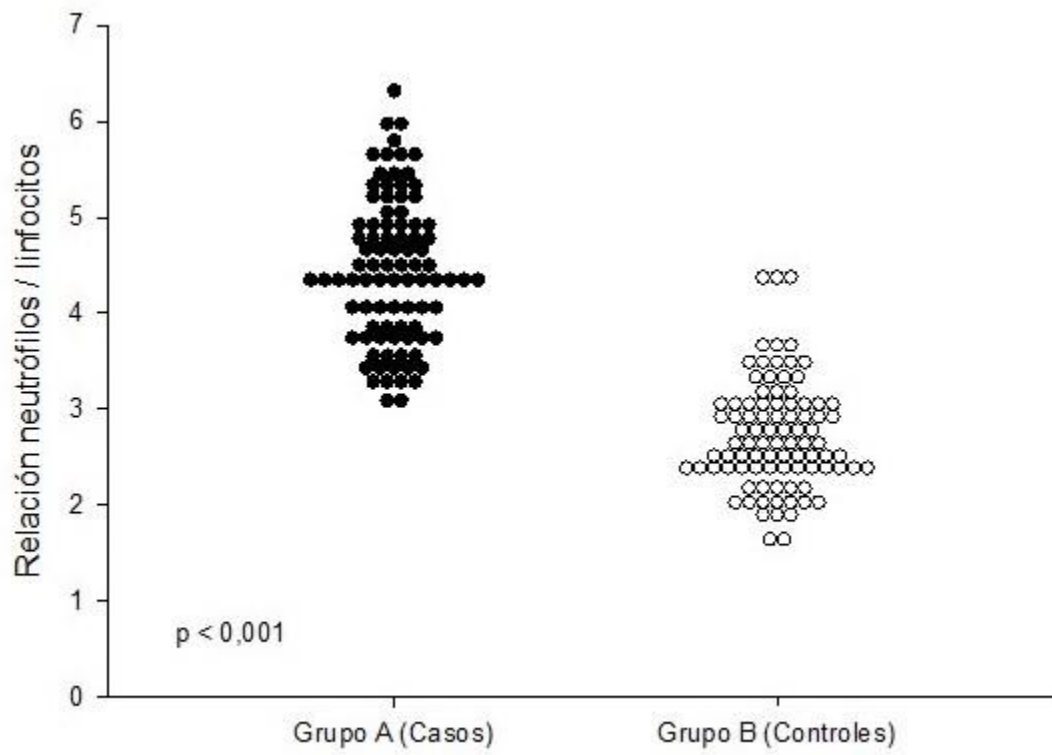
Figura 1. Valores de la relación neutrófilos/linfocitos en cada uno de los grupos de estudio.

Figura 2. Curva operador-receptor de la relación neutrófilos/linfocitos para el diagnóstico de preeclampsia.