



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROLACTINA CON EL  
ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:  
DRA. GABRIELA SPÍNOLA QUEZADA

ASESOR:  
DR. SEBASTIÁN CARRANZA LIRA



CIUDAD DE MÉXICO

DIPLOMACIÓN OPORTUNA AGOSTO 2021

GRADUACIÓN FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS**

Por medio de la presente informamos que la **Dra. Gabriela Spínola Quezada**, residente de la especialidad en Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis "**Correlación de las concentraciones de prolactina con el índice neutrófilos/linfocitos**", con **número de registro institucional R-2020-3606-046**. Por lo que otorgamos autorización para su presentación y defensa de la misma.

---

**Dr. Oscar Moreno Álvarez**

Director General

Unidad Médica de Alta Especialidad

UMAЕ, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer**

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dr. Sebastián Carranza Lira**

Asesor

Jefe de la División de Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

## ÍNDICE

Antecedentes científicos.....	8
Planteamiento del problema .....	18
Justificación .....	19
Objetivos.....	20
Hipótesis.....	21
Tipo de estudio.....	22
Material y métodos .....	22
Análisis estadístico .....	25
Resultados .....	27
Discusión.....	28
Conclusiones .....	29
Referencias .....	30
Anexos .....	34

## **Agradecimientos**

A mis padres, Alejandro y Josefina, cuando se trata de agradecer el amor, los valores, el impulso, la motivación, el cuidado, la protección, los desvelos y el sacrificio que han tenido para mí, las palabras se evaporan, solo siento una gran emoción y un profundo agradecimiento a Dios de tenerlos a ustedes como padres, gracias por corregirme cuando era necesario, por ayudarme, consolarme en momentos de tristeza, ser mis amigos en las buenas y en las malas y a llenarme de fortaleza. No hay manera que pueda expresar el infinito agradecimiento que pongo hacia ustedes por todo lo hermoso que me han dado, a realizar mis sueños, lograr mis más grandes metas y que no quede duda que todo lo que me han enseñado a lo largo de la vida lo aplicaré para ser mejor persona.

A mi novio, Héctor de la Mora, gracias por compartir grandes momentos a mi lado, por el tiempo compartido, por sacarme sonrisas, por los tiernos abrazos, por hacerme espacio en tu corazón, cada día es un nuevo capítulo y tengo la dicha de tenerte a mi lado, ya que sin ti hubiera sido imposible este camino, gracias por tus consejos, por tu enseñanza como médico, por esos momentos de relajación que me regalaste para liberar mi estrés, para no darme por vencida y seguir luchando por mis anhelos. Eres un gran ejemplo a seguir.

Quiero agradecer a mis compañeros, y algunos que considero mis amigos durante estos cuatro años, con quienes pasamos momentos difíciles, con quien aprendí cosas importantes como trabajar en equipo, levantarnos el ánimo, ser solidarios, vivir y disfrutar todas aquellas experiencias en el hospital, sobrevivir juntos de una pandemia, lo que no nos destruye nos hace más fuertes, espero que no dejemos que esa semilla de amistad que cultivamos juntos por todo este tiempo llegue a marchitarse.

A mi asesor de tesis, Dr. Sebastián Carranza, ya que sin su ayuda no hubiera obtenido este logro tan especial. Gracias por sembrar buenas ideas en mi proyecto que los años lograrán hacerlas florecer en mi corazón.

Por último, quiero agradecer a mi casa el Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, a los directores y maestros, por todos los momentos que pasamos juntos y tengan presente que no los olvidaré, porque gracias a ustedes tuve la oportunidad de tener una excelente formación como Ginecóloga y Obstetra, aprender a tener empatía con el sufrimiento y a su vez alegría de las pacientes ya que gracias a ellas me han proporcionado las herramientas necesarias, como un libro abierto, para entender la práctica clínica diaria y aprender lo que actualmente me ha llevado a obtener este título.

## **Resumen**

**Introducción:** La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica que se sintetiza y secreta en células especializadas de la glándula pituitaria anterior. Se han informado concentraciones elevadas de PRL en las fases activas de varias enfermedades inflamatorias, incluido el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Behcet y otras enfermedades autoinmunes.

**Objetivo:** Correlacionar las concentraciones de PRL con el índice neutrófilos/linfocitos (INL).

**Material y Métodos:** Es un estudio comparativo, retrospectivo. En este estudio se calculó el INL en todas las pacientes y el resultado se correlacionó con las concentraciones de PRL.

**Análisis estadístico:** Los resultados se reportaron con medianas e intervalos, se realizó prueba U de Mann-Whitney y análisis de correlación de Spearman. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Asimismo se calculó razón de momios.

**Resultados:** Se captaron 625 pacientes, 543 con concentraciones normales de PRL (Grupo 1) y 82 con concentraciones elevadas de PRL (Grupo 2). Al comparar el INL entre los grupos este fue significativamente mayor en el grupo con hiperprolactinemia,  $p < 0.030$ .

**Conclusión:** El INL correlacionó con las concentraciones de PRL y el INL fue mayor en aquellas con concentraciones elevadas de prolactina.

**Palabras clave:** índice neutrófilos/linfocitos, inflamación, prolactina.

## **Summary**

**Introduction:** Prolactin (PRL) is a polypeptide hormone that is synthesized and secreted in specialized cells of the anterior pituitary gland. Elevated PRL levels have been reported in the active stages of several inflammatory diseases, including systemic lupus erythematosus, Behcet's disease, and other autoimmune diseases.

**Objective:** To correlate PRL levels with the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR).

**Material and Methods:** It is a comparative, retrospective study. In this study, the NLR was calculated in all patients and the result was correlated with prolactin levels.

**Statistical analysis:** Results were reported with medians and intervals, Mann-Whitney U test and Spearman correlation analysis were done. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated. Also odds-ratio was calculated.

**Results:** 625 patients were recruited, 543 with normal PRL levels (Group 1) and 82 with elevated PRL levels (Group 2). When comparing NLR this was significantly greater in the hyperprolactinemia group  $p < 0.030$ .

**Conclusion:** The NLR correlated with PRL levels and the NLR was greater in those with higher prolactin levels.

**Key words:** neutrophil/lymphocyte ratio, inflammation, prolactin.

## **Antecedentes científicos**

### **PROLACTINA. GENERALIDADES**

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica sintetizada principalmente por las células lactotropas de la adenohipófisis, consta de 199 aminoácidos con una masa molecular de 23,000 Da. Además de su acción reguladora de la secreción láctea, la PRL modula múltiples funciones en el organismo que pueden agruparse en grandes categorías: balance hídrico y electrolítico, crecimiento y desarrollo, endocrino y metabólico, cerebro y conducta, reproducción e inmunorregulación y protección.<sup>1</sup>

En cuanto a su estructura génica los genes que codifican la PRL provienen del gen humano de la PRL, el cual se localiza en el cromosoma 6. Algunos casos de hiperprolactinemia se han detectado formas de “macro PRL”, que consisten en complejos formados por la molécula de PRL unida a inmunoglobulina G. Tanto la fosforilación como la glicosilación disminuyen su actividad biológica, su capacidad de interacción con su receptor y su inmunorreactividad.<sup>1</sup>

### **SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LA PRL**

El lugar principal de síntesis y secreción de la PRL son las células lactotropas, también llamadas mamotropas, de la adenohipófisis que representan entre el 20 y el 50% de las células de esta glándula. Ontogénicamente, las células lactotropas junto con las somatótropas y tirotropas proceden del linaje Pit-1 de las células hipofisarias. La morfología de estas células varía entre poliédrica y oval, estando distribuidas en la región latero ventral del lóbulo anterior, formando una banda adyacente al lóbulo intermedio de la hipófisis. En términos de funcionalidad, la población de células lactotropas presenta una cierta heterogeneidad: las células localizadas en la zona más externa del lóbulo anterior responden mejor a la TRH (hormona liberadora de tirotrópina), mientras que la respuesta a la dopamina es mayor en las células localizadas en la región más cercana al lóbulo

intermedio.<sup>2</sup> La regulación de la síntesis y secreción de PRL por los linfocitos es diferente a la de la hipófisis y dado que estas células expresan receptores de dopamina, puede que esta esté implicada en su regulación. De hecho la administración de bromocriptina, agonista de la dopamina, que interacciona con los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2), disminuye sus concentraciones en linfocitos.<sup>3</sup>

## **FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA PRL**

### **REPRODUCCIÓN**

La PRL juega un importante papel en el desarrollo morfológico y funcional de la glándula mamaria, así como en la actividad secretora del cuerpo lúteo, afectando por tanto a las funciones reproductoras de los mamíferos.<sup>4</sup>

### **LACTANCIA**

La glándula mamaria se desarrolla en tres grandes etapas, la mamogénesis o crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria, la lactogénesis o síntesis de la leche, y la galactogénesis o proceso funcional de la secreción láctea. Los estrógenos, los adrenocorticoides y la hormona de crecimiento (GH) son necesarios para el desarrollo puberal de la glándula mamaria, y los estrógenos, progesterona y las hormonas lactógeno placentarias (PRL y lactógeno-placentaria) durante la gestación.<sup>5</sup>

### **RESPUESTA INMUNE**

La PRL es un mediador común de la red inmunoneuroendocrina, donde los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico se comunican entre sí. La PRL juega un papel importante en la regulación de las respuestas inmunes humorales y celulares en estados fisiológicos y patológicos, tales como enfermedades autoinmunes.<sup>6</sup>

La cuestión sigue siendo el papel de la PRL hipofisaria y linfocítica en la respuesta inmunitaria. Es interesante observar que la expresión génica de PRL hipofisaria, la PRL sérica bioensayable, la PRL sérica inmunoensayable y el número de linfocitos se elevan durante el rechazo agudo de aloinjertos de piel en ratones. La administración de bromocriptina, un agonista del receptor D2, o suero anti linfocítico disminuye las concentraciones circulantes de PRL en los animales injertados y prolonga la supervivencia del injerto. Debido a que la bromocriptina tiene poco efecto directo sobre la secreción de PRL linfocítica, estos datos sugieren que la PRL hipofisaria puede modular la elaboración de PRL linfocítica y que la supresión de PRL hipofisaria es, por tanto, un requisito para la supervivencia del injerto.<sup>1</sup>

La PRL es una citocina que parece estimular tanto la inmunidad celular como la humoral. Sus receptores se expresan en una gran variedad de células inmunes, incluyendo macrófagos, monocitos, linfocitos, granulocitos, células asesinas naturales y células epiteliales tímicas. La unión de la PRL a su receptor activa cascadas de señalización descendentes que influyen en varias funciones celulares.<sup>7</sup>

La hiperprolactinemia, generalmente definida como concentraciones en ayuno al menos 2 horas después de despertarse por encima de 20 ng/ml en hombres y por encima de 25 ng/ml en mujeres, es uno de los trastornos endocrinológicos más comunes del eje hipotalámico-hipofisario<sup>8</sup>. Los síntomas más frecuentes de la hiperprolactinemia crónica incluyen disfunción reproductiva, deterioro sexual, patología mamaria, anomalías asociadas con el hipogonadismo crónico, alteraciones del comportamiento y del estado de ánimo y posible depresión inmunológica.<sup>8</sup>

La PRL además de ejercer su control endocrino sobre la reproducción, el crecimiento, el metabolismo, el comportamiento y el sistema inmunológico, actúa como una citoquina

modulando la respuesta inmunitaria por mecanismos paracrinos y autocrinos. Estas funciones incluyen la capacidad de PRL para aumentar el número de células inmunes en los exudados de la glándula mamaria y para mejorar el efecto de quimiotaxis sobre células T, células T de memoria, células B, monocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, entre otras.

En la diabetes tipo 1, una enfermedad causada por la destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$  pancreáticas, la PRL puede mejorar la eficacia de la terapia con anticuerpos monoclonales anti CD3 para inducir la remisión de la diabetes mediante la regulación de la masa y función de las células  $\beta$ .

De manera similar, de forma experimental la encefalomiелitis autoinmune en un modelo animal se observó el papel de PRL en el retraso en la producción de IFN- $\gamma$ , IL-17A e IL-6 y la proliferación de células T inducida por ratones mielina Agin PRL y PRL-RKO. Estos resultados sugieren un efecto potenciador de PRL en la mejora de ambas enfermedades.

La PRL también puede modular el efecto supresor de las células T reguladoras. La PRL-R es expresada en células Treg. Tanto el porcentaje como la función de las células Treg disminuyen en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en comparación con los individuos sanos. Este hecho podría sugerir una relación entre la vía de señalización de la PRL y la progresión del LES.

Además de la producción y secreción de la pituitaria, la PRL es producida por las células del sistema inmunológico, que también expresan receptores de PRL. En consecuencia, se puede esperar que la PRL actúe sobre el sistema inmunológico a través de vías endocrinas y paracrinas/autocrinas. Las células del sistema inmunológico en la sangre y varios órganos hematopoyéticos expresan constitutivamente PRL-R.<sup>9</sup>

## **ASOCIACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PRL COMO MARCADOR INFLAMATORIO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

La PRL es una hormona proinflamatoria implicada en el desarrollo de enfermedades autoinmunes debido a sus concentraciones aumentadas que se encuentran en mujeres pospúberes en comparación con los hombres. Se ha encontrado, por ejemplo, una prevalencia significativamente mayor de enfermedades tiroideas autoinmunes en las pacientes con prolactinoma en comparación con las mujeres sanas de la misma edad.<sup>10</sup>

La hiperprolactinemia se caracteriza la elevación de la PRL en suero y la tasa esperada de HPRL es del 0.4 al 3% en una población sana.

En la tiroiditis de Hashimoto, que es la enfermedad autoinmune más común asociada con HPRL, se detectó con más frecuencia en pacientes con prolactinoma que en pacientes con acromegalia. De acuerdo con esta observación, los datos recientes de un estudio transversal de casos y controles mostraron que el hipotiroidismo autoinmune es tres veces más común en pacientes con prolactinoma que en mujeres sanas.<sup>11</sup>

La PRL sérica y la actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico (LES) se han asociado positivamente en múltiples estudios. Las concentraciones anormalmente altas de PRL durante el embarazo en el LES también se correlacionan positivamente con la actividad de la enfermedad. Además, dos estudios en humanos doble ciego controlados con placebo han demostrado que la supresión de la PRL con bromocriptina, que también aumenta la concentración de estradiol reduce la actividad de la enfermedad del LES.<sup>12,13</sup>

Un estudio de casos y controles reveló que una mayor duración de la lactancia materna proporcionó un mayor riesgo de AR entre las que portaban la variante PTPN22 1858T o eran positivas para anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) o factor reumatoide (FR). Estudios anteriores han demostrado que los pacientes con AR tienen valores de PRL alterados en suero o líquido sinovial. La concentración de PRL aumentada tiene una progresión más prolongada de la enfermedad y una condición funcional deteriorada. Sin embargo, tampoco se han informado diferencias significativas o incluso concentraciones más bajas en la AR.<sup>14,15</sup>

Se cree que la PRL tiene un papel crucial en el inicio y/o mantenimiento de la inflamación en la artritis reumatoide. Se sabe que la artritis reumatoide suele mejorar durante el embarazo y exacerbar durante el posparto, probablemente debido al aumento de las concentraciones de PRL y la disminución de los títulos séricos de cortisol y estrógeno.<sup>16</sup>

Es interesante observar que la administración de fármacos anti PRL al paciente de artritis reumatoide ha mejorado el estado de la enfermedad. En un estudio realizado por Man Wai Tang se realizó un ensayo clínico donde el objetivo de su estudio fue determinar los concentraciones de PRL en muestras pareadas de suero y líquido sinovial de pacientes con AR y artritis psoriásica, en comparación con pacientes con gota, una enfermedad inflamatoria no autoinmune. En este estudio, se proporcionó evidencia directa de que PRL se expresa localmente en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica, y se correlaciona positivamente con varios parámetros clínicos de la actividad de la enfermedad.<sup>16</sup> En conclusión, podemos encontrar receptores de PRL en células sinoviales T, B y fibroblastos. En otro estudio en ratas, la adición de PRL a las células sinoviales reumatoides provoca un aumento de la producción de enzimas proteolíticas

que causan la destrucción del cartílago y un aumento de la producción de citocinas, lo que indica que la PRL inyectada en las articulaciones causa inflamación.<sup>17</sup>

En las mujeres existen interacciones entre los estrógenos, andrógenos, leptina y PRL por un lado y la interacción entre las respuestas inmunes Th1 y Th2 por el otro. Ambos (hormonas endocrinas y respuestas inmunitarias) fenómenos se ven influenciados de diversas formas durante los estados de transición femeninos, dependiendo de la concentración de diferentes hormonas y citocinas inmunes. Por lo tanto, la fluctuación hormonal, la polarización inmune y los estados de transición juntos aumentan la susceptibilidad de las mujeres a las enfermedades autoinmunes.<sup>18</sup>

## **ASOCIACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PRL COMO MARCADOR INFLAMATORIO EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Los pacientes masculinos como femeninos con prolactinomas presentan un perfil de riesgo cardiovascular más deteriorado<sup>19,20</sup> asociado a una elevada resistencia a la insulina, índice de masa corporal, homocisteína e inflamación de bajo grado. Estos pacientes tienen disfunción endotelial en comparación con los pacientes sanos, la cual ha demostrado que revierte después del tratamiento exitoso de los prolactinomas. Se desconoce si el exceso de PRL afecta directamente la función endotelial.<sup>21</sup>

En la menopausia temprana, el riesgo cardiovascular aumenta sustancialmente, principalmente debido a la pérdida de los efectos protectores de los estrógenos. Como han demostrado varios estudios, la disminución de los estrógenos, como cambio fundamental en estas mujeres, tiene efectos cardiovasculares adversos significativos.<sup>22</sup>

El estudio realizado por George A. Georgiopoulos en donde se examinaron las concentraciones séricas de PRL, en 76 mujeres de  $54.4 \pm 4.9$  años durante menopausia en un periodo de 4.9 a 2.8 años, con las posibles correlaciones con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y los marcadores sustitutos de aterosclerosis preclínica, rigidez arterial y función endotelial y micro circulatoria, encontrando correlación positiva entre las concentraciones séricas de PRL y la presión arterial, pero no con la función endotelial o micro circulatoria o grosor de íntima-media carotídea. Por lo cual se concluyó que la PRL puede desempeñar un papel en la arteriosclerosis acelerada en la menopausia temprana al afectar la presión arterial central y periférica, así como la rigidez arterial.<sup>23</sup>

El primer estudio que informa una asociación positiva independiente de las concentraciones de PRL con todas las causas de mortalidad y las de mortalidad cardiovascular fue realizado por Haring y colaboradores en Alemania quienes concluyeron que las concentraciones séricas más altas de PRL dentro del rango fisiológico se asociaban con un mayor riesgo de mortalidad de cualquier causa y mortalidad cardiovascular en una muestra poblacional de 3929 hombres y mujeres de 20 a 81 años que fueron seguidos durante 10 años, se observaron 419 muertes (10.7%), 132 muertes cardiovasculares (3.4%) y 152 muertes por cáncer (3.9%). Los individuos con concentraciones de PRL en el tercil más alto (en comparación con el tercil de PRL más bajo) experimentaron el mayor riesgo de mortalidad (hombres: HR, 1.75; IC del 95%, 1.32-2.32; mujeres: HR, 1.66; IC del 95%, 1.08– 2.56), con una tendencia significativa en los terciles PRL (P para la tendencia, 0.05).<sup>24</sup>

## MARCADORES INFLAMATORIOS BASADOS EN GLÓBULOS BLANCOS

Existen diferentes marcadores e índices inflamatorios como posibles biomarcadores o factores pronósticos. Las medidas tradicionales, como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), han sido ampliamente estudiadas, previamente. Recientemente, se han introducido varios índices inflamatorios nuevos basados en glóbulos blancos como marcadores de pronóstico: el índice neutrófilos/linfocitos (INL), el índice plaquetas/linfocitos (IPL) y el índice de inflamación inmune sistémica (IIIS).

Tanto el INL como el IPL son relaciones recuento periférico de neutrófilos y linfocitos y del recuento periférico de plaquetas y linfocitos, respectivamente. El IIIS ha integrado recuentos periféricos de linfocitos, neutrófilos y plaquetas en un indicador, con el objetivo de reflejar mejor el equilibrio entre el estado inflamatorio e inmunológico del huésped<sup>10</sup>. El INL, el IPL y el IIIS se pueden calcular fácilmente a partir de medidas disponibles de bajo costo y de uso frecuente, en comparación otras citocinas inflamatorias, incluidas IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , y se cree que son más específicas que la PCR o VSG.<sup>25</sup>

El INL se introdujo como un marcador potencial para determinar la inflamación en trastornos cardíacos y no cardíacos, y se mostró como un predictor de mortalidad a largo plazo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. En estudios este índice también predice inflamación en pacientes con enfermedad renal crónica.<sup>26,27</sup>

Muchos estudios de supervivencia al cáncer han sugerido que el INL es un predictor significativo de la supervivencia global y específica de la enfermedad de los pacientes.<sup>28</sup>

Además, estudios epidemiológicos han informado que la inflamación crónica medida por el INL está relacionada con factores de riesgo clásicos como diabetes mellitus, hipertensión, síndrome metabólico, obesidad, tabaquismo y valores elevados de colesterol.<sup>29</sup>

En estudio recientes se observó que los valores del INL aumentaron significativamente en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, valores elevados del INL y valores bajos de cociente de linfocitos a proteína C reactiva que reflejan un proceso inflamatorio pueden sugerir un mal pronóstico.<sup>30</sup>

## **Planteamiento del problema**

Aunque la hiperprolactinemia es un trastorno común, los efectos de la hiperprolactinemia y su relación con marcadores inflamatorios no es tan claro.

Existen múltiples causas que pueden elevar las concentraciones de PRL como durante el embarazo, el estrés, disfunción hepática avanzada o insuficiencia renal crónica, trastornos de la hipófisis anterior, síndrome de ovario poliquístico, etc.

Sin embargo, en este estudio se trata de correlacionar cuáles de las pacientes con concentraciones altas de PRL o presencia de una etiología asociada a hiperprolactinemia se asocian a un proceso de inflamación, es por ello que se buscó la asociación con el INL como marcador inflamatorio ya establecido.

¿Cuál es la correlación de las concentraciones de PRL con el índice neutrófilos/linfocitos?

## **Justificación**

El índice neutrófilos linfocitos es una relación obtenida a partir del valor de neutrófilos y linfocitos medidos en una biometría hemática. Esta herramienta se ha propuesto como marcador inflamatorio en distintas patologías, así como para determinar la severidad de la enfermedad, la cual ha demostrado ser muy sensible y se obtiene de forma sencilla. La prolactina, es otra herramienta que se ha estudiado como factor inflamatorio en diversas patologías autoinmunes. Por lo anterior, este estudio tiene la finalidad de demostrar la correlación que existe entre INL con las concentraciones de prolactina.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

- Correlacionar las concentraciones de PRL con el índice neutrófilos/linfocitos

### **Objetivos específicos**

- Describir la población con concentraciones normales de PRL con los diferentes resultados del INL.

### **Objetivos secundarios**

- Correlacionar las concentraciones de prolactina con el IPL.

## **Hipótesis**

Existe correlación entre las concentraciones de PRL con el INL.

## **Tipo de estudio**

Es un estudio comparativo.

## **Material y métodos**

El universo consistió en derechohabientes del IMSS del Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" de la consulta ginecológica de enero del 2019 a junio del 2020 y a las cuales se les había realizado determinación de PRL. Posteriormente se acudió al servicio del laboratorio para recabar los resultados de PRL y en el expediente electrónico se recabaron el resto de las variables. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Se documentó edad, peso, talla y se calculó el índice de masa corporal (peso en Kg/talla en m<sup>2</sup>).

En este estudio se calculó INL (número absoluto de neutrófilos/número absoluto de linfocitos) y el IPL (número absoluto de plaquetas/número absoluto de linfocitos). Los resultados se reportaron con medianas e intervalos, se realizó prueba U de Mann-Whitney y análisis de correlación de Spearman. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Asimismo se calculó razón de momios.

**Los criterios de inclusión fueron los siguientes:**

- Mujeres con determinación de PRL sérica y biometría hemática independientemente del motivo de solicitud.
- Pacientes derechohabientes que cuenten con expediente clínico del Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 del IMSS.

**Los criterios de exclusión fueron los siguientes:**

- Pacientes que tengan expediente incompleto con la finalidad de recabar las variables de investigación.
- Paciente con uso de medicamentos que eleven las concentraciones de PRL.
- Pacientes con diagnóstico de tumores productores de PRL.

## Variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
<b>INDEPENDIENTE</b>			
Prolactina (PRL)	La PRL es una hormona polipeptídica sintetizada principalmente por las células lactotropas de la adenohipófisis	Medir PRL en $\mu\text{g/L}$	Cuantitativa continua
<b>DEPENDIENTE</b>			
Índice neutrófilos/linfocitos	Es el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos	Medir el índice neutrófilos linfocitos	Cuantitativa continua
Índice plaquetas/linfocitos	Es el recuento absoluto de plaquetas dividido por el recuento de linfocitos	Medir el índice plaquetas linfocitos	Cuantitativa continua
<b>Variables del sujeto</b>			
Edad	Es el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Mencionar la edad (años) en número arábigo del paciente	Cuantitativa, discreta
Peso	Resultado de la acción que ejerce la fuerza de gravedad sobre los cuerpos.	Medición del peso en kilogramos.	Cuantitativa, continua
Talla	Longitud de la planta de los pies a la parte superior del cráneo.	Medir la estatura en metros.	Cuantitativa, continua
IMC	Es el índice de peso de una persona en relación con su altura. Por encima de 40 se considera obesidad mórbida.	Calcular el IMC con la fórmula de peso en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado.	Cuantitativa continua

### **Análisis estadístico**

Las variables se reportaron en medianas (mínimo y máximo).

La comparación de variables continuas entre grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Se realizó análisis de correlación de Spearman entre las concentraciones de PRL y el INL, y el IPL.

Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Los datos se analizaron mediante el programa SPSS V 20 para Windows.

## Aspectos éticos

1. El investigador garantizó que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como **investigación sin riesgo** ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
  - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
  - b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité de Ética en Investigación de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
  - c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requirió carta de consentimiento informado.
  - d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
  - e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas.
4. Se respetó cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

## Resultados

Se captaron 625 pacientes, 543 con concentraciones normales de PRL (Grupo 1) y 82 con concentraciones elevadas de PRL (Grupo 2). La edad en el grupo 1 fue de 32 (20-59) años y en el grupo 2 de 35 (20-53) años  $p < 0.024$ . Al comparar el grupo de pacientes con concentraciones de PRL normales con el de pacientes con concentraciones elevadas de PRL en cuanto peso, talla e IMC no hubo diferencias entre ambos grupos. Tabla 1

Las pacientes con PRL normal tuvieron un INL menor que las pacientes con la PRL elevada, esta diferencia fue significativa  $p < 0.030$ . En el IPL donde no hubo diferencias significativas entre los grupos con PRL elevada y normal. Tabla 1

Con un punto de corte del INL de 3 y con punto de corte de la PRL en 20 la sensibilidad fue 10%, la especificidad 87%, el VPP 43 y el VPN 49,  $p < 0.019$  OR 2.31 (IC 95%, 1.17-4.54).

Con un punto de corte del INL de 3 y con punto de corte de la PRL en 25 la sensibilidad fue 13%, especificidad 95%, VPP 30 y VPN 88,  $p < 0.005$  OR 3.08 (IC 95%, 1.46-6.50).

Con el IPL no hubo resultados significativos con los dos puntos de corte para PRL.

Hubo correlación mínima pero significativa del INL con las concentraciones de PRL 0.125,  $p < 0.002$ . No hubo correlación significativa entre las concentraciones de PRL y el IPL.

## Discusión

La PRL es una hormona con múltiples funciones como la reproducción, la osmorregulación, el crecimiento y desarrollo, así como la inmunoregulación.<sup>31</sup>

En la inmunoregulación se ha asociado a proliferación de linfocitos T, supervivencia celular, así como molécula de adaptación al estrés contra mediadores inflamatorios importantes para mantener la homeostasis del sistema inmunológico.<sup>32</sup>

La elevación de PRL se ha asociado a una prevalencia significativamente mayor de enfermedades autoinmunes las cuales a su vez se asocian a mayor inflamación. Ejemplos son la presencia de concentraciones más elevadas de PRL en tiroiditis de Hashimoto, mayor PRL y a asociación con actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico (LES) así como un papel crucial en el inicio y/o mantenimiento de la inflamación en la artritis reumatoide.<sup>29,33,34</sup>

El INL es un parámetro de bajo costo y fácil de obtener de una muestra sanguínea de rutina. Este es un marcador potencial para determinar la inflamación en trastornos cardíacos y no cardíacos, así como predictor de mortalidad a largo plazo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.<sup>33</sup> Además, muchos estudios de supervivencia al cáncer han sugerido que el INL es un predictor significativo de la supervivencia global y específica de la enfermedad de los pacientes.

Aunque la hiperprolactinemia es un trastorno común, los efectos de la hiperprolactinemia y su relación con marcadores inflamatorios no es tan clara. Existen múltiples causas que puede elevar las concentraciones de PRL.

En este estudio el INL fue mayor en aquellas con concentraciones altas de PRL lo que traduce un efecto inflamatorio, las repercusiones que puedan tener en la salud requieren otros estudios.

## **Conclusiones**

- El INL fue mayor en mujeres con concentraciones elevadas de PRL.
- Hubo correlación de las concentraciones de PRL con el INL
- Las concentraciones elevadas de PRL pudieran sugerir un proceso inflamatorio asociado.

## Referencias bibliográficas

1. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-631.
2. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.* 1998(3):19:225-68.
3. Dutt A, Kaplitt MG, Kow I-M, Pfaff DW. Prolactin, central nervous system and behavior: a critical review. *Neuroendocrinology* 1994;59(5):413-19.
4. Tucker HA. Hormones, mammary growth, and lactation: a 41-year perspective. *J Dairy Sci.* 2000;83(4):874-84.
5. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101324. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101324.
6. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(1):53-67.
7. Santala M, Suvanto-Luukkonen E, Kyllönen A, Ruukonen A, Puistola U. Hyperprolactinemia complicating juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2001;82(2):389-91.
8. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88.
9. Recalde G, Moreno-Sosa T, Yúdica F, Quintero CA, Sánchez MB, Jahn GA, et al. Contribution of sex steroids and prolactin to the modulation of T and B cells during autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2018;17(5):504-12.

10. Walker SE, McMurray RW, Hourii JM, Allen SH, Keisler D, Sharp GC, et al. Effects of prolactin in stimulating disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840(1):762–72.
11. Jara-Quezada L, Graef A, Lavallo C. Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991;18(3):349-53.
12. Wu Q, Dan YL, Zhao CN, Mao YM, Liu LN, Li XM, et al. Circulating levels of prolactin are elevated in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Postgrad Med.* 2019;131(2):156-62.
13. Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapää Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(6):454-60.
14. Sucheta G, Archana D, Madhur M, Gupta PD, Vaidya S. Serum prolactin levels in women with rheumatoid arthritis. *Biomedical Research-tokyo.* 2013;20(2):115-8.
15. Wu Q, Dan YL, Zhao CN, Mao YM, Liu LN, Li XM, et al. Circulating levels of prolactin are elevated in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Postgrad Med.* 2019;131(2):156-62.
16. Tang MW, Garcia S, Malvar Fernandez B, Gerlag DM, Tak PP, et al. Rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis synovial fluids stimulate prolactin production by macrophages. *J Leukoc Biol.* 2017;102(3):897-904. DOI: 10.1189/jlb.2A0317-115RR.
17. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int Immunopharmacol.* 2001;1(6):995-1008.
18. Yavuz D, Deyneli O, Akpınar I, Yıldız E, Gözü H, Sezgin O, et al. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic premenopausal women. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(3):187-93.

19. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4):366-70.
20. Rossi R, Grimaldi T, Origliani G, Fantini G, Coppi F, Modena MG. Menopause and cardiovascular risk. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5-6):325-8.
21. Tolbert T, Oparil S. Cardiovascular effects of estrogen. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):186-93.
22. Lewis SJ. Risk of cardiovascular disease as a woman ages. *J Reprod Med*. 2007;52:147-51.
23. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D, et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009;54(1):98-105.
24. Haring R, Friedrich N, Völzke H, Vasan RS, Felix SB, Dörr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1215-21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs233.
25. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep*. 2018;12(1):10566. DOI: 10.1038/s41598-018-28646-w.
26. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):993-6.
27. Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif*. 2001;19(2):143-51.
28. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic

- review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):124. DOI: 10.1093/jnci/dju124.
29. Balta S, Ozturk C, Balta I, Demirkol S, Demir M, Celik T, et al. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Inflammation. *Angiology.* 2016;67(3):298-9.
30. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;3:1-2.
31. Yu-Lee LY. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57:435-55.
32. Horseman ND, Zhao W, Montecino-Rodriguez E, Tanaka M, Nakashima K, Engle SJ, et al. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. *EMBO J.*1997;16(1):6926-35.
33. Xu N, Tang X-F, Yao Y, Zhao X, Chen J, Gao Z. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in long-term outcomes of left main and/or three- vessel disease in patients with acute muocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(S1):551-7.

## Anexo 1. Hoja de recolección de datos

PROTOCOLO: **CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE PROLACTINA CON EL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS**

No. Folio: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

Edad:      Peso:      Talla:      IMC: \_\_\_\_\_

BH: HEMOGLOBINA \_\_\_\_\_ PLAQUETAS \_\_\_\_\_, LEUCOCITOS \_\_\_\_\_, LINFOCITOS: \_\_\_\_\_,

NEUTRÓFILOS: \_\_\_\_\_.

ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS: \_\_\_\_\_

ÍNDICE PLAQUETAS/LINFOCITOS: \_\_\_\_\_

## Anexo 2.

Tabla 1. comparativa de variables de acuerdo a las concentraciones de PRL.

	<b>Grupo 1 PRL normal</b>	<b>Grupo 2 PRL elevada</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	32.2 (20-59)	35 (20-53)	0.024
<b>Peso</b>	67 (43-98)	66 (47-106)	0.325
<b>Talla</b>	1.59 (1.43-1.78)	1.57 (1.44-1.70)	0.31
<b>IMC</b>	26.8 (18.6-36.2)	26.6 (21.2-42)	0.633
<b>PRL</b>	14.02 (1-24.9)	33.73 (25-94.5)	0.000
<b>Leucocitos</b>	6.8 (3.7-14.8)	7.84 (4.36-14)	0.001
<b>Neutrófilos</b>	3.78 (1.7-9.52)	4.53 (2.04-10.56)	0.008
<b>Linfocitos</b>	2.10 (1-16)	2.35 (1.2-4.4)	0.398
<b>INL</b>	1.72 (0.3-5.5)	1.92 (0.8-5.5)	0.030
<b>Plaquetas</b>	276 (141-561)	275 (164-509)	0.743
<b>IPL</b>	121.89 (14-368.6)	124.33 (54.9-308.5)	0.971

Los resultados expresan medianas (mínimo y máximo)

INL: Índice de neutrófilos-linfocitos

IPL: Índice de plaquetas-linfocitos

### Anexo 3. Carta de aprobación de SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



#### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3606.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 010 024

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121

FECHA Lunes, 07 de diciembre de 2020

M.E. Sebastian Carranza Lira

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Correlación de las concentraciones de prolactina con el índice neutrófilos/linfocitos**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3606-046

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Dr. Oscar Moreno Alvarez  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No.4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”**



**Declaración de Autenticidad y No Plagio**

Por el presente documento, yo Gabriela Spínola Quezada alumno de posgrado de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia “Luis Castelazo Ayala”, del IMSS.

Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado “*Correlación de las concentraciones de PRL con el índice neutrófilos/linfocitos*” y declaro que:

1) En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas “strictu sensu”, así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).

2) Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en Internet.

3) Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

Gabriela Spínola Quezada

**NOMBRE COMPLETO DEL RESIDENTE**

**Ciudad de México, Agosto del 2021**