



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”

ÍNDICE DE NEUTRÓFILO LINFOCITO EN PACIENTES CON PARTO PRETÉRMINO

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. GRECIA ULLOA GIL SAMANIEGO

ASESOR:

DR. SERGIO ROSALES ORTIZ



CIUDAD DE MÉXICO

GRADUACIÓN FEBRERO 2023



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.

Por medio de la presente informamos que la **C. Grecia Ulloa Gil Samaniego** residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis "Índice de neutrófilo linfocito en pacientes con parto pretérmino" **con No. de registro del proyecto R-2022-3606-030** por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
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. Rogelio Apolo Aguado Pérez

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

Dr. Sergio Rosales Ortiz

Asesor de tesis
Médico de base adscrito al segundo piso ginecología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

Índice

Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	10
Objetivos	11
Justificación.....	12
Material y métodos	13
Análisis estadístico	15
Consideraciones éticas del estudio	15
Resultados	17
Discusión.....	21
Conclusiones.....	23
Tablas	27
Figuras	30
Anexos	34

Agradecimientos

A Dios, por darme otra oportunidad, por poner siempre ángeles en mi camino, por mis médicos, que hicieron posible que pudiera continuar este gran reto, llamado residencia.

A mis padres, por ser mi soporte en este largo recorrido, por sus consejos y amor a la distancia, por darme la fortaleza y serenidad que necesitaba en los momentos donde creí que no podría continuar. A mis hermanos, por estar incondicionalmente para mí.

A los compañeros que se volvieron amigos, Celina, gracias por tus palabras y compañía siempre que fue necesario, Luis, gracias por tu paciencia y disponibilidad en este proceso.

A mis maestros de estos últimos cuatro años, por todo el aprendizaje profesional y personal.

Por último, a mi tutor, Dr. Sergio Rosales Ortiz, gracias por su apoyo, tiempo y compromiso en este proyecto, por confiar en mí y ayudarme a concluir esta etapa.

Resumen

Título: Índice de neutrófilo linfocito en pacientes con parto pretérmino

Antecedentes: Se ha estimado que entre el 5 y el 18 % de todos los embarazos a nivel global terminan en un parto pretérmino, lo que plantea un problema de salud pública importante debido a la morbilidad y mortalidad neonatal asociada. Se sugiere que la inflamación está muy involucrada en el inicio del trabajo de parto tanto en partos prematuros como a término se ha observado alteración del recuento de leucocitos y se ha utilizado dicha alteración para determinar la correlación entre los diferentes tipos de leucocitos y el riesgo de parto pretérmino.

Objetivo General: Describir el índice neutrófilo linfocito en pacientes con parto pretérmino.

Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo.

Material y métodos: Se estudiaron las pacientes con parto pretérmino de diciembre de 2021 a enero de 2022, para ello se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes seleccionadas con base en los criterios de inclusión. De acuerdo a la distribución de la población, se hizo la descripción epidemiología, univariado, posterior un análisis bivariado con comparación de medias y correlación de Pearson considerando una significancia estadística con $p < 0.05$.

Resultados: El INL tuvo una media general de 4.335, para el grupo pretérmino de 4.503 y para el grupo de término 5.020, con una diferencia de medias (prueba t) $p < 0.05$. Al comparar ambos grupos según la indicación de la interrupción de la gestación el inicio de trabajo de parto espontáneo fue la única en la cual se encontró tendencia hacia la significancia $p < 0.08$. Se observó una correlación negativa entre la longitud cervical y el índice neutrófilo linfocito, a menor longitud cervical mayor aumento del índice, sin embargo, no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones. El índice de neutrófilo linfocito en pacientes con parto pretérmino no demostró ser de utilidad como herramienta predictiva de parto pretérmino en este estudio, su impacto potencial es en las pacientes que lo desarrollaron en forma espontánea y con acortamiento cervical.

Palabras clave: parto pretérmino, índice neutrófilo linfocito, amenaza de parto pretérmino, riesgo de parto pretérmino.

Summary

Title: Neutrophil Lymphocyte Index in Preterm Birth Patients

Background: It has been estimated that 5-18 % of all pregnancies globally end in preterm birth, posing a significant public health concern due to morbidity and associated neonatal mortality. It is suggested that inflammation is highly involved in the onset of labor in both preterm and term births, altered leukocyte counts have been observed, and this alteration has been used to determine the correlation between the different types of leukocytes and the risk of preterm birth.

General Objective: To describe the neutrophil lymphocyte index in patients with preterm birth.

Type of study: An observational, cross-sectional, retrospective and comparative study was carried out.

Material and methods: Patients with preterm delivery from December 2021 to January 2022 were studied, for which the clinical records of the selected patients were reviewed based on the inclusion criteria. According to the distribution of the population, the epidemiology description was made, univariate, after a bivariate analysis with comparison of means and Pearson's correlation considering a statistical significance with $p < 0.05$.

Results: The INL had a general mean of 4.335, 4.503 for the preterm group and 5.020 for the term group, with a mean difference (t test) $p < 0.05$. When comparing both groups according to the indication of pregnancy termination, the onset of spontaneous labor was the only one in which a trend towards significance $p < 0.08$ was found. A negative correlation was observed between cervical length and the neutrophil lymphocyte index, the lower the cervical length, the higher the index, however, it was not statistically significant.

Conclusions. The lymphocyte neutrophil index in patients with preterm labor did not prove to be useful as a predictive tool for preterm labor in this study, its potential impact is in patients who developed it spontaneously and with cervical shortening.

Keywords: preterm delivery, neutrophil lymphocyte index, threat of preterm delivery, risk of preterm delivery.

MARCO TEÓRICO

El parto pretérmino, definido como el parto antes de las 37 semanas de gestación, es un desafío importante en obstetricia y en salud neonatal. Se ha estimado que entre el 5 y el 18 % de todos los embarazos terminan en un parto pretérmino, lo que plantea un problema de salud pública importante debido a la morbilidad y mortalidad neonatal (1,2).

En consecuencia, alrededor de 15 millones de recién nacidos nacen antes de término cada año en el mundo, de los cuales un millón muere (2). Además del mayor riesgo de mortalidad, se ha demostrado que los niños prematuros padecen diversas morbilidades a corto y largo plazo y resultados adversos como déficits neurológicos, dificultad de aprendizaje y problemas respiratorios (3).

Existe una creciente evidencia de que los niños prematuros tienen un mayor riesgo de desarrollar algunas enfermedades como el síndrome de dificultad respiratoria, ictericia, inestabilidad de temperatura y dificultad para alimentarse (4,5). Además, el aumento del riesgo de algunas enfermedades en adultos, como enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, accidente cerebrovascular, asma y algunos trastornos psiquiátricos y del comportamiento, también se han relacionado con el parto prematuro (6,7).

En los Estados Unidos de Norteamérica, la carga económica asociada con el parto prematuro se estima en más de 26 mil millones de dólares anuales con un promedio de 51,600 dólares por cada recién nacido prematuro. Los costos médicos promedio del primer año en atención hospitalaria y ambulatoria fueron 10 veces mayores para los prematuros que para los recién nacido a término y la estancia hospitalaria media fue nueve veces más prolongada. La tasa de nacimientos prematuros en 184 países afiliados a las Organización Mundial de la Salud (OMS) va de 5 a 18 %, por eso la OMS estableció que deberá reducirse la tasa de mortalidad neonatal por parto prematuro en 50 % en el período de 2010 - 2025 en los países con tasa a ≥ 5 x 1,000 nacidos vivos, lo que evitaría que 550,000 prematuros mueran cada año para el 2025. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), como institución de referencia, por atender a cerca de la mitad de los nacimientos institucionales en el

país, se reportó en el 2006 la prematuridad como causa de mortalidad infantil en 75 % y de mortalidad neonatal temprana en 62 % de los casos (8,9).

El parto pretérmino se caracteriza por la presencia de contracciones uterinas (> 4 en 20 minutos o > 8 en una hora) y cambios cervicales (< 20 mm ó fibronectina fetal positiva asociado a longitud cervical entre 29 a 20 mm) documentados con membranas amnióticas íntegras entre las 20.1 a las 36 semanas con 6 días (9).

De acuerdo a la edad gestacional de nacimiento, se clasifica en (10):

- Parto pretérmino muy temprano: nacimiento entre las 20 semanas con 0 días hasta las 23 semanas con 6 días.
- Parto pretérmino temprano: nacimiento entre las 24 semanas con 0 días hasta las 33 semanas con 6 días.
- Parto pretérmino tardío: nacimiento entre las 34 semanas con 0 días hasta las 36 semanas con 6 días.

De acuerdo a su causa se clasifica en (10):

- Parto pretérmino espontáneo.
- Parto pretérmino iatrógeno.

El parto prematuro podría inducirse médicamente debido a indicaciones maternas o fetales; sin embargo, la mayoría de ellos (aproximadamente el 70 %) son espontáneos sin causa aparente (11). Se sugiere que la inflamación está muy involucrada en el inicio del trabajo de parto tanto en partos prematuros como a término (12,13), se ha observado alteración del recuento de leucocitos y se ha utilizado dicha alteración para determinar la correlación entre los diferentes tipos de leucocitos y el riesgo de parto pretérmino (13,14). Se ha demostrado que el número de macrófagos aumenta en respuesta tanto a los partos a término como a los prematuros, pero los neutrófilos son principalmente abundantes en la decidua de las pacientes con parto prematuro (15). Por lo tanto, podría plantearse la hipótesis de que los marcadores relacionados con los neutrófilos pueden actuar como un predictor en las pacientes que cursan con riesgo de parto pretérmino.

En los últimos años, la proporción de neutrófilos a linfocitos ha surgido como un nuevo biomarcador inflamatorio potencial y se ha demostrado que se correlaciona con varios resultados adversos en diferentes enfermedades, especialmente en complicaciones obstétricas como la preeclampsia (16), diabetes mellitus gestacional (17) y colestasis intrahepática del embarazo (18). Este índice se puede obtener a partir de una simple prueba de citometría hemática completa que es una prueba de laboratorio económica, accesible y de fácil realización disponible en muchos entornos clínicos. El cálculo del índice neutrófilo linfocito (INL), se obtiene mediante la división del recuento total de neutrófilos (numerador) entre el número total de linfocitos (denominador).

Estudios recientes mostraron que la distribución de glóbulos rojos en suero materno, el índice neutrófilo linfocito, el recuento de glóbulos blancos, el recuento absoluto de linfocitos y el recuento absoluto de neutrófilos podrían orientar a los médicos en la predicción del tiempo de nacimiento con amenaza de trabajo de parto pretérmino (19).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha estimado que entre el 5 y el 18 % de todos los embarazos a nivel global terminan en un parto pretérmino, lo que plantea un problema de salud pública importante debido a la morbilidad y mortalidad neonatal asociada.

Se estima que alrededor de 15 millones de recién nacidos nacen antes de término cada año en el mundo, de los cuales un millón muere. Además del mayor riesgo de mortalidad, se ha demostrado que los niños prematuros padecen diversas morbilidades a corto y largo plazo y resultados adversos como déficits neurológicos, dificultad de aprendizaje y problemas respiratorios.

Todo esto se traduce en un problema de salud pública debido a los costos económicos que se generan secundario a ello, por lo que es fundamental implementar estrategias para reducir la incidencia actual de parto pretérmino.

Se cree que la inflamación está involucrada en el inicio del trabajo de parto pretérmino, por lo que se propuso el uso del índice neutrófilo linfocito como marcador inflamatorio que nos permitió comparar la relación del mismo, respecto a los recién nacidos a término, por lo que se planteó la pregunta ¿El índice de neutrófilo linfocito en pacientes con parto pretérmino es mayor que en las pacientes que no cursan con parto pretérmino? .

OBJETIVOS

General: Describir el índice neutrófilo linfocito en pacientes con parto pretérmino.

Particulares:

1. Determinar la media del índice neutrófilo linfocito en pacientes con parto pretérmino y el de las pacientes sin parto pretérmino.
2. Determinar si existe asociación entre el índice de neutrófilo linfocito y urocultivo en pacientes con parto pretérmino.
3. Determinar si existe asociación entre el índice de neutrófilo linfocito y exudado vaginal en pacientes con parto pretérmino.
4. Determinar si existe asociación entre el índice de neutrófilo linfocito y el antecedente de parto pretérmino.
5. Determinar la prevalencia de parto pretérmino.

JUSTIFICACIÓN

El parto pretérmino es un problema de salud perinatal importante a nivel mundial. Contribuye hasta en 70 % con la mortalidad perinatal a nivel mundial y produce una elevada morbilidad neonatal, manifestada principalmente por secuelas neurológicas que repercuten en la vida futura del neonato, la madre y sus familias.

En el IMSS, como institución de referencia, por atender a cerca de la mitad de los nacimientos institucionales en el país, se reportó en el 2006 la prematurez como causa de mortalidad infantil en 75 % y de mortalidad neonatal temprana en 62 % de los casos.

En el Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, por tratarse de un hospital de referencia, el parto pretérmino es una de las patologías más frecuentes que se abordan a diario, lo que deriva en el ingreso de los recién nacidos a las áreas de atención neonatal, lo cual repercute en los costos generados por los mismos, asociados a la estancia prolongada y requerimiento de unidad de cuidados intensivos neonatales, que impacta directamente en la morbilidad y mortalidad neonatal reportados en la unidad hospitalaria.

Las estrategias implementadas hasta el momento para disminuir el parto pretérmino en el hospital han sido insuficientes para reducir el número de casos de nacimiento pretérmino, por lo que la implementación de nuevas estrategias puede mejorar esta prevalencia, por lo que es importante comprender y predecir las causas de parto pretérmino en nuestra población.

Se propone comparar si el índice neutrófilo linfocito, es mayor en pacientes con parto pretérmino a pacientes con parto de término, y que posteriormente pueda ser utilizado como marcador inflamatorio que ayude a predecir parto pretérmino en la población de riesgo de parto pretérmino del hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Es un protocolo de investigación en el que el análisis estableció relación entre las variables, el diseño del estudio es:

Por la imposición o no de una maniobra de investigación: Observacional.

Por el seguimiento del paciente a través del tiempo: Transversal.

Por la direccionalidad en la obtención de la información: Retrospectivo.

Por la búsqueda de no asociación entre dos variables: Comparativo.

Tipo de estudio: Encuesta.

UNIVERSO DE LA MUESTRA

Pacientes con parto pretérmino de diciembre de 2021 a enero de 2022.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

De la hoja de nacimientos pretérmino, se obtuvo el número de seguridad social de la madre y del recién nacido, de ahí se obtuvo la información del expediente clínico.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA (cálculo del tamaño de muestra)

Asumiendo un nivel de significancia estadística de dos lados de 95 %, una potencia de 80 %, una razón de tamaño de la muestra del grupo expuesto/no expuesto 1, con una diferencia de medias de 11, se tiene una muestra de cada grupo de 37, tamaño total de la muestra 74. Calculado con calculadora digital OpenEpi, versión 3 de código abierto SSCohort.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- Grupo 1; Mujeres con nacimiento pretérmino (entre las 22.0 y 36.6 semanas) entre diciembre 2021 y enero de 2022.
- Grupo 2; Mujeres con nacimiento de término (> 37.0 semanas).
- Feto sin genopatía.

- Biometría hemática no mayor a 24 horas antes del nacimiento.

Exclusión

- Antecedente de cono cervical.

Eliminación

- Paciente con expediente incompleto.

VARIABLES

Independiente: índice neutrófilo – linfocito.

Dependiente: Semanas de gestación al nacimiento.

Clínicas o confusoras: edad, paridad, índice de masa corporal (IMC), antecedente de parto pretérmino, tabaquismo, urocultivo, exudado vaginal, patología materna.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	PRUEBA ESTADÍSTICA
Semanas de gestación al nacimiento	Número de semanas en las que se interrumpe el embarazo o calificación de Capurro al nacimiento. De 22.0 a 36.6 semanas se considera pretérmino, > 37.0 se denomina de término	Cuantitativa continua	Semanas	Estadística descriptiva
Índice de neutrófilo linfocito	División del recuento total de neutrófilos entre el número total de linfocitos.	Cuantitativa	Numérica	Diferencia de medias

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis univariado para las variables cualitativas en frecuencias, porcentajes, fracciones y porcentajes (estadística descriptiva). Un análisis bivariado para demostrar la diferencia entre dos grupos no relacionados, previa determinación de la distribución de los datos, mediante diferencia de medias y asociación entre las diferentes variables mediante X^2 , para todas se considerará una significancia estadística de $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

1. El investigador garantiza 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 de estudio.

2. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como investigación: sin mínimo, ya que únicamente se recabó información del expediente clínico y no se tuvo contacto con la paciente.

3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevó 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 de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” del IMSS.

c. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

d. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas; al captar una paciente que cumple con los criterios de selección se le asignó un folio, el cual solo fue conocido por el investigador principal. Esta información fue resguardada en su computadora y él es el único que conoce la clave de acceso. Posterior a la asignación del folio toda la información que se recabó fue en la hoja de captura que no tenía datos que permitieran identificar a la paciente.

e. Este estudio no requirió de carta de consentimiento informado por escrito porque se recabó información del expediente clínico, sin que se registraran datos que permitan la identificación de la paciente.

4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

5. El procedimiento para la selección de las pacientes fue el siguiente: Se obtuvo de la hoja de nacimientos diarios, el número de seguridad social de aquellos que fueron menores a 37 semanas, así mismo de las pacientes con nacimiento de término. Con este dato se revisó el expediente clínico y se registró la información en la hoja de captura foliada por cada paciente.

6. El procedimiento para garantizar la confidencialidad de los datos personales y la información obtenida fue el siguiente: al considerar una paciente con los criterios de selección, se le asignó un folio, el cual solo el investigador principal conocía su correspondencia con el número de seguridad social. Esta información fue resguardada en la computadora del investigador principal y él es el único que conocía la clave de acceso. Posterior a la asignación del folio toda la información que se va recabó fue en la hoja de captura que no tenía datos que identificaran a la paciente.

7. No se utilizaron muestras biológicas.

RESULTADOS

Del 1 de diciembre de 2021 al 16 de enero de 2022 en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", hubo un total de 1,129 nacimientos, de los cuales 166 fueron pretérmino, con una prevalencia del 14.7 %. De los 166 nacimientos, 43 fueron excluidos de este estudio, por contar con expediente incompleto, dejando una muestra total de 126 pacientes con nacimiento pretérmino. Se eligió una muestra de 121 pacientes con nacimientos a término como grupo control, obteniendo un total de 247 pacientes.

La edad promedio de la muestra fue de 29 años, con una mínima de 15 y máxima de 45 años, con un índice de masa corporal (IMC) promedio de 30.42, predominando con 52 % las pacientes con obesidad, seguida con 37 y 9 % para el grupo con sobrepeso y peso normal respectivamente. El 34 % de las pacientes fueron primigestas, el 66.39 % presentaron comorbilidades durante y previo al embarazo. En las pacientes que se documentó presencia de cultivos positivos, el 2.42 % tenía desarrollo en el urocultivo, el 8.5 % en el exudado vaginal y en ninguna de ellas se documentaron cultivos especiales positivos.

Respecto a los antecedentes, sólo el 4.85 % de las pacientes tenía antecedente de parto pretérmino en gestaciones previas y el 6.07 % afirmó el antecedente de tabaquismo previo al embarazo.

Referente a los recién nacidos, la edad gestacional promedio fue de 35 semanas de acuerdo a la escala de Capurro, la edad gestacional mínima fue de 27 semanas y la máxima de 42 semanas. El 51.82 % de los recién nacidos, fue del sexo femenino. El peso promedio al nacer fue de 2,667 gramos, con un rango de 800 a 4,205 gramos respectivamente.

La valoración de Apgar del recién nacido al primer minuto no se documentó, sin embargo, la adaptación a los 5 y a los 10 minutos se evaluó con una calificación promedio de 8. (Tabla 1)

En el análisis por grupos, para los nacimientos pretérmino (49.2 %) y de término (56.19 %), la edad materna promedio fue de 29 años, con un IMC menor en las

pacientes del grupo pretérmino en comparación a las de término, predominando en ambos grupos la obesidad.

En ambos grupos se observa una similitud respecto a las pacientes primigestas entre 28 – 30 %, en el grupo pretérmino el 40 % y en el de término 44 %. En el grupo de pacientes pretérmino se observó un incremento en la prevalencia de comorbilidades maternas con 79.36 % comparada con las pacientes de término de 52.89 %.

El aislamiento y desarrollo de microorganismos, se encontró en el grupo pretérmino la presencia de urocultivo positivo fue 5 vs 1 respecto al grupo de término y el exudado vaginal positivo en el grupo pretérmino duplicó al grupo de término.

El antecedente de tabaquismo en el grupo pretérmino fue del 8.73 %, más del doble, que el 3.30 % del grupo de término.

El antecedente de parto pretérmino en una gestación previa se triplicó en el grupo pretérmino, con un 7.14 % respecto al 2.4 % del grupo de término. La edad gestacional en ambos grupos no es comparable por ser grupos excluyentes pero para el grupo pretérmino y término fue de 34 y 38 semanas respectivamente. En ambos grupos los recién nacidos femeninos fueron similares, 53 % en el grupo pretérmino y 50 % en el grupo de término. En el grupo pretérmino el peso al nacer promedio fue de 2,367 y en el grupo de término de 3,005 gramos. La adaptación del recién nacido en el grupo pretérmino, valorada con la escala de Apgar, obtuvo una menor calificación a los 5 minutos de 7, sin embargo, en ambos grupos se obtuvieron calificaciones similares a los 10 minutos con un valor de 8.

Se puede observar que en ambos grupos las variables previamente descritas son homogéneas por lo que los resultados son comparativos. La variable de exudado vaginal, resultó tener una diferencia estadísticamente significativa en aquellas pacientes pretérmino con cultivo positivo. (Tabla 2)

De las 247 pacientes de ambos grupos, se identificaron 10 indicaciones diferentes de interrupción de la gestación. La principal indicación de interrupción de la gestación fue el inicio de trabajo de parto espontáneo, en el grupo pretérmino representó el 26.1 % y en el de término el 38 %. La segunda indicación fue por

ruptura espontánea de membranas, en el grupo pretérmino representó el 15 % y en el de término el 13 %. La tercera indicación fue electiva, principalmente por antecedente de cesárea previa en las pacientes de término sin trabajo de parto, representando el 14 % para ambos grupos. La cuarta indicación fue inducción del trabajo de parto, principalmente por comorbilidad materna o fetal preexistente en la que no había contraindicación para la resolución vía vaginal, en el grupo pretérmino representó el 9.5 % y en el de término el 14.8 %. La quinta indicación fueron los trastornos hipertensivos del embarazo, en el espectro de preeclampsia con y sin criterios de severidad, en el grupo pretérmino corresponde al 17.4 % y en el grupo de término, sólo el 1.6 %. (Figura 1)

El INL tuvo una media general de 4.335, mientras que para el grupo pretérmino de 4.503 y para el grupo de término 5.020, con una diferencia de medias (prueba t) de -0.516 con una $p < 0.05$. (Figura 2)

Ante la supuesta diferencia significativa entre los grupos se determinó una curva ROC con un AUC 0.497, $p = 0.9$. (Figura 3)

Al comparar ambos grupos según la indicación de la interrupción de la gestación el inicio de trabajo de parto espontáneo fue la única en la cual se encontró tendencia hacia la significancia $p < 0.08$. En el resto de las indicaciones no se encontró significancia estadística. (Tabla 3). Las medias de pacientes con trabajo de parto espontáneo, preeclampsia, riesgo de pérdida del bienestar fetal y embarazo gemelar se encuentran por encima del valor medio de la muestra (4.335).

La longitud cervical, parámetro que se evalúa únicamente en pacientes con amenaza de parto pretérmino, se midió en el 10.52 % de la muestra total, que correspondió en el grupo de parto pretérmino al 20.63 % de este grupo. De las 126 pacientes del grupo pretérmino, 14 presentaron longitud cervical corta y otras 12 longitud cervical normal.

Las que tuvieron una longitud cervical < 25 mm (11.11 %), se graficaron de acuerdo a la longitud cervical reportada en milímetros contra el índice neutrófilo linfocito en estos grupos, encontrando que en el grupo de 24 - 20 mm ($n = 7$) la media del INL fue de 3.26, en el grupo de 15 - 19 mm ($n = 3$) fue de 4.05, no se registraron

pacientes con longitud de 10 - 14 mm, en el grupo de 5 - 9 mm (n =2) la media del INL fue de 5.26 y en el grupo con longitud < 5 mm (n = 2) de 5.9. La asociación del acortamiento cervical con aumento en el índice neutrófilo linfocito se describe en la figura 4.

En relación con las pacientes que tuvieron una longitud cervical normal, el comportamiento fue en el grupo de 25 – 30 mm (n = 6), la media del INL fue de 2.73, en el grupo de 31 – 35 mm (n = 4) la media del INL fue 4.05, el grupo de 36 – 40 mm (n = 2) el INL promedio fue 3.09 , la curva de este comportamiento se describe en la figura 4.

De las 126 pacientes del grupo pretérmino, el 62 % no contaba con exudado vaginal reciente. Del 37.3 % que contaba con el exudado vaginal reciente, sin desarrollo de microorganismos 27.7 % y solo el 11.9 % tuvieron desarrollo, en este último grupo se valoró el INL encontrando una media de 4.3.

De las 247 pacientes incluidas en ambos grupos, en ninguna se documentaron cultivos especiales positivos.

DISCUSIÓN

El parto pretérmino representa a nivel global el 5 al 18 % de todos los nacimientos, en la población estudiada de diciembre de 2021 a enero de 2022 en el Hospital De Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, corresponde al 14.7 % (1). De estos, el 26.1 % de los nacimientos pretérmino se desencadenaron de forma espontánea.

Un proceso inflamatorio está involucrado con el desencadenamiento del trabajo de parto, tanto partos pretérminos como de término, observando una respuesta celular caracterizada por aumento en el recuento de leucocitos a expensas de neutrofilia dada por el eje hipotálamo hipófisis adrenal fetal, lo cual ha sido utilizado en correlación al riesgo de parto pretérmino.

El trabajo de parto implica procesos inflamatorios fisiológicos iniciando por una respuesta Th3 al inicio del tercer trimestre, los leucocitos se infiltran en el miometrio y cuello uterino durante el trabajo de parto con liberación de enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas, degradando matriz extracelular y desencadenando contracciones miometriales y la inducción de la maduración cervical a través de la liberación local de mediadores inflamatorios (20).

Basados en este supuesto el planteamiento del presente estudio fue determinar si el índice neutrófilo linfocito servía como marcador inflamatorio complementario a la batería ya existente para el diagnóstico de parto pretérmino, asumiendo que estaría elevado. De primera instancia se encontró una diferencia de medias significativa entre los nacimientos de término y los de pretérmino, pero a favor de los embarazos de término. La falta de esta relación se corroboró con una curva, la curva ROC de 0.497.

En un análisis secundario se desglosaron todos los embarazos por causa de resolución, encontrando que las diferentes causas estudiadas no muestran diferencia estadísticamente significativa con respecto a su control esto probablemente debido al proceso inflamatorio que conlleva el puerperio inmediato per se.

Se presume que los eventos inflamatorios en la decidua (la interfaz materno-fetal), caracterizados por la infiltración de leucocitos, son un hallazgo histopatológico inicial durante el parto a término y prematuro.

En las pacientes que tuvieron parto pretérmino, en las cuales previamente se documentó longitud cervical, se observó una correlación negativa entre la longitud cervical y el índice neutrófilo linfocito, por lo que se podría establecer la longitud cervical con el índice neutrófilo linfocito como una herramienta complementaria, ya que como se describió, las otras indicaciones de nacimiento pretérmino no se modificaron en orden.

La población estudiada no es lo suficientemente grande para mostrar una significancia estadística, esta debilidad del estudio se constituye a la vez en un área de oportunidad para un siguiente protocolo de investigación, la implementación de una investigación en la que se documenten estas dos variables de manera seriada podrían mejorar el seguimiento en aquellas pacientes con riesgo de parto pretérmino con un enfoque prenatal de riesgo para identificación y prevención de parto pretérmino en beneficio del binomio.

Consideramos que el INL al ser un marcador, aunque un marcador inflamatorio inespecífico, debe ser utilizado en pacientes con criterios clínicos, bioquímicos y de imagen de amenaza de parto pretérmino. En las causas de interrupción obstétrica quedó claro en el estudio no tiene utilidad, resultado de fortaleza del estudio por el tamaño muestra analizado.

CONCLUSIONES

El índice de neutrófilo linfocito en pacientes con parto pretérmino no demostró ser de utilidad como herramienta predictiva de parto pretérmino en este estudio, su impacto potencial es en las pacientes que lo desarrollaron en forma espontánea y con acortamiento cervical.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4. PMID: 22682464.
2. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Seminars in Perinatology* 2017;41(7):387-91. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.009. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28865982.
3. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010 Jan;88(1):31-8. doi: 10.2471/BLT.08.062554. Epub 2009 Sep 25. PMID: 20428351; PMCID: PMC2802437.
4. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 2013;132(4):741-51. doi: 10.1542/peds.2013-1131. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24062372.
5. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013 Dec;40(4):739-51. doi: 10.1016/j.clp.2013.07.006. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24182959.
6. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term - What do we know? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Feb;24(1):66-83. doi: 10.1016/j.siny.2018.11.001. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30420114.
7. Bertagnolli M, Xie LF, Paquette K, He Y, Cloutier A, et al. Endothelial Colony-Forming Cells in Young Adults Born Preterm: A Novel Link Between Neonatal Complications and Adult Risks for Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jul 9;7(14):e009720. doi: 10.1161/JAHA.118.009720. PMID: 29987124; PMCID: PMC6064846.

8. Boardman, J. P. (2008). Preterm Birth: Causes, Consequences and Prevention. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 28(5), 559–559. doi:10.1080/01443610802243047.
9. Minguet R, Cruz PR, Ruíz RA, et al. Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012). *Ginecol Obstet Mex* 2014;82(07):465-71.
10. Prevención, diagnóstico y tratamiento del parto pretérmino. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017.
11. Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic. *Sci Transl Med*. 2014 Nov 12;6(262):262sr5. doi: 10.1126/scitranslmed.3009871. PMID: 25391484.
12. Yuan M, Jordan F, McInnes IB, Harnett MM, Norman JE. Leukocytes are primed in peripheral blood for activation during term and preterm labour. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(11):713-724. doi:10.1093/molehr/gap054.
13. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J Reprod Immunol*. 2017 Feb;119:62-66. doi: 10.1016/j.jri.2016.11.008. Epub 2016 Dec 2. PMID: 28122664.
14. Gomez-Lopez N, Vadillo-Perez L, Nessim S, Olson DM, Vadillo-Ortega F. Choriondecidua and amnion exhibit selective leukocyte chemotaxis during term human labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):364.e9-16. DOI: 10.1016/j.jri.2009.01.002. PMID: 19406481.
15. Hamilton, S, Oomomian, Y, Stephen, G, et al. Macrophages Infiltrate the Human and Rat Decidua During Term and Preterm Labor: Evidence That Decidual Inflammation Precedes Labor. *Biology of Reproduction*, 2012; 86(2):39. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.095505>.
16. Kang Q, Li W, Yu N, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Apr;20:111-118. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.009. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32279029.

17. Sargin MA, Yassa M, Taymur BD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Apr 26;12:657-65. doi: 10.2147/TCRM.S104247. PMID: 27217758; PMCID: PMC4853164.
18. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Sep;180:12-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.042. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24997423.
19. Tolunay HE, Elci E. Importance of haemogram parameters for prediction of the time of birth in women diagnosed with threatened preterm labour. *J Int Med Res.* 2020 Apr;48(4). doi: 10.1177/0300060520918432. PMID: 32295437; PMCID: PMC7163240.
20. Smith R. Parturition. *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):271-83. doi:10.1056/NEJMra061360. PMID: 17229954.

Tabla 1. Características epidemiológicas de la población

Variable (n, %)	247 (100)
Edad, años (media, mínimo - máximo)	29 (15 – 45)
IMC, k/m ² (media, RIC 25 - 75)	30.42 (27.35 - 33.30)
Primigesta (n, %)	84 (34)
Comorbilidades (n, %)	164 (66.39)
Urocultivo positivo (n, %)	6 (2.42)
Exudado vaginal positivo (n, %)	21 (8.5)
Cultivos especiales (n, %)	0
Longitud cervical (n, %)	26 (10.52)
Antecedente de parto pretérmino (n, %)	12 (4.85)
Tabaquismo (n, %)	15 (6.07)
Edad de recién nacido, semanas (media, RIC 25 - 75)	35 (36 – 38)
Recién nacido femenino (n, %)	128 (51.82)
Peso del recién nacido, gramos (mediana, mínimo - máximo)	2,667 (800 – 4,205)
Apgar 5 minutos (media, mínimo - máximo)	8 (2 - 9)
Apgar 10 minutos (media, mínimo - máximo)	8 (7 - 9)

IMC; Índice de masa corporal
k/cm²; kilo/centímetro al cuadrado
RIC; Rango intercuartil

Tabla 2. Características de la población de acuerdo al grupo pretérmino y término

Variable (n, %)	Pretérmino 126 (100)	Término 121 (100)	p
Edad, años (media, mínimo - máximo)	30 (17 - 43)	28 (15 - 45)	0.9
IMC, k/cm ² (media, RIC 25 - 75)	29.86 (26.85 - 32.49)	31.16 (27.8 - 33.62)	0.9
Primigesta (n, %)	40 (79.36)	44 (36.36)	0.4
Comorbilidades (n, %)	100 (79.36)	64 (52.89)	0.001
Urocultivo positivo (n, %)	5 (3.96)	1 (0.82)	0.001
Exudado vaginal (n, %)	15 (11.90)	6 (4.95)	0.05
Cultivos especiales (n, %)	0	0	-
Longitud cervical (n, %)	26 (20.63)	0	-
Antecedente de parto pretérmino (n, %)	9 (7.14)	3 (2.47)	0.08
Tabaquismo (n, %)	11 (8.73)	4 (3.33)	0.07
Edad de recién nacido, semanas (media, RIC 25 - 75)	34 (36 - 36)	38 (38 - 40)	0.001
Recién nacido femenino (n, %)	67 (53.17)	61 (50.41)	0.6
Peso del recién nacido, gramos (mediana, mínimo - máximo)	2367 (800 - 4205)	3005 (2180 - 3995)	0.001
Apgar 5 minutos (media, mínimo - máximo)	7 (2 - 9)	8 (6 - 9)	0.007
Apgar 10 minutos (media, mínimo - máximo)	8 (7 - 9)	8 (8 -9)	0.001

IMC; Índice de masa corporal
k/cm²; kilo/centímetro al cuadrado
RIC; Rango intercuartil

Tabla 3. Comparación de la media del INL de acuerdo con la indicación de interrupción del embarazo en los grupos de pretérmino y término con su significancia

	Pretérmino	Término	p
Muestra general	4.50	5.02	0.05*
Trabajo de parto espontáneo	4.92	4.64	0.08
Inducción del trabajo de parto por comorbilidad materna	3.84	2.93	0.8
Ruptura de membranas	3.85	3.95	0.2
Preeclampsia	9.05	4.5	0.5
Iatrógena/ electiva	3.73	3.52	0.2
Inducción fallida del trabajo de parto	0	2.93	-
Riesgo de pérdida del bienestar fetal	10.6	6.5	0.2
Oligohidramnios/ anhidramnios	3.32	5.02	0.9
Restricción del crecimiento	0	3.35	-
Embarazo gemelar	5.2	4.85	0.3

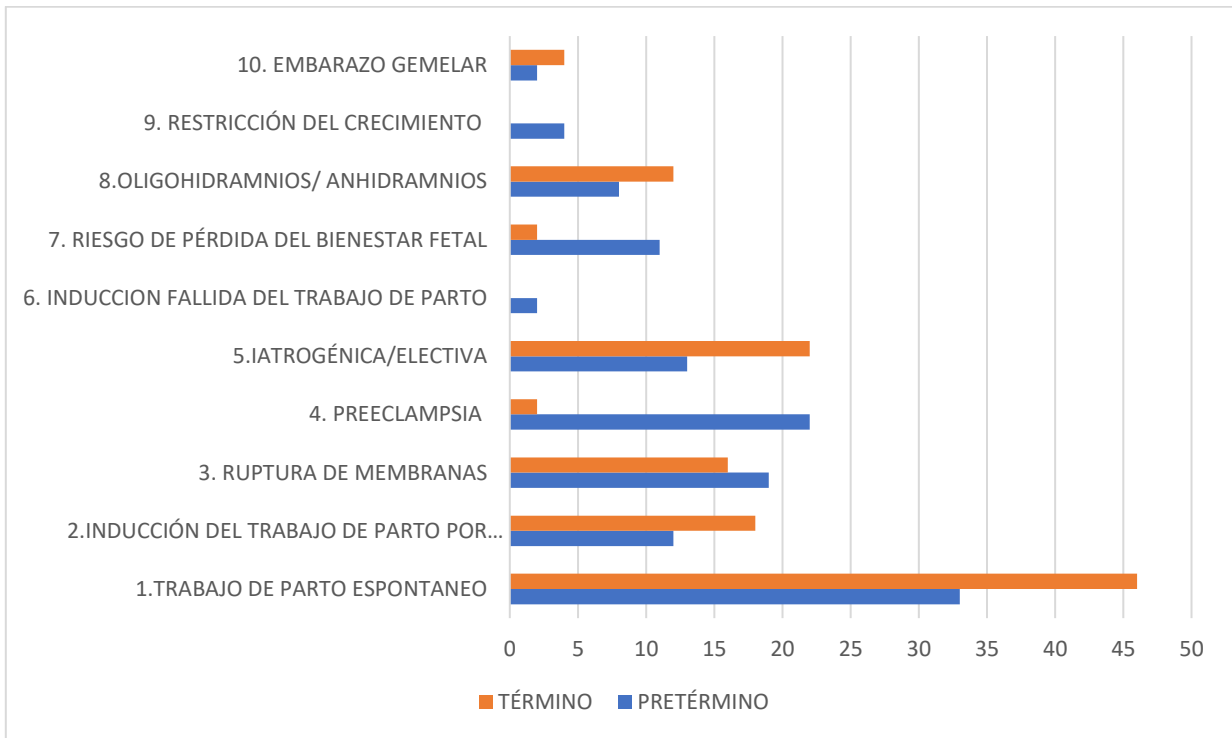


Figura 1. Indicaciones de interrupción de los embarazos por grupo de pretérmino y término

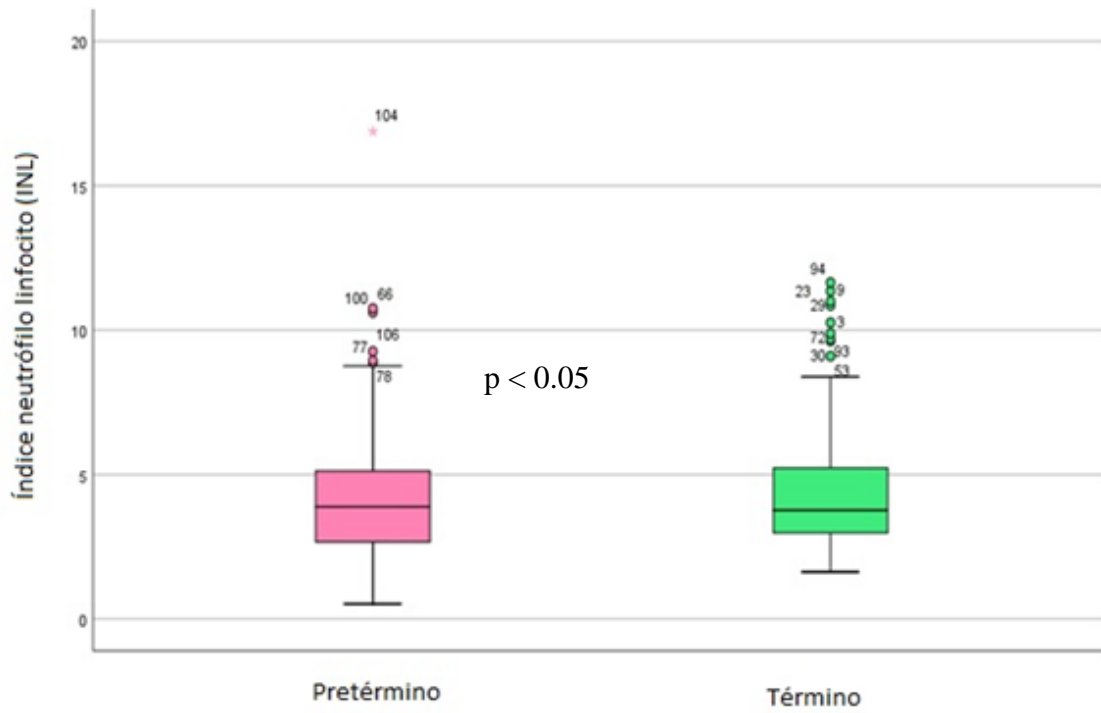


Figura 2. Comparación de medias mediante prueba de t, entre los grupos de pretérmino y término

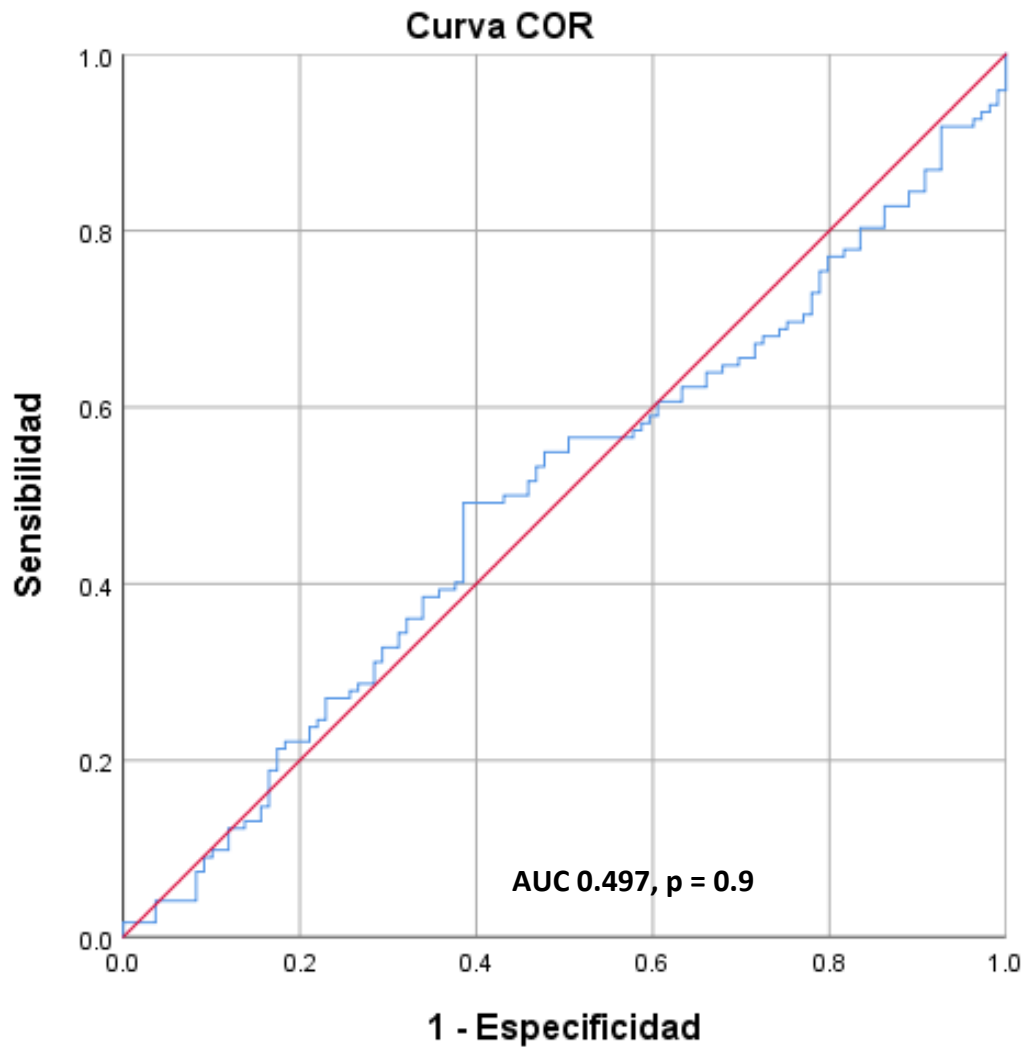


Figura 3. Curva ROC entre el INL y nacimiento pretérmino

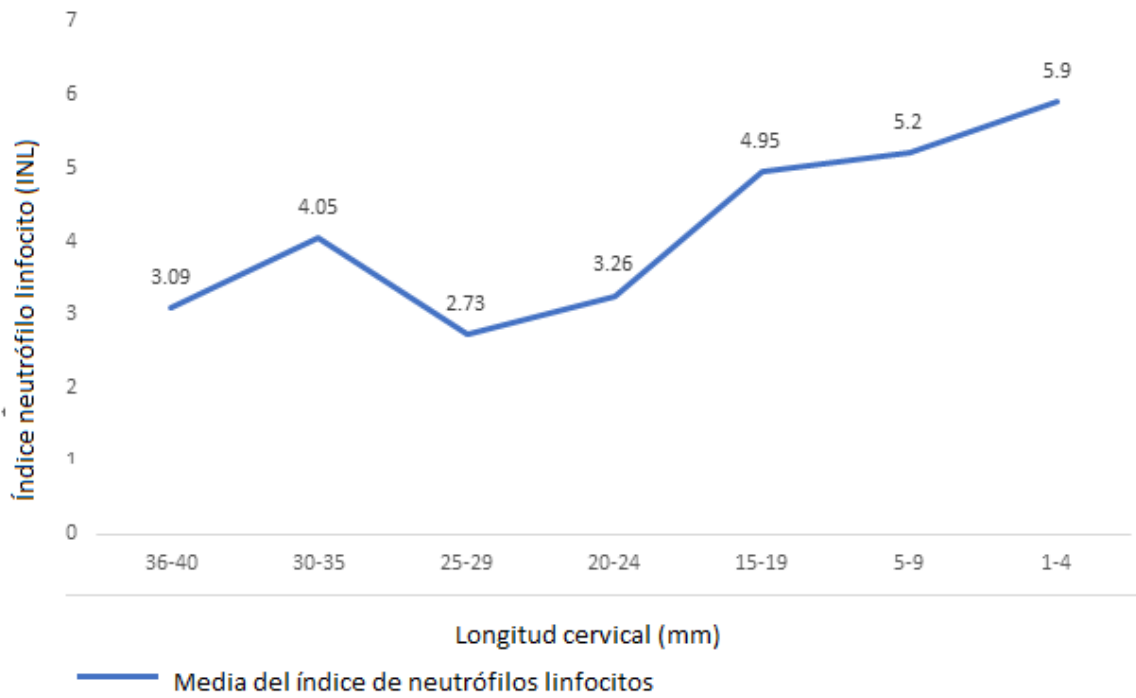


Figura 4. Comportamiento de índice de neutrófilos linfocitos respecto a la longitud cervical en milímetros

Anexo 1. Carta de aceptación por el Comité Local de Investigación en Salud

11/7/22, 14:50

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 **CONBIOÉTICA 09 CEI 026 2016121**

FECHA **Lunes, 11 de julio de 2022**

M.E. Sergio Rosales Ortiz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Índice de neutrófilo linfocito en pacientes con parto pretérmino** 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-2022-3606-030

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 Alvaraz
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Anexo 2

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

Hoja de captura de datos

Folio: _____.

Fecha de nacimiento: ____-____-____.

Semanas al nacimiento: _____. Peso: _____ gramos.

Pretérmino: _____. Término: _____.

Espontáneo: _____. Inducido: _____.

Parto: _____. Cesárea: _____.

Edad materna: ____ años. Peso: _____. Talla: _____. IMC: _____.

Gesta: _____. Parto: _____. Cesárea: _____. Aborto: _____.

Mola: _____. Ectópico: _____.

Antecedente de parto pretérmino: SI NO

Tabaquismo: SI NO

IMC Bajo al inicio del embarazo SI NO

Urocultivo positivo SI NO

Germen: _____

Exudado vaginal SI NO

Germen: _____

Cultivos especiales: _____

Enfermedad periodontal SI NO

Amenaza de aborto (1er trimestre) SI NO

Amenaza de parto pretérmino SI NO

Número de episodios: _____.

Longitud cervical: _____ mm.

Infección neonatal SI NO

Biometría hemática

materna

Neonatal

Hb

Hto

Leucocitos

Neutrófilos

Linfocitos

Plaquetas

Índice neutrófilo linfocitos



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 Grecia Ulloa Gil Samaniego alumna 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 "Índice de neutrófilo linfocito en pacientes con parto pretérmino", 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.

Grecia Ulloa Gil Samaniego

Ciudad de México agosto de 2022